

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ -
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА»

На правах рукописи



Китаева Юлия Сергеевна

**Распространенность и факторы риска формирования нарушений
минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина
после программной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации
гемопозитических стволовых клеток**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Праскурничий Евгений Аркадьевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина	15
1.2. Факторы риска остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина.....	22
1.2.1. Основные факторы риска остеопороза.....	23
1.2.2. Цитостатическая терапия, как фактор риска остеопороза	25
1.2.3. Глюкокортикостероидная терапия, как фактор риска остеопороза	26
1.2.4. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, как фактор риска остеопороза.....	28
1.3. Профилактика и лечение остеопороза у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц	34
2.2. Методы исследования	43
2.2.1. Общеклинические методы	45
2.2.2. Исследование нарушений костной ткани	45
2.2.3. Исследование микроархитектоники костной ткани	46
2.2.4. Изучение факторов риска остеопороза при анализе анамнестических данных по результатам анкетирования	48
2.2.5. Методы статистической обработки полученных результатов	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
3.1. Анализ распространенности факторов риска низкоэнергетических переломов, ассоциированных с остеопенией/остеопорозом, выявленных из анамнестических данных	51
3.2. Показатели минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах.....	61

3.2.1. Результаты сравнительной оценки показателей минеральной плотности костной ткани в группах патогенетической терапии и группе контроля	61
3.2.2. Результаты сравнительной оценки показателей минеральной плотности костной ткани у женщин с лимфомой Ходжкина в группах патогенетической терапии.....	72
3.2.3. Результаты сравнительной оценки показателей минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина с поражением и без поражения костного мозга.....	77
3.3. Риск низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ, получающих патогенетическую терапию	82
3.3.1. Результаты сравнительной оценки показателей трабекулярного костного индекса у пациентов групп патогенетической терапии и группы контроля.....	83
3.3.2. Результаты сравнительной оценки показателей трабекулярного костного индекса у женщин групп патогенетической терапии	88
3.3.3. Результаты сравнительной оценки показателей трабекулярного костного индекса у пациентов с лимфомой Ходжкина с поражением и без поражения костного мозга.....	89
3.4. Прогностическая модель профилактики остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на фоне патогенетической терапии	91
3.5. Клинические случаи пациентов с лимфомой Ходжкина	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ А.	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является потенциально излечимым заболеванием в онкогематологии (более 80% излеченности пациентов) благодаря использованию современных протоколов лечения [22,123]. Данное заболевание развивается преимущественно в молодом трудоспособном возрасте [22], что делает вопросы профилактики осложнений и качества жизни чрезвычайно важными.

Проблема нарушения минеральной плотности костной ткани (МПК) для пациентов с ЛХ является актуальной для онкогематологии. Процесс моделирования и ремоделирование костной ткани при гематологических заболеваниях представляет собой огромный интерес. Специфические ферменты и биологически активные вещества, вырабатываемые остеобластами и остеокластами, поступают в кровоток и оказывают влияние на метаболические процессы костной ткани. Особый интерес представляет понимание механизмов развития вторичного остеопороза, а также ранняя диагностика и выбор тактики лечения [19,22].

Лечения ЛХ в настоящее время предполагает применение интенсивной полихимиотерапии (ПХТ), включающей в себя использование цитотоксических противоопухолевых препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС), которые, несмотря на абсолютную пользу в терапии данного заболевания, способны усугубить резорбционные процессы в костной ткани [25]. Для пациентов с рефрактерным или рецидивным течением заболевания показано проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), что позволяет заподозрить у данной категории больных более серьезное вмешательство в процесс ремоделирования костной ткани, по причине большей токсичности, которая суммируется с проведенной ранее ПХТ [25,123].

Высокие дозы ГКС, алкилирующие препараты, применяемые в схемах ПХТ, существенно повышают риск развития остеопении/остеопороза у пациентов

с ЛХ, получивших разные варианты патогенетической терапии. Подобные закономерности наблюдаются у пациенток с вторичной постцитостатической аменореей и пациентов с поражением костного мозга в дебюте заболевания.

В настоящее время исследований, посвященных оценке состояния костной ткани у пациентов с ЛХ, недостаточно [19,25,123], несмотря на имеющиеся научные данные о высоком риске развития нарушений МПК у пациентов с ЛХ, программа профилактики этой группы осложнений у данной категории больных остается неразработанной.

Таким образом, оценка роли клинических, гематологических, а также роли патогенетической терапии, как фактора риска развития нарушений метаболизма костной ткани у больных ЛХ, получивших противоопухолевую терапию, является актуальной научной задачей

Степень разработанности темы исследования

Литературные данные о развитии остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших разные варианты противоопухолевой терапии в настоящее время немногочисленны и не позволяют оценить проблему в полном объеме. Исследований костной микроархитектоники у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии, к сожалению, практически нет.

Ассоциированная с проводимой противоопухолевой терапией потеря костной ткани приводит к развитию длительного и прогрессирующего остеопороза и связанных с ним низкоэнергетических переломов. Однако вопросы патогенетических взаимоотношений ЛХ и снижением МПК во многом остаются открытыми.

Изучение изменений микроархитектоники костной ткани, лежащей в основе формирования остеопороза у данных пациентов, которые повышают риск низкоэнергетических переломов, а также недостаточная эффективность DXA-сканирования костей в идентификации указанных изменений у пациентов с ЛХ диктует поиск новых методов диагностики.

Таким образом, оценка роли общих и специфических (клинических, гематологических) факторов в развитии нарушений метаболизма костной ткани у больных ЛХ является актуальной научной задачей.

Цель исследования

Определить значение патогенетической терапии лимфомы Ходжкина, как фактора риска развития остеопении и остеопороза, и обосновать необходимость их целенаправленной профилактики у пациентов на разных этапах лечения, включающего полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Задачи исследования

1. Изучить денситометрические показатели костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина.
2. Сравнить денситометрические показатели костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина на фоне стандартной полихимиотерапии и при дополнении последней аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.
3. Оценить целесообразность определения трабекулярного костного индекса в дополнение к проводимой двухэнергетической абсорбциометрии для более точной верификации нарушений микроархитектоники костной ткани и оценки риска низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина, в том числе среди лиц с поражением костного мозга в дебюте заболевания и у женщин с вторичной постциклостатической аменореей.
4. Определить значение трабекулярного костного индекса, как предиктора риска развития низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина на разных этапах лечения.

5. Детализировать структуру рисков развития низкоэнергетических переломов в группах пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии.

6. Разработать прогностическую модель определения риска остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на разных этапах лечения.

Научная новизна

На основании проведенного исследования среди пациентов с ЛХ, получивших стандартную ПХТ в сравнении с пациентами, получившими к ней дополнительно аутоТГСК, впервые показана высокая частота распространенности остеопении/остеопороза, ассоциированная с патогенетической терапией. Проведена оценка денситометрических показателей у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, с поражением костного мозга и у женщин с развитием вторичной постцитостатической аменореи.

Продемонстрирована ассоциация развития остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ на разных этапах лечения с длительностью и суммарной дозировкой приема цитостатической терапии, ГКС и проведением аутоТГСК.

Проведен клинико-инструментальный анализ распространенности остеопении/остеопороза у данной категории пациентов, продемонстрирована высокая распространенность как общих (ранняя менопауза, курение и др.), так и специфичных для пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию (ПХТ, ГКС, аутоТГСК) факторов риска развития остеопении/остеопороза.

Продемонстрирована необходимость комплексной оценки всех факторов риска снижения МПК у пациентов с ЛХ, получивших стандартную ПХТ в сравнении с пациентами, получившими к ней дополнительно аутоТГСК. Показано, что изменение МПК является далеко не единственным предиктором риска развития остеопоротических переломов, так как последние могут развиваться и при нормальных показателях МПК.

Впервые в российской популяции пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, показано применение трабекулярного костного индекса (ТКИ) для оценки вероятности развития переломов. При этом стратификация рисков низкоэнергетических переломов также проведена у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга и у женщин с развитием ранней постцитостатической аменореи.

Впервые разработана модель, структура которой соответствует алгоритму принятия решения о необходимости проведения профилактических мероприятий остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получившие стандартную ПХТ или аутоТГСК.

По результатам исследований, представленных в диссертационной работе получены два патента на базы данных. Первая база данных - «База данных клинических исследований факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина» RU 2022622359 от 27.09.2022г., на основе которой была создана база данных «Параметры алгоритма оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после патогенетической терапии» RU2022621666 от 08.07.2022г.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволили определить роль общих и специфических факторов риска остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию. Показаны закономерности развития остеопороза у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга и у женщин с ЛХ с вторичной постцитостатической аменореей. Продемонстрирована роль цитостатической терапии, ГКС и аутоТГСК в развитии остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших стандартную ПХТ в сравнении с пациентами, получившими к ней дополнительно аутоТГСК.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA-сканирование костной ткани) не может быть использована для прогнозирования рисков низкоэнергетических переломов, но может быть применена для формирования групп риска развития остеопороза.

Применение ТКИ у пациентов с ЛХ, включающая в себя пациентов с поражением костного мозга и женщин с развитием ранней постцитостатической аменореей, в качестве предпочтительного метода оценки микроархитектоники костной ткани после применения патогенетического лечения в виду его большей чувствительности по сравнению с использованием стандартной МПК. Использование ТКИ позволяет стратифицировать риск развития низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ, получивших разные варианты патогенетической терапии.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке принципов ранней диагностики остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию. Показано использование ТКИ у пациентов с ЛХ, включающие в себя пациентов с поражением костного мозга и женщин с развитием ранней постцитостатической аменореей, получивших разные варианты противоопухолевого лечения, позволяющий выявить остеопению/остеопороз и определить риск развития низкоэнергетических переломов.

Выявленные в ходе исследования факторы риска могут быть использованы при формировании групп риска по остеопении/остеопорозу, а также низкоэнергетических переломов, а значит, возможность проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, инвалидизации и смертности пациентов с ЛХ вследствие переломов.

Результаты исследования продемонстрировали высокую распространенность снижения МПК у пациентов с ЛХ после стандартной ПХТ и аутоТГСК, что обосновывает необходимость разработки и внедрения в практическом здравоохранении программ первичной профилактики.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено в несколько этапов. На первом этапе изучена доступная научная медицинская литература, посвященная вопросам нарушения МПК у пациентов с ЛХ, особенностям ремоделирования костной ткани после патогенетической терапии. Всего было проанализировано 150 источников, из них отечественных – 42, зарубежных – 108.

На следующем этапе проведен отбор пациентов и их обследование. В исследовании приняли участие 88 пациентов с установленным диагнозом ЛХ, получивших патогенетическую терапию, и 30 человек – здоровых добровольцев. В стандартный алгоритм обследования (физикальное, лабораторно-инструментальное) дополнительно была включена оценка микроархитектоники костной ткани. Измерялись количественные параметры, такие как индекс массы тела, количество проведенных курсов ПХТ и аутоТГСК, результаты денситометрических измерений и ТКИ. Анализировались качественные параметры заболевания: проводилась оценка степени тяжести симптомов ЛХ и остеопении/остеопороза, наличие / отсутствие низкоэнергетических переломов.

В зависимости от полученной патогенетической терапии пациенты были разделены на две основные равные по количеству участников группы ($n = 44$), которым проведена DXA – сканирование кости с подсчетом ТКИ и определения риска развития переломов, в том числе среди лиц с поражением костного мозга в дебюте заболевания и у женщин с вторичной постгипоталамической аменореей.

На третьем этапе научной работы был проведен комплексный статистический анализ полученных данных, проведена оценка денситометрических показателей, ТКИ, разработан алгоритм, позволяющий рассчитать вероятность развития остеопороза/остеопении и необходимость проведения профилактических мероприятий у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с лимфомой Ходжкина имеют высокий риск снижения минеральной плотности костной ткани и формирования остеопении/остеопороза, ассоциированный с проводимой патогенетической терапией.
2. Сохранение в нормальных пределах стандартных денситометрических показателей у пациентов с лимфомой Ходжкина, может сочетаться со сниженными значениями трабекулярного костного индекса, которые в подобных случаях характеризуют повышенный риск низкоэнергетических переломов.
3. Риск остеопении/остеопороза и необходимость профилактических мероприятий у пациентов с лимфомой Ходжкина должны оцениваться с помощью прогностической модели, учитывающей денситометрические показатели (включая трабекулярный костный индекс), особенности патогенетической терапии, а также половую принадлежность и статус курения.

Степень достоверности и апробация диссертации

Степень достоверности, полученных в настоящем исследовании результатов, подтверждается проверкой первичной документации, достаточным объемом выборки, статистическим анализом, логичностью выводов, а также проведенным анализом доступной научной литературы. Исследования проведены на высоком методическом уровне, обработаны при помощи современных методов статистической обработки полученных данных. Выводы данной работы и практические рекомендации научно обоснованы и вытекают из результатов исследования.

Результаты диссертационной работы были представлены на форуме экспертов по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум» (г. Москва, 25-26 сентября 2020 г.), VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 18-19 мая

2022г.); IV Научно-практической конференции с международным участием «Научный Авангард» (г. Москва, 20-21 мая 2022г.); Школа для врачей-гематологов с международным участием «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: фокус на терапии осложнений» (Санкт-Петербург, 15-16 июня 2022г.).

Апробация диссертации проведена 03.03.2023 г. на совместном заседании кафедр Терапии и Восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, сестринского дела с курсом спортивной медицины Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна».

Личный вклад автора

Вклад автора диссертационной работы определяется тем, что исследователем лично определено направление исследования, сформулированы цели и задачи, разработан план исследования, выбраны методы для его реализации. Автор разработала прогностическую модель профилактики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на фоне патогенетической терапии, самостоятельно обработала полученные клинические данные, провела статистическую обработку результатов исследований, сравнила выводы собственной работы с имеющимися в литературе данными и изложила результаты исследования в тексте диссертации. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования, начиная от постановки цели и задач исследования, и заканчивая обсуждением результатов, и формулировки выводов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, области исследования 3,4,5.

Публикации

Результаты исследования были представлены в 9 научных работах соискателя, в том числе в 5 статьях периодических изданий, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 из которых, статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 4 публикации по результатам исследования в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций с международным участием.

По результатам исследований, представленных в диссертационной работе получены два патента.

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую работу отделения гематологии ГАУЗ СО "Центральная городская больница №7" г. Екатеринбурга.

Материалы, полученные в результате проведенного исследования, используются в качестве лекционного материала с клиническими ординаторами, проходящими обучение на кафедре пропедевтики внутренних болезней Федеральное образовательное бюджетное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, а также на кафедре терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного

образования Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», г. Москва.

Структура и объем диссертации

Настоящая исследовательская работа написана на русском языке, изложена на 149 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 21 таблицами и 25 рисунками. Диссертация состоит из введения, четырех стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает 150 источника: 42 отечественных публикаций и 108 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это лимфопролиферативное (ЛПЗ) В-клеточное злокачественное заболевание с неизвестной этиологией, характеризуется выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением [22].

Заболеваемость в Российской Федерации составляет 2.2 случая на 100 тыс. населения в год, смертность достигает 0.61 случай на 100 тыс. населения в год [22,126]. ЛХ имеет два пика заболеваемости, которые представлены следующим образом: первый пик приходится на 16-35 лет и в этот возрастной период преобладают женщины, второй пик – на возраст 50 лет и старше, в который преобладают мужчины [22].

1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина

ЛХ относится к злокачественным новообразованиям, имеющим своеобразную морфоиммунологическую, молекулярно-биологическую и клиническую характеристику. Согласно гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения от 2008 г. выделяют два типа ЛХ: классическая ЛХ и нодулярная с лимфоидным преобладанием. Классическая ЛХ разделяется гистологически на 4 варианта заболевания: нодулярный склероз, смешанно-клеточный, вариант с большим количеством лимфоцитов и изредка встречающийся вариант с лимфоидным истощением [22,46,67,68]. Все варианты классической ЛХ имеют похожий иммунофенотип CD30+, CD15+, PAX-5, при которых также может диагностироваться вирус Эпштейн-Барр (LMP1/EBER) [22,46,67,68]. Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается по иммуноморфологическим признакам и экспрессирует CD3+, CD20+, PAX-5, Oct-2 и другие В-клеточные антигены [68,69,124].

Морфологическая основа представлена многочисленными злокачественными одноядерными клетками Ходжкина и многоядерными клетками Березовского – Рид – Штенберга, которые располагаются в иммунных клетках микроокружения [105]. Особенностью морфологической картины является малое содержание злокачественных клеток в массе опухоли среди клеток воспаления и фиброза (малые лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, гистиоциты, плазматические клетки и фибробласты) [79,102]. Иммунный ответ организма на развитие опухоли в лимфатическом узле представлен Т – лимфоцитами, NK – клетками, экспрессирующими PD – 1, а также макрофагами [45,97]. Взаимодействие между клетками Ходжкина/Березовского – Рид – Штенберга и клетками реактивного фона играет ключевую роль в развитии и дальнейшем течении заболевания, которое осуществляется с помощью цитокинов и хемокинов (интерлейкины (4,25,72,81,18,146), фактор некроза опухоли и трансформирующий фактор роста- β) [45]. С одной стороны клетки опухолевого микроокружения обеспечивают рост и стимуляцию опухоли, с другой стороны – не способны ее уничтожить. Таким образом, это отражает неэффективный клеточный иммунитет [22].

Распределение пациентов на гистологические варианты имеет большое прогностическое значение. Так, например, пациенты с нодулярным склерозом чаще диагностируются на ранних стадиях и в более молодом возрасте, со смешанно-клеточным вариантом – пациенты старшего возраст, продвинутой стадией заболевания и большой массой опухоли. Лимфоидное истощение выявляется чаще у пациентов с иммунокомпроментированными заболеваниями и экстранодальным поражением. Однако нодулярный склероз ЛХ с лимфоидным преобладанием имеет более медленное течение и реже рецидивирует [130].

При всем многообразии клиническая картина ЛХ включает: увеличение периферических лимфоузлов; кожный зуд; при поражении средостения – боль в грудной клетке, кашель преимущественно сухой, одышка, синдром верхней полой вены; симптомы интоксикации (В-симптомы: лихорадка выше 38°, ночная потливость, снижение массы тела на 10% за 6 месяцев) [22]. Распространение

процесса происходит лимфогенным метастазированием в органы и ткани. Чаще поражаются легкие, реже – печень, костный мозг, плевра. В биохимических анализах не отмечено характерных изменений. Однако в общем анализе крови – может быть ускорение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз и/или лимфопения, тромбоцитоз (может быть признаком поражения костного мозга) [22].

Для определения распространения опухолевого процесса у пациентов с ЛХ используют компьютерную томографию (КТ) шеи, органов грудной клетки и брюшной полости и малого таза с введением контрастного вещества и/или позитронно – эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), являющейся высокоинформативным методом диагностики [22].

За последнее время ЛХ является потенциально излечимым заболеванием благодаря современным подходам в лечении [50,116,117,143]. Современные протоколы химиотерапии в зависимости от стадии заболевания ЛХ обеспечивают 5-летнюю выживаемость – 66 % - 92 %, общую выживаемость – 84 % - 97 % [47,48,122].

Всем пациентам с ЛХ до начала противоопухолевой терапии определяют прогностическую группу согласно критериям Германской группы по изучению ЛХ (GHSg), а также необходимую интенсивность лечения с помощью международного прогностического индекса [22].

В качестве терапии первой линии для пациентов ЛХ с ранними стадиями благоприятным прогнозом применяются 2-4 курса ПХТ по протоколу ABVD (доксорубин 25 мг/м² в 1 и 15 дни, блеомицин 10 мг/м² в дни 2 и 15, винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) в дни 1 и 15, дакарбазин 375 мг/м² в дни 1 и 15), с последующей лучевой терапией в суммарной дозе 30 Гр на зоны исходного поражения [22,25,31].

Пациентам с ЛХ продвинутыми стадиями, моложе 50 лет, неблагоприятным прогнозом назначают следующие интенсифицированные программы ПХТ по протоколам 6 циклов escBEACOPP (циклофосфан 1250 мг/м² в день 1, адрибластин 35 мг/м² в день 1, вепезид 200 мг/м² в дни 1 -3, прокарбазин 100 мг/м²

в дни 1 – 7 или дакарбазин 375 мг/м^2 в день 1, преднизолон 40 мг/м^2 в дни 1 - 14, блеомицин 10 мг/м^2 в день 8, винкристин $1,4 \text{ мг/ м}^2$ (суммарно не более 2мг) в день 8), 8 циклов VEACOPP – 14 (циклофосфан 650 мг/м^2 в день 1, адриабластин 25 мг/м^2 в день 1, вепезид 100 мг/м^2 в дни 1 -3, прокарбази 100 мг/м^2 в дни 1 -7 или дакарбазин 375 мг/м^2 в день 1, преднизолон 40 мг/м^2 в дни 1 - 7, блеомицин 10 мг/м^2 в день 8, винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (суммарно не более 2мг) в день 8), с последующей ЛТ (СОД 30–36 Гр) на резидуальные опухолевые массы [22,25,31].

Пациенты старше 50 лет без тяжелой сопутствующей патологии с продвинутыми стадиями заболевания и неблагоприятным прогнозом получают ПХТ по программе VEACOPP – 14, с последующей лучевой терапией на резидуальные опухолевые массы (СОД 30-36 Гр) [22,25,31].

В качестве программ ПХТ второй линии применяют такие схемы: ДНАР (дексаметазон 40 мг в дни 1 - 4, цитарабин 2000 мг/м^2 два раза в сутки на день 2, цисплатин 100 мг/м^2 24-часовой инфузией в день 1), гемзар – содержащие схемы: IGEV (гемзар 800 мг/м^2 в дни 1 и 5, ифосфамид 2000 мг/м^2 в дни 1 – 4, винорельбин 20 мг/м^2 в день 1, преднизолон 100 мг/м^2 или дексаметазон 40 мг в дни 1 - 5) и другие альтернативные схемы [22,25,31].

Пациентам с рефрактерным или рецидивирующим течением ЛХ необходимо проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с проведением высокодозной ПХТ. В качестве курсов кондиционирования чаще используют курс VEAM (кармустин 60 мг/м^2 или ломустин 100 мг/м^2 в день 1, цитарабин 100 мг/м^2 в дни 2 – 5, этопозид 100 мг/м^2 в дни 2 – 5, мелфалан 30 мг/м^2 в день 6), другие схемы используют реже [22].

Пациентам, которым не показано проведение на аутоТГСК, с рецидивом ЛХ после аутоТГСК согласно клиническим рекомендациям необходимо использовать таргетную терапию – моноклональные антитела CD 30+ (брентуксимаба ведотин) и ингибиторы иммунных точек (пембролизумаб, ниволумаб) [22].

Современные схемы химиотерапии становятся значительно эффективнее и обладают меньшей токсичностью [63,141]. Однако, несмотря на этот прогресс, лечение ЛХ сопровождается осложнениями, такими как легочный фиброз,

заболевания сердца, вторичные злокачественные заболевания, потеря минеральной плотности костной ткани, которые остаются серьезной проблемой и в настоящее время.

ЛХ является потенциально излечимым заболеванием, которое развивается преимущественно в молодом и трудоспособном возрасте. Применяемые схемы ПХТ у пациентов с ЛХ показывают хорошие показатели общей и безрецидивной выживаемости [47,48,122], обуславливая вопросы осложнений терапии, одним из которых является нарушение микроархитектоники костной ткани.

Снижение насыщенности костной массы кальцием и другими микроэлементами, приводящее к нарушению микроархитектоники и повышению риска низкоэнергетических переломов, является системным заболеванием костной ткани – остеопорозом [5].

Важнейшим показателем при диагностике остеопороза является МПК, определяемая в ходе двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДХА-сканирование кости) [99]. Помимо денситометрии существуют другие методы определения МПК: количественная КТ, двухэнергетическая КТ (позволяет более точно определить уровень МПК), ультразвуковая остеоденситометрия (косвенный метод определения МПК), магниторезонансная томография.

В исследовании Pickhardt и соавт. сравнили результаты оценки костной ткани у пациентов с ЛПЗ, одной группе оценивали состояние костной ткани с помощью ДХА-сканирования, другой – с помощью ПЭТ/КТ. Данные результаты легли в основу разработки оценки влияния патогенетической терапии, возраста и пола на значение МПК у пациентов с ЛПЗ и могут быть применены для скрининга остеопении/остеопороза [80,109].

Как известно, костная ткань представляет собой коллагеновый матрикс, минерализованный включениями фосфата кальция [25,109,110]. Клеточный состав ее представлен остеобластами, участвующими в образовании новой кости; остеокластами, отвечающими за резорбцию костной ткани; остеоцитами, участвующими в минерализации и сохранении целостности кости [25,109].

К основным факторам регуляции «костного метаболизма» относят системные гормоны (ГКС, тироксин, половые гормоны, инсулин, соматотропный гормон), ростовые факторы, цитокины, генетические факторы, кальцийрегулирующие гормоны (паратиреоидный гормон, кальцитонин и т.д.) и др. [19,84].

Регулирование метаболизма костной ткани реализуется через основные системы остеобластогенеза (канонический wnt-сигнальный путь) и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG) [19,25,38]. Важными факторами дифференцировки и функции является синтез RANKL и OPG (остеопротегерин) остеобластами, взаимодействие с RANK-рецепторов остеокластов. Связываясь RANKL и RANK-рецепторы, стимулируют дифференцировку и активность остеокластов, однако OPG блокирует RANK-рецепторы, ингибируя функцию остеокластов. Таким образом, равновесие между рецепторами RANK и OPG необходимо для здоровой костной ткани. Изменение соотношения RANK/OPG приводит к увеличению экспрессии RANK и понижает высвобождение RANKL из остеобластов. Повышение продукции остеокластов приводит к потере костной ткани [19,25,38].

Проблема нарушения МПК актуальна у пациентов с ЛХ и представляет значительный интерес, особенно процесс ремоделирования кости. Высокая частота распространения остеопении/остеопороза отмечается у пациентов с ЛХ после проведения патогенетической терапии, в результате которой развивается дисбаланс между формированием и резорбцией костной ткани у пациентов, что вызывает снижение МПК и приводит к повышенной резорбции кости остеокластами и снижению работы остеобластов [19,34]. Специфические ферменты, вырабатываемые остеобластами и остеокластами, поступающие в кровотоки являются маркерами состояния костной ткани [19,34].

Механизм развития остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ многофакторный [16,19]. Процесс поражения костной ткани опухолевыми клетками сложен и изучен недостаточно. Однако известно, что в образовании очагового поражения костной ткани при ЛПЗ принимают участие опухолевые

клетки, клетки микроокружения (гемопоэтические стволовые клетки, макрофаги и т.д.). Опухолевая клетка продуцирует цитокины и факторы роста, влияющие на стимуляцию остеобластами выработку RANKL. При соединении RANKL с рецепторами на поверхности незрелых остеокластов, происходит их созревание, и ускорение резорбции кости. В процессе резорбции костной ткани освобождаются биологически активные вещества, которые стимулируют пролиферацию самих клеток опухоли [16,19].

Органический компонент, предположительно способствующий увеличению остеопоротических осложнений, встречается при распространенных стадиях заболевания, а именно IV стадии. По данным исследований, развитие метастатических поражений при ЛХ начинается в медуллярной плоскости, в которой находится костный мозг [38,70,124]. При росте опухоли происходит постепенное вовлечение в процесс костной ткани, при котором формируются вторичные по отношению к костному мозгу остеолитические и остеобластические очаги поражения [83,125].

Поражение скелета реализуется за счет самого патологического процесса при поражении костного мозга, находящегося внутри тазовых костей, рёбер, грудины, костей черепа, внутри эпифизов и губчатого вещества эпифизов длинных трубчатых костей и, в ещё меньшей степени, внутри тел позвонков [78].

Однако исследований, изучающих данный процесс у пациентов с ЛХ недостаточно. В исследование R. Ruchlemer и соавт. показали, что снижение МПК у пациентов с ЛХ диагностируется чаще, чем у лиц с неходжкинскими лимфомами и хронического лимфолейкоза (88%, 67% и 49% соответственно) [59]. В еще одном крупном исследовании N.Ofshenko и соавтр. установили, что у пациентов с ЛХ ранними стадиями и благоприятным прогнозом снижение МПК более, чем на 15 % по сравнению с исходным уровнем до конца терапии у 48 % обследованных пациентов. Результаты данных исследований показывают высокую распространенность остеопороза среди пациентов, получивших патогенетическое лечение ЛХ [123].

Результаты российских исследований подтверждают высокую частоту распространения нарушений МПК у пациентов с ЛХ, получивших химиотерапию. Пархоменко Р.А. и соавт. в своем исследовании оценили состояние костной ткани у 60 пациентов, получивших патогенетическую терапию по поводу ЛХ в детском или подростковом возрасте, и диагностировали у 50 % исследуемых лиц снижение МПК в поясничном отделе позвоночника, из которых у 18 % диагностирован остеопороз [35,59,113].

В другом российском исследовании Войтко М.С. и соавт., установили, что наиболее подверженными развитию остеопороза и остеопении оказались пациенты, находящиеся на комбинированной терапии [25,38]. В исследование было включено 160 пациентов с установленным диагнозом ЛХ в возрасте 18 – 65 лет, по данным денситометрии выявлено, что снижение МПК зарегистрировано более чем у 60 % пациентов, в схему химиотерапии которых входили ГКС. Наиболее частой локализацией остеопороза у группы старше 50 лет являлась шейка бедра, а у молодых людей – поясничный отдел позвоночника [25,42].

В настоящее время недостаточно исследований о механизмах развития остеопороза и низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ. Актуальной задачей для ранней диагностики и определения тактики лечения является уточнения механизмов снижения МПК и развития переломов, а также выявление особенностей микроархитектоники костной ткани у пациентов с ЛХ.

1.2. Факторы риска остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина

Причиной снижения МПК могут быть, с одной стороны, основные факторы риска остеопороза, с другой – применение цитостатических препаратов в схемах ПХТ, ГКС, сопутствующие заболевания эндокринной системы, а также сам опухолевый процесс.

1.2.1. Основные факторы риска остеопороза

Факторы риска развития остеопороза были определены в 2021 г. в Российских клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению остеопороза [40].

В качестве основных факторов риска остеопении/остеопороза признаны пол, возраст, масса тела, физическая активность, особенности питания (дефицит кальция, белка, витамина D) [113]. Значимым фактором риска остеопороза у лиц старше 50 лет является наличие в анамнезе предшествующих переломов [44]. В работе В. Lentle показано, что предыдущий перелом при минимальной травме в 2.2 раза повышает риск развития последующего [44].

Возраст пациента является важным фактором риска остеопороза. Повышение риска остеопоротических переломов ассоциируется в большей степени с возрастом 65 лет и старше, а начинается с 45-50 лет [44].

В исследовании J.Kanis показано, что более низкая МПК наблюдается у лиц с семейным анамнезом остеопороза и доказано, что взаимосвязь наличия в анамнезе у родителей переломов с повышенным риском любых переломов, в том числе и переломов бедра у своих детей [58]. Иными словами, семейный анамнез является важным предиктором развития остеопоротического процесса.

В развитии остеопороза имеет значение масса тела человека. Низкая масса тела является значимым предиктором развития остеопоротического процесса и увеличивает риск переломов бедра, чаще в проксимальном отделе [103]. De Laet в своем исследовании показал связь низких значений индекса массы тела с увеличением риска всех переломов, не зависящих от возраста и пола [103].

В последнее время проведено несколько крупных исследований, где выявлены новые факторы риска: курение, алкоголь, семейный анамнез, уровень гомоцистеина и паратгормона, а также определение количества фолатов и витамина B12 [113].

Другим важным фактором риска остеопороза является гипогонадизм. Так, в работе S.Khosla и соавт. выявлена взаимосвязь уровня эстрогена с маркерами костного ремоделирования, МПК и строением проксимального отдела бедренной кости [32]. В целом, дефицит эстрогенов приводит к ускорению костного ремоделирования с преобладанием костной резорбции, таким образом, усугубляя нарушения микроархитектоники костной ткани [32].

Одним из важнейших регуляторов костного метаболизма является витамин Д, влияющий на абсорбцию кальция и фосфора в кишечном тракте, влияя тем самым на костное ремоделирование [133]. Кроме того, витамин Д регулирует образование паратиреоидного гормона, подавляя его образование и усиливая его отрицательное влияние на костную ткань [133].

Повышение паратиреоидного гормона в сыворотке крови является значимым патогенетическим предиктором в развитии остеопороза. Повышение секреции данного гормона происходит в ответ на снижение концентрации ионизированного кальция в крови, что приводит к повышению риска развития остеопороза [93,133].

Как известно, курение является значимым фактором риска остеопоротического процесса [44,134]. У курящих лиц наблюдается снижение МПК в 2 раза выше, чем у некурящих лиц в результате повышения костной резорбции. На ремоделирование костной ткани выявлено влияние количества выкуренных сигарет в день [134]. В исследовании J.Kanis изучена взаимосвязь между курением и МПК, в котором более низкие показатели МПК в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника диагностированы у курящих мужчин [4,135].

Таким образом, изучение ключевых предикторов развития остеопороза показало, что большинство из них неоднозначны и не изучены у пациентов с ЛХ.

1.2.2. Цитостатическая терапия, как фактор риска остеопороза

Фармакотерапия при ЛПЗ включает в себя ПХТ [89], имеющую в своем составе определенные сочетания цитостатических препаратов, антиметаболитов, противоопухолевых антибиотиков, стероидных гормонов, и поддерживающую терапию, необходимую для предотвращения связанных с химиотерапией негативных эффектов, способствующих развитию остеопороза.

Прямое воздействие на костную ткань оказывает проводимая полихимиотерапия, которая способствует уменьшению остеобластов и нарушению метаболизма костной ткани [136].

В своей работе N.Ofshenko и соавт. провели исследование, где оценивали МПК пациентам с ЛХ, получивших лечение по схеме ABVD (2 - 4 курса получила первая группа, 6 курсов - группа сравнения), и выявили снижение МПК в конце терапии. У пациентов, получивших 2 - 4 курса по схеме ABVD, степень снижения МПК была меньше, чем у тех, кто получил 6 курсов ПХТ по схеме ABVD. Иными словами, степень снижения МПК зависит от количества курсов ПХТ [123].

В еще одном крупном исследовании немецкой группы по изучению ЛХ GHSG показано, что у пациентов, получивших курсы ПХТ по схеме ABVD, остеонекроз выявлен у 0.1 % пациентов, однако в группе, получивших химиотерапию по схеме BEACOPP – 14, – у 0.6 – 1.0 % [55]. Таким образом, риск развития остеопении/остеопороза у пациентов, получивших интенсивные курсы ПХТ, включающие алкилирующие препараты. В протокол BEACOPP, включены два алкилирующих препарата (прокарбазин, циклофосфамид), которые вызывают гонадотоксичное действие, что является установленным фактором риска снижения МПК.

Алкилирующие препараты в высоких дозах способны блокировать сперматогенез у пациентов и после повторного использования вызывает азооспермию. Нарушение сперматогенеза связано и со снижением уровня

половых гормонов. Снижение уровня тестостерона приводит к снижению МПК и мышечной массы [88,136].

Влияние цитостатических препаратов на костную ткань тесно связано с репродуктивной системой. Велика роль эстрогенов в формировании костной ткани и снижении костной массы. Они поддерживают костный метаболизм в разные периоды жизни. Механизм действия эстрогенов на костную ткань связан с предотвращением резорбционной активности остеокластов. Применение цитостатических препаратов в протоколах ПХТ для лечения пациентов с ЛХ вызывает ингибирование остеокластогенеза и увеличение апоптоза остеокластов [46,136]. Однако в настоящее время не изучены до конца механизмы регуляции эстрогенами ремоделирования кости. Известно, что эстрогены оказывают прямое стимулирующее действие пролиферации остеобластов и синтеза коллагена, а также ингибирует интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли. Дефицит эстрогенов приводит к снижению костной массы, нарушению метаболизма витамина D, нарушению обмена кальция [54,136].

Согласно данным С. Decanter и соавт. у пациенток с ЛХ после ПХТ с алкилирующими препаратами, уровень антимюллерового гормона оставался низким, в то время как, после программы ABVD, его уровень восстанавливался уже через год [86,144]. Как известно, потеря костной массы происходит быстрее при гипогонадизме и раннем развитии менопаузы, которая оказывает влияние на регуляцию метаболизма кости.

В целом, применение современных схем ПХТ, содержащих алкилирующие препараты склонны вызывать остеопению даже в молодом возрасте.

1.2.3. Глюкокортикостероидная терапия, как фактор риска остеопороза

ГКС, входящие в протоколы ПХТ в высоких дозировках, оказывают влияние на МПК у пациентов с ЛХ, приводя к быстрой потере мышечной массы, увеличению риска переломов при незначительной травме, а также являются

фактором риска развития вторичного остеопороза. ГКС воздействуют на костную ткань через увеличение ее резорбции и снижении формирования. Применение системных ГКС приводит к апоптозу остеокластов, ингибированию остеобластогенеза, уменьшению уровня кальция (уменьшается всасывание из ЖКТ, увеличивается экскреция его почками) [19,34].

Механизм снижения МПК при использовании ГКС строится на системе RANKL – RANK – OPG. На поверхности остеокласта находится RANK, а его лиганд – RANKL экспрессируется остеобластами, макрофагами, Т-клетками и другими факторами. Связывание RANK – RANKL приводит к подавлению нормального апоптоза остеокластов. OPG связывает RANKL и нейтрализует остеокластогенез. ГКС увеличивают активность RANKL и ингибируют OPG, что приводит к увеличению активности остеокластов и усилению костной резорбции. Однако подавление активности и апоптоза остеобластов приводит к вторичному снижению активности остеокластов. Таким образом, применение ГКС замедляет скорость костного обмена и вызывает снижение МПК [3,87,145,147].

У пациентов с ЛХ в схемах ПХТ используют высокие ГКС, чаще в пероральной форме в дозах эквивалентных 7.5 мг преднизолона и выше. Так в схеме BEACOPP – 14 дозировка преднизолона 40мг/м² перорально в течение 14 дней, полный курс лечения 6-8 циклов [111].

В исследовании D. Albano и соавт. показали, что у 86 % пациентов с ЛХ, получивших различные схемы ПХТ (ABVD, BEACOPP – 14), был диагностирован остеонекроз у 6 из 7 пациентов, получивших 8 курсов BEACOPP – 14 по данным магниторезонансной томографии. У пациентов, получивших курсы ABVD, данное осложнение не наблюдалось [108].

Cohen и соавт. в своем исследовании провели оценку влияние возраста пациента и дозировки ГКС, используемых в курсах ПХТ, на снижение МПК [65]. В исследование вошли 80 пациентов с ЛХ, получивших химиотерапию по схемам ABVD и BEACOPP, для оценки МПК которым проводили ПЭТ/КТ. В группе пациентов, получивших ABVD, снижение МПК наблюдалось на 14 % реже, чем в группе сравнения [65]. Иными словами, применение ГКС является предиктором

развития остеопороза и увеличивает риск развития низкоэнергетических переломов, возрастающий в течение 3 – 6 месяцев терапии и сохраняется после отмены длительное время [38].

ГКС оказывают прямое влияние на дифференцировку и функции костной ткани, нарушая костный метаболизм, и приводит к ГКС – индуцированной миопатии, что повышает риск падений и переломов при незначительной травме [26,38].

Таким образом, высокие дозы ГКС используемые в протоколах ПХТ определяют у пациентов с ЛХ высокий риск развития остеопении/остеопороза.

1.2.4. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, как фактор риска остеопороза

АутоТГСК в настоящее время является актуальным методом лечения пациентов с рефрактерным и/или резистентным течением заболевания в гематологии. В Российской Федерации ежегодно проводится около 400 аллогенных трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и около 150 аутоТГСК [19,22,34]. Повышение числа пациентов, получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, приводит к увеличению осложнений как ранних, так и поздних, которые влияют на качество жизни пациентов [19,34].

Современным и эффективным методом лечения пациентов с ЛХ при рецидивном или рефрактерном течении является проведение аутоТГСК [22,53]. Протокол аутоТГСК включает несколько этапов: первый этап – уменьшение количества опухолевых клеток (проведение схем ПХТ II линии: ДНАР, гемзар – содержащие курсы и др.); второй этап – мобилизация и забор периферических стволовых клеток; третий этап – проведение высокодозной ПХТ и трансфузия периферических гемопоэтических стволовых клеток [53].

Однако увеличение показателя выживаемости пациентов с ЛХ связано с ростом осложнений проводимой цитостатической терапии и аутоТГСК [51,52]. В

исследовании I. Seland и соавт. показали, что у пациентов, перенесших аутоТГСК, остеопороз в поясничном отделе позвоночника диагностирован у 3 % мужчин и 10 % женщин [62]. Иными словами, среди множества осложнений выделяют патологию опорно-двигательного аппарата, обусловленного нарушением костного метаболизма.

Метаболические осложнения костной ткани проявляются в виде развития остеопороза с риском низкоэнергетических переломов и аваскулярных некрозов [19,56,60], характеризуется снижением костной массы, нарушением микроархитектоники кости и, как следствие, увеличением хрупкости кости.

Развитию остеопении/остеопороза после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток способствуют сопутствующие заболевания почек, применение лекарственных препаратов (ингибиторы кальциневрина, цитостатические препараты и т.д.), ГКС [37]. Нарушение всасывания, нутритивный дефицит, гиподинамия в посттрансплантационный период также способствуют повышению резорбции костной ткани и снижению МПК.

Влияние аутоТГСК на ремоделирование костной ткани в настоящее время не изучено. Однако проведение аутоТГСК повышает риск развития остеопении/остеопороза и увеличивает риск низкоэнергетических переломов. Выделение групп пациентов с высоким риском развития остеопороза позволяет проведение ранней диагностики осложнений и подбор своевременной терапии с улучшением качества жизни.

В целом, снижение МПК у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, обусловлено применением гонадотоксичных препаратов и ГКС. Однако при анализе осложнений ПХТ, мы упускаем из виду нарушение МПК в силу молодой популяции пациентов.

1.3. Профилактика и лечение остеопороза у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

В настоящее время не разработано протоколов для профилактики и лечения остеопороза у пациентов с ЛПЗ. Однако состояние проблемы указывает на необходимость создания соответствующих алгоритмов.

При профилактике остеопороза первое, что следует учитывать – это малоподвижный образ жизни, так как он приводит к быстрой потере костной массы [9]. Для пациентов с гематологическими заболеваниями это важно принимать во внимание: при плохой переносимости ПХТ и частых госпитализациях не удастся сохранять обычную физическую активность. В настоящее время используются два комплекса физических упражнений – силовые, позволяющие сохранить костную массу, и на тренировку равновесия – для исключения падений [9,19].

К немедикаментозной профилактике также относится обеспечение полноценного питания, содержащего в себе кальций, фосфор, магний, цинк, медь, витамины С, D, К, белок. С целью восполнения дефицита витамина Д3 проводят профилактику витамином D, его активными метаболитами (альфакальцидол и кальцитриол) и препаратами кальция [9,146].

Профилактика низкоэнергетических переломов является основной целью лечения остеопороза, а также увеличением МПК и улучшением качества жизни [30].

Медикаментозная терапия направлена на снижение риска переломов и назначается на длительный период. К основным фармакологическим группам, используемым для лечения и профилактики остеопороза, относят лекарственные препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, моноклональные антитела (IgG2), кальцитонин, заместительная гормональная терапия), препараты, увеличивающие процессы костеобразования (паратгормон, андрогены,

анаболические стероиды, фториды), соли стронция, препараты кальция и витамина D [29].

Важным фактором развития остеопороза при ЛПЗ является вторичный гипогонадизм, возникающий на фоне высокодозной химиотерапии [136]. При ранней менопаузе на фоне лечения дефицит эстрогенов способствует развитию патологического процесса сходного с обычным постменопаузальным остеопорозом [54]. Данный фактор указывает на необходимость заместительной гормональной терапии для исключения этого звена патогенеза развития остеопении и остеопороза при гемобластозах. Пациенткам моложе 60 лет в постменопаузе показана заместительная гормональная терапия женскими половыми гормонами при условии низкого риска сердечнососудистых осложнений. Гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учетом возможного риска осложнений контролируется вопрос о назначении и длительности терапии [29,54,136].

Мужской гипогонадизм также способен индуцировать развитие остеопороза у мужчин, так как на остеобластах имеются рецепторы к андрогенам [54]. Андрогены увеличивают пролиферацию остеобластов, а также синтез ими щелочной фосфатазы, что приводит к усилению синтеза коллагена III типа. Дигидротестостерон стимулирует продукцию трансформирующего фактора роста β , а также количество рецепторов к инсулиноподобному фактору роста II в клетках и синтез проколлагена I типа, что активирует остеобластогенез. Соответственно, дефицит андрогенов негативно влияет на метаболизм костной ткани [6,54]. У мужчин в профилактике и лечении остеопороза заместительная гормональная терапия на данный момент не используется, в лечении применяются препараты других групп – бисфосфонаты и т.п. [6,29,54].

Основной и наиболее широко используемой группой для лечения остеопороза являются бисфосфонаты [101,142]. Их действие обусловлено уменьшением костной резорбции за счет снижения остеокластогенеза и увеличения апоптоза клеток [81,142]. По данным исследований, алендронат, золедроновая кислота и ризедронат увеличивают МПК в области проксимального

отдела бедренной кости, поясничном отделе позвоночника. Для этих препаратов в плацебо контролируемых исследованиях получены доказательства снижения риска переломов позвонков [71,95].

Имеются данные о способности бисфосфонатов оказывать непосредственное действие на опухолевые клетки, либо воздействовать на процесс появления метастазов снижением опухолевой инвазии и адгезии опухолевых клеток на костном матриксе [75,81,142]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявлено их цитостатическое и цитотоксическое действие, благодаря которому происходит снижение уровня интерлейкина 6 и 1 и стимулирование апоптоза различных типов опухолевых клеток и остеокластов [71,95].

Важно, что своим действием бисфосфонаты способны не только контролировать процесс резорбции кости, но и препятствовать развитию гиперкальциемии, являющейся следствием остеолитического процесса при онкогематологических заболеваниях. Бисфосфонаты подавляют метаболическую активность остеокластов, снижают интенсивность остеолитического процесса и, как следствие, экстракцию кальция из костной ткани [17,139].

Применение человеческого моноклонального антитела (JgG2) к RANK лиганду (Деносумаб) через активацию цепи RANKL – RANK – OPG, основного регулятора резорбции костной ткани, позволяющий снизить риск периферических переломов [66].

При приеме ГКС параллельно реализуется несколько другой механизм, связанный с нарушением формирования костной ткани, ингибированием созревания и функции остеобластов, по причине чего имеет место использование другого класса препаратов.

Терипаратид – рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон, усиливающий функцию остеобластов, ингибирующий апоптоз остеобластов и остеоцитов, повышающий дифференцирование предшественников остеобластов, который способен препятствовать негативному влиянию экзогенных ГКС на кость [139].

Проведенные клинические исследования на группе пациенток в постменопаузе показали повышение минеральной плотности кости в области поясничного отдела позвоночника, у принимавших для лечения ГКС-индуцированного остеопороза терипаратид и эстрогены, по сравнению с женщинами, принимавшими только эстрогены [115]. При длительном приеме пероральных ГКС у женщин в постменопаузе и мужчин прием терипаратида приводит к большему увеличению МПК костей [43,57,82].

К препаратам, используемым при остеопорозе, снижающим уровень кальция, относится кальцитонин (миакальцик). Применение миакальцика в комбинации с бифосфонатами делает возможным использование преимуществ обоих препаратов при малой частоте побочных эффектов [18,43,57].

Иными ловами, представленные материалы свидетельствуют о высоком риске развития снижения МПК у пациентов с ЛХ на разных этапах патогенетической терапии. Однако, программы профилактических мероприятий остеопении/остеопороза у данной категории пациентов требует дальнейшего изучения.

В целом, с учетом эффективности схем противоопухолевой терапии у пациентов с ЛХ, является потенциально излечимыми в результате появления инновационных методов лечения. Однако отдаленные последствия применения ПХТ остаются важным вопросом и в настоящее время. Механизм развития остеопороза до конца не изучен у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию. Роль факторов риска в формировании сниженной МПК и патологических переломов остается до конца не изученной. Цитостатические препараты, ГКС оказывают опосредованное действие на костную ткань через гипогонадизм и нарушение фертильной и андрогенной функции. Необходимо проведение оценки микроархитектоники кости, для анализа метаболизма костной ткани, определения необходимых профилактических мероприятий и тактики лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводилось одномоментное поперечное исследование согласно поставленным целям и задачам, в котором принимали участие пациенты с установленным диагнозом ЛХ. Данная работа выполнялась в соответствии с этическими принципами и правилами качественной клинической практики Хельсинской Декларации, одобрена Этическим комитетом ГАУЗ СО «СОКБ№1». Информированное согласие на обследование и обработку данных получено у всех участников исследования.

Исследовательская работа проводилась на кафедре терапии Медико-биологического университета ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна». Набор пациентов для включения в исследование был осуществлен на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», (г. Екатеринбург), в отделении онкогематологии, химиотерапии и трансплантации.

2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц

В исследование включено 88 пациентов с установленным диагнозом ЛХ, соответствующие критериям включения и исключения. Поступившие в отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «СОКБ №1» г. Екатеринбурга с IX.2014г. по III.2016г. В это же время набрана группа здоровых добровольцев, соответствующие требованиям: возраст 18 – 45 лет, отсутствие хронических сопутствующих заболеваний. Группа контроля состоит из врачей, медицинских сестер и младшего медицинского персонала, а также обслуживающего персонала ГАУЗ СО СОКБ №1 г. Екатеринбурга.

Критериями включения в исследование являлись: 1) достоверный диагноз ЛХ (подтвержденный гистологическими и иммуногистохимическими

исследованиями); 2) показания к проведению стандартной ПХТ или стандартной ПХТ в дополнение к ней аутоТГСК.

Критериями исключения из исследования являлись: 1) заболевания эндокринной системы (гиперкортицизм, тиреотоксикоз и др.); 2) ревматологические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка); 3) гастроэнтерологические заболевания (синдром мальабсорбции, состояния после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте, печеночная недостаточность); 4) онкологические заболевания в анамнезе; 5) алкогольная и наркотическая зависимость в анамнезе; 6) заболевания почек 4 – 5 стадии; 7) прием в анамнезе: опиоидов, агонистов генадотропин-рилизинг гормона, заместительная гормональная терапия; иные препараты, влияющие на костную ткань.

Пациенты с установленным диагнозом ЛХ были разделены на две основные равные по числу участников (n=44) группы: первая группа – лица, получившие стандартную ПХТ (15 (34%) мужчин, 29 (66%) женщин, медиана возраста 32.5 года), вторая группа – пациенты, получившие дополнительно к ПХТ аутоТГСК – 22 (50%) мужчин и 22 (50%) женщин, медиана возраста 28 лет). Третью группу – группу контроля – составили 30 здоровых добровольцев (12 (40%) мужчин, 18 (60%) женщин, медиана возраста 29 лет). Группы были сопоставимы по демографическим антропометрическим характеристикам и представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Демографические и антропометрические характеристики групп, включенных в исследуемых группах

Характеристики пациентов	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа Контроля	p
1	2	3	4	5

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5
Количество	44	44	30	–
Пол: Мужчины Женщины	15 (34.0 %) 29 (66.0 %)	22 (50.0 %) 22 (50.0 %)	12 (40.0 %) 18 (60.0 %)	p1-2: =0.131 p1-3: =0.397 p2-3: =0.604
Возраст, лет	32.5 [27.0; 39.2]	28.0 [24.7; 31.0]	29.0 [28.0; 32.0]	p1-2: =0.002 p1-3: =0.036 p2-3: =0.034
Рост, см	168 [161.0; 173.0]	164.0 [158.7; 172.2]	168.5 [161.0; 173.0]	p1-2: =0.120 p1-3: =0.234 p2-3: =0.478
Вес, кг	69.5 [64.0; 81.0]	72.0 [59.7; 79.2]	69.0 [59.0; 73.7]	p1-2: =0.357 p1-3: =0.039 p2-3: =0.077
Индекс массы тела	25.28 [22.3; 28.3]	24.82 [22.7; 29.9]	23.71 [21.6; 25.3]	p1-2: =0.131 p1-3: =0.397 p2-3: =0.604

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

Как показано в таблице 1, основные группы равны по числу участников (n=44). В группе ПХТ количество женщин 29 (66%) больше, чем мужчин 15 (34%). Однако в группе ПХТ с аутоТГСК число мужчин и женщин одинаковое 22 (50%). Группа контроля представлена 18 (60%) женщинами и 12 (40%) мужчинами. Исследуемые группы сопоставимы по антропометрическим показателям: рост, вес, индекс массы тела. Медиана возраста в исследуемых группах 29 лет.

Диагноз ЛХ установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биопсированного лимфатического узла [22]. Характеристика заболевания в изучаемых группах пациентов с ЛХ представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика заболевания в исследуемых группах

Категория	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	p
Количество	44	44	
Стадия:			
I	0 (0.0%)	0 (0.0%)	p 1-2: =0.092
II	22 (50%)	13 (30%)	
III	7 (16%)	14 (32%)	
IV	15 (34%)	17 (39%)	
Бессимптомная форма (А)	11 (25%)	11 (25%)	p 1-2: =1.000
Интоксикационная форма (В)	33 (75%)	33 (75%)	
Вариант:			
Нодулярный склероз	40 (91%)	41 (93%)	p 1-2: =0.432
Смешанно-клеточный	4 (9%)	2 (5%)	
Лимфоидное истощение	0 (0%)	1 (2%)	

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами

Как представлено в таблице 2, в сформированных группах пациенты разделились в зависимости от гистологического варианта заболевания. Наибольшее количество имело нодулярный склероз – 40 (91%) пациентов в первой группе и 41 (93%) пациент – во второй. В малом количестве были представлены вариант с лимфоидным истощением – 1 (2%) пациент во второй группе и смешанноклеточный вариант – 4 (9%) пациента и 2 (5%) пациента в первой и второй группах соответственно. Вариант с преобладанием лимфоидной ткани обнаружен не был.

В зависимости от стадии заболевания распределение в группах выглядело следующим образом: в первой – преобладали пациенты со II стадией заболевания, во второй – с III и IV – стадиями заболевания. По данным трепанобиопсии подвздошной кости во второй группе опухолевое поражение костного мозга констатировано у 12 (27%) пациентов. Однако в первой группе пациентов поражения костного мозга обнаружено не было.

Соотношение бессимптомных форм (А) и интоксикационных форм (В) в обеих группах было одинаково и составило: 11 (25%) человек с А-формой и 33 (75%) человека с В-формой соответственно. Тем самым отмечено преобладание формы (В) в каждой из групп.

В первую линию лечения пациентов с распространенными стадиями ЛХ наиболее часто используется схема ABVD и усиленный вариант схемы BEACOPP – escBEACOPP (рисунок 1 и рисунок 2).

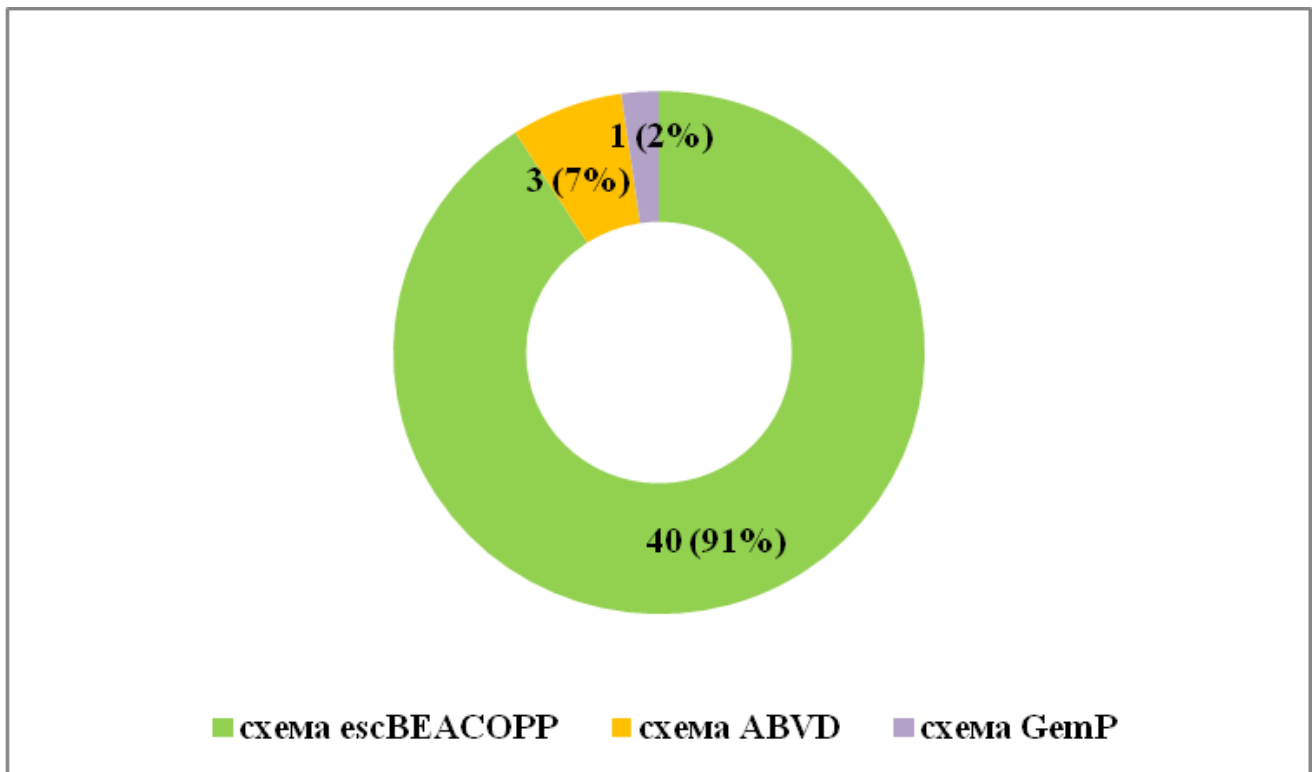


Рисунок 1 – Схемы ПХТ I линии у пациентов с ЛХ группы стандартной ПХТ

Как показано на рисунке 1, в группе ПХТ большинство пациентов получили лечение по схеме escBEACOPP – 40 (91%) пациентов, остальные схемы ПХТ проводились в меньшем количестве.

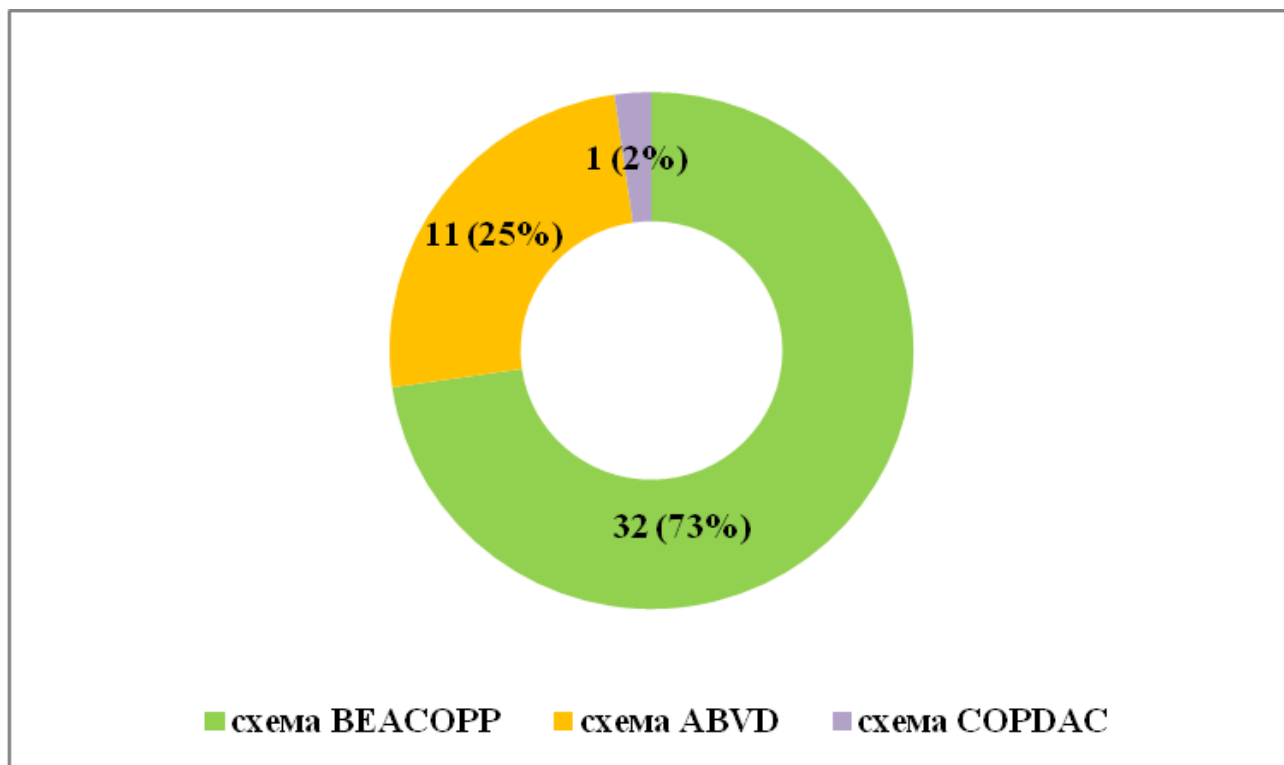


Рисунок 2 – Схемы ПХТ I линии у пациентов с ЛХ в группе аутоТГСК

У большинства пациентов в группе с аутоТГСК, как было показано на рисунке 2, чаще проводилась ПХТ по схеме BEACOPP – 32 (73%) пациента, реже использовались схемы ABVD – 11 (25%) пациентов, по схеме COPDAC – 1 (2%) пациент.

Выбор количества курсов определялся в зависимости от объема опухолевого процесса и полученного ответа на лечение. В среднем количество проведенных курсов составило 4 (от 2 до 8). Пациенты не получали лучевую терапию на остаточную опухоль.

Результаты оценки эффективности, проводимой ПХТ I линии в исследуемых группах представлены на рисунке 3.

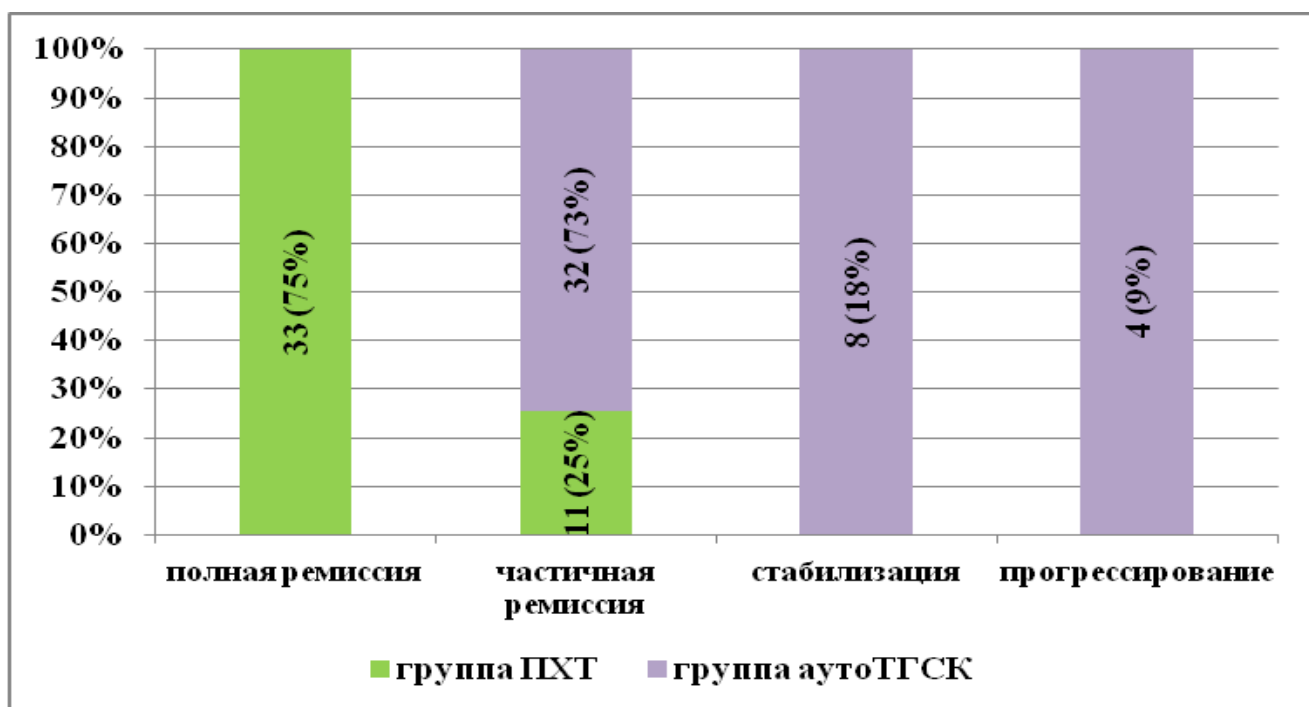


Рисунок 3 – Оценка эффективности ПХТ I линии в исследуемых группах патогенетической терапии

Как видно из рисунка 3, в результате проведения 1 линии ПХТ более, чем у половины пациентов второй группы – 32 (73%) пациентов отмечено становление частичной ремиссии (PR). У 8 (18%) пациентов произошла стабилизация процесса (SD). Прогрессирование заболевания (PD) произошло у 4 (9%) представителей группы. В первой группе у 33 (75%) пациентов достигнута полная ремиссия (CR) после 1 линии проводимой терапии, у 11 (25%) пациентов – PR.

После проведения рестадирирования у пациентов группы аутоТГСК, не достигших CR, были проведены курсы терапии резерва (от 2 до 7), среднее количество которых составило 4 курса. Потребности в проведении курсов терапии резерва в группе ПХТ не возникло.

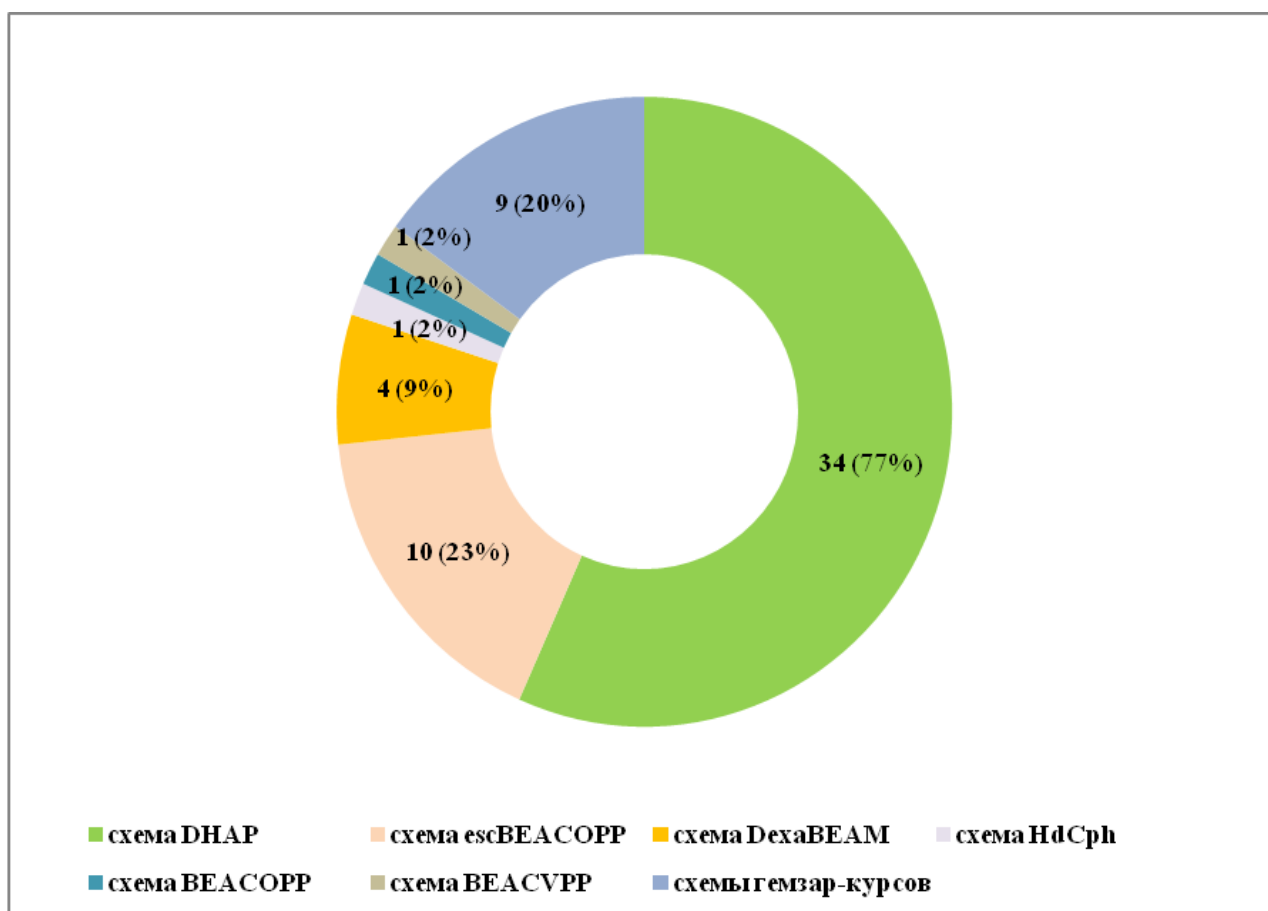


Рисунок 4 – Схемы ПХТ в группе аутоТГСК

Как показано на рисунке 4, наибольшее количество пациентов второй группы получило курсы терапии резерва по схемам: DNAP – 34 (77%) пациента, escBEACOPP – 10 (23%) пациентов, Dexamethasone-BEAM – 4 (9%) пациента, гемзар-содержащие курсы – 9 (20%) пациентов, HdCph, BEACOPP, BEACVPP получили по 1 (2%) пациенту каждой схемы лечения.

Результаты оценки эффективности ПХТ курсов резерва и аутоТГСК представлены на рисунке 5.

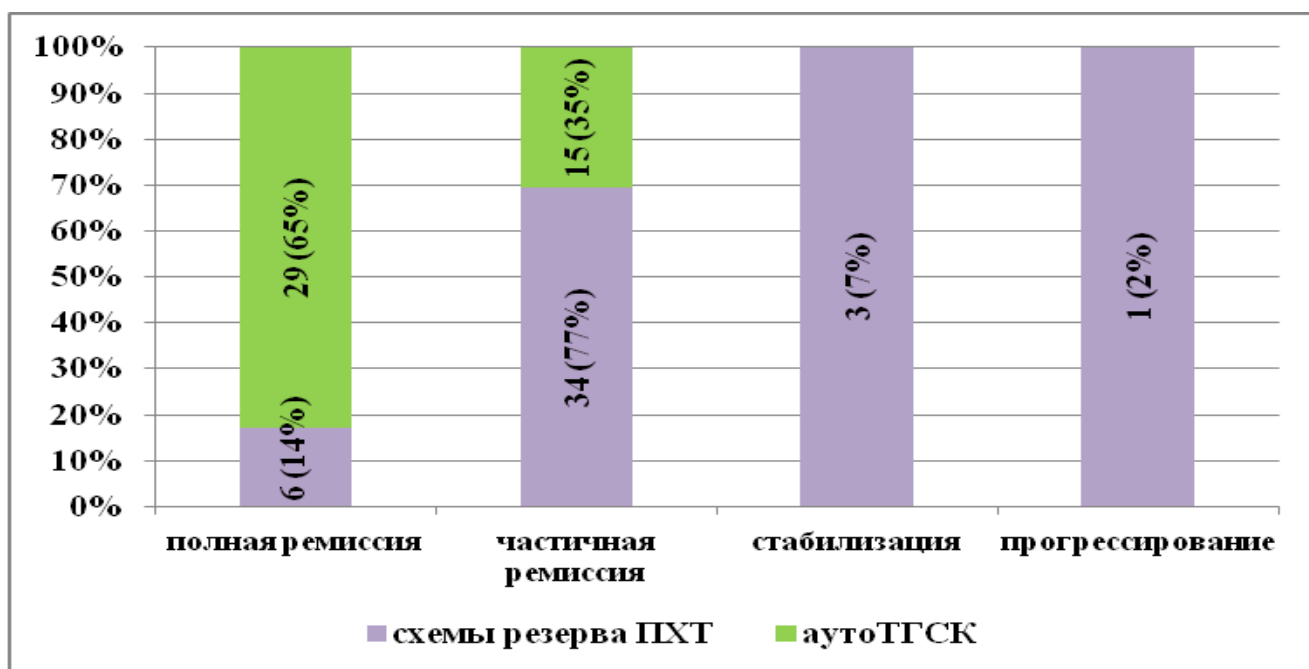


Рисунок 5 – Эффективность ПХТ резерва и аутоТГСК в группе пациентов, получивших аутоТГСК

В целом, как показано на рисунке 5, проведение курсов терапии резерва позволило улучшить результаты лечения: у 34 (77%) пациентов была достигнута PR, что на 6% выше, чем при использовании 1 линии терапии. SD установлена у 3 (7%) пациентов, что меньше на 62 % относительно 1 линии. CR констатирована у 6 (14%) пациентов, что выше на 67 %, чем после 1 линии. PD зафиксировано только у 1 (2%) пациента, что меньше на 75% в сравнении с полученным ранее результатом лечения.

В настоящее время в качестве стандарта лечения пациентов, имеющих рецидивное или рефрактерное течение ЛХ, показано проведение аутоТГСК. Все пациенты второй группы получили данный вид лечения. По сведениям ряда исследователей, применение аутоТГСК позволяет увеличить от 30 % до 65 % долговременную безрецидивную выживаемость при ЛХ. Согласно полученным нами данным, проведение аутоТГСК сопровождалось достижением CR у 29 (65% случаев) пациентов, а PR – у 15 (35% случаев) пациентов.

2.2. Методы исследования

Проводимая противоопухолевая программная терапия была сопряжена с рядом побочных эффектов, среди которых были проанализированы потенциальные факторы риска снижения МПК, повышающие риск развития переломов. Было показано, что после проведения ПХТ и аутоТГСК развиваются изменения гормонального статуса, в частности снижение андрогенной функции у мужчин и фертильной функции у женщин, а также манифестируют заболевания кишечника. Кроме того, длительная иммобилизация после аутоТГСК, снижение массы тела, являются факторами риска нарушения костной резорбции и, следовательно, основанием для проведения денситометрии.

Состояние костной ткани оценивалось у всех пациентов исследуемых групп с помощью аксиальной денситометрии позвоночника, проксимального отдела бедра. Рассчитывались такие показатели, как T-критерий – отношение полученного значения плотности кости к среднестатистическому показателю; Z-критерий – отношение плотности кости к возрастной норме (до 50 лет).

Нарушение костной ткани оценивается на основании измерения МПК при двухэнергетической абсорбциометрии (DXA-сканирование кости). Значение показателей DXA-сканирования костей зависит от возраста (старше 50 лет) и менопаузы у женщин. У молодых людей норма Z критерия > 2.0 , снижением МПК, или остеопенией – Z-критерий ≤ -2.0 . При наличии у молодых пациентов в анамнезе переломов нижних конечностей, переломов позвоночника, двух и более переломов трубчатых костей рук, а также Z критерий ≤ -2.0 – говорят о развитии остеопороза [25].

Хотя T-критерий и рекомендован для оценки остепении и остеопороза у пациентов старше 50 лет [49], тем не менее, в немногочисленных источниках в этих целях допускается использование данного показателя и у более молодых пациентов при наличии дополнительных факторов риска снижения МПК [23,40]. У пациентов с гемобластозом, получающих патогенетическую терапию, в

качестве подобных факторов выступают снижение андрогенной и фертильной функции, длительный прием глюкокортикостероидов, цитостатической терапии [23]. В этой связи в ходе настоящего исследования Т-критерий использовался в качестве дополнительного параметра, характеризующего риск снижения МПК. Нормой Т-критерия считают ≥ -1.0 , снижением МПК, или остеопенией, - Т критерий от -1.0 до -2.5 , остеопороз – Т критерий менее -2.5 стандартных отклонений.

В ходе исследования проводилось анкетирование пациентов, с целью выявления факторов риска, а именно: наличие переломов в анамнезе, переломов бедра у родителей, факт курения, употребление алкоголя, заболеваний в анамнезе, способствующих развитию вторичного остеопороза (сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, и т.д.).

В последние годы внедряются различные методы диагностики микроархитектоники костной ткани, такие как низкодозная компьютерная томография, магниторезонансная томография, микрокомпьютерная томография, что позволяет более детально оценить состояние костной ткани. «Золотым» стандартом диагностики состояния костной ткани является определение ее МПК в ходе DXA-сканирование кости [7,104]. Данное исследование позволяет получить достоверные результаты, не зависящие от размера и формы исследуемой области, при измерении текстуры скелета в стандартных местах его оценки. МПК не единственный фактор, определяющий прочность кости. Для определения риска низкоэнергетических переломов вне зависимости от МПК был разработан «тканевой показатель, оценивающий пиксельные отклонения по шкале градаций серого на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника» [104] – трабекулярный костный индекс (ТКИ) [98,104]. Данный показатель отражает прочность кости и характеризует риск развития переломов. Таким образом, высокий ТКИ является показателем прочности и устойчивости к переломам костной ткани, а низкий, соответственно, показатель слабости и склонности к переломам кости [98,104].

2.2.1. Общеклинические методы

Пациентам основной и контрольной групп, включенные в исследование проводилось выявление факторов риска развития остеопороза, с помощью сбора жалоб исследуемых лиц, анамнеза жизни и заболевания.

Для пациентов с ЛХ установление диагноза, определение стадии заболевания проводилось с помощью гистологического и иммуногистохимического исследования лимфатического узла, позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости, забрюшинного пространства.

Всей исследуемой группе проведен общий анализ крови, который выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе «BC 5800» («Mindray», Китай). Биохимический анализ крови проведен фотометрическим методом на аппарате PLab Taurus («Instrumentation Laboratory S.P.A.», Италия).

Для оценки эффективности проводимой терапии пациентам с ЛХ осуществлялось по результатам КТ/МСКТ на базе отделения лучевой диагностики ГАУЗ СО СОКБ №1. Позитронно-эмиссионная томография проводилась в г. Екатеринбурге на базе ГАУЗ СО СООД по квотам ОМС.

2.2.2. Исследование нарушений костной ткани

Нарушение костной ткани оценивается на основании измерения МПК при DXA-сканирование кости с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «HOLOGIC» (Hologic Inc, Bedford) на базе поликлиники ГАУЗ СО СОКБ №1.

Недостатками данного метода является влияние на результат отложениями кальция (остеофиты при остеохондрозе, обызвествление сосудистого генеза), а также результаты зависят от массы тела. Достоинствами данного метода

исследования являются малая доза облучения, оценка компрессионных переломов в боковой проекции и оценка качества костной ткани.

При снижении МПК постепенно исчезает нормальный трабекулярный рисунок кости, обусловленный действующей на этот участок ежедневной нагрузкой. В телах позвонков появляется поперечная вертикальная исчерченность, являющаяся ранним признаком остеопороза [98].

Костную массу рассчитывают по содержанию минералов на единицу площади кости (МПК, г/см²), процентное отношение к нормативным показателям у пациентов соответствующего пола и возраста и пиковой костной массе. Одновременно рассчитывают Z-критерий – относительно возрастной нормы, T-критерий – относительно пика костной массы.

2.2.3. Исследование микроархитектоники костной ткани

Стандартом диагностики остеопороза является DXA – сканирование костей с определением МПК. Однако основным ограничением данного измерения заключается в том, что она может быть одинаковой у пациентов с переломами и без них. Кроме этого, МПК недостаточно точно отражает прочность костной ткани, прогнозирует переломы и оценивает эффект лекарственной терапии [7,41]. Низкая МПК является важным компонентом риска переломов, но, кроме этого, имеет значение и качество костной ткани – ее микроархитектоника, которая также служит детерминантой прочности кости, и несет информацию, дополняющую МПК [7,41].

Особую актуальность и интерес представляют собой методики, позволяющие оценить микроархитектонику костной ткани. Очевидно, что такие доступные в настоящее время диагностические методики, как проведение гистоморфометрических исследований биоптата подвздошной кости для оценки структуры костной ткани не могут широко использоваться в диагностике остеопороза в рутинной клинической практике.

Определение ТКИ – является новой визуализирующей технологией, основанной на стандартных DXA – изображениях и представляет собой индекс костной структуры, дополняющий результаты стандартного исследования МПК. Определение показателей качества трабекулярной костной ткани возможно с помощью новой методики ТКИ iNsight, программы, разработанной в 2006 году компанией Med-Imaps, Pessac, Франция. Пакет программного обеспечения устанавливается на персональных компьютерах остеоденситометров (GE Healthcare — Lunar и Hologic) для оценки микроархитектуры трабекулярной кости на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника (L1-L4). Анализ показателя основан на вариации серых оттенков и амплитуды плотности пикселей рентгеновского изображения [98,104,128]. ТКИ не является методом прямого измерения микроархитектуры кости, однако, тесно связан с трехмерными характеристиками костной ткани, такими как: число трабекул, расстояние между трабекулами и плотность их соединения [7,98,118,150]. Высокий ТКИ отражает микроархитектуру кости, устойчивую к перелому, в то время как низкий – слабую микроархитектуру, склонную к перелому [7,73,104]. Значение ТКИ выше 1.31 отражает низкий риск развития переломов, ТКИ 1.31-1.23 – промежуточный риск, ТКИ ниже 1.23 – высокий риск развития переломов [73,74]. Показатель ТКИ не зависит от T-критерия и МПК, пола и возраста пациента.

Значение ТКИ не зависит ни от размера, ни от формы исследуемой области, дает хорошие результаты при измерении текстуры костной ткани в стандартных областях скелета, в которых проводится DXA-денситометрия [41]. ТКИ определяется путем повторного анализа изображений поясничного отдела позвоночника, полученных посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, которые использовались для измерения МПК [7,41]. Эта методика показала целый ряд преимуществ над другими методами оценки структуры костной ткани. Это обусловлено тем, что для оценки ТКИ не требуется проведение дополнительных исследований, кроме денситометрии, так как анализ проводится на имеющихся DXA-сканах, поэтому показатель может быть

определен в любой время, даже если DXA исследование было проведено за годы до подсчета ТКИ [7,41,73,74,128,150].

Проведенные исследования показали, что низкий ТКИ поясничного отдела позвоночника ассоциируется как с перенесенным перелом, так и с риском развитием новых переломов [7,41,73]. Значение ТКИ не зависит от МПК и позволяет улучшить стратификацию риска, производимую с помощью МПК. Имеющиеся клинические и научные доказательства говорят о том, что эта методика может быть легко интегрирована в рутинную практику, что делает ТКИ важным и интересным методом, который может помочь клиницистам улучшить ведение пациентов с остеопорозом [7,41].

2.2.4. Изучение факторов риска остеопороза при анализе анамнестических данных по результатам анкетирования

Пациентам с ЛХ, получивших разные варианты патогенетической терапии, и участникам группы контроля проведено исследование факторов риска остеопороза и низкоэнергетических переломов с помощью анкеты «Карта изучения факторов риска переломов».

В опросник включены вопросы о семейном положении, полученном образовании, паспортные данные. Ряд вопросов о состоянии здоровья уточнял наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы, гастроэнтерологические, нарушение мозгового кровообращения. Включены в опрос данные о приеме ГКС, противосудорожных препаратов, антацидов, снотворных и седативных препаратов. Другая категория вопросов касалась наличия в анамнезе переломов костей различной локализации, а также наличие в анамнезе у родителей перелома бедра и предплечья в возрасте старше 50 лет.

Вопросы об акушерско-гинекологическом статусе женщин, хирургических вмешательствах, связанных с оперативным лечение матки и (или) яичников.

Учитывались данные о физических нагрузках в разные возрастные периоды, определялась степень ее тяжести с указанием основной профессии в этот период. Вопросы двигательной активности в течении суток уточняли вопросы продолжительности ходьбы.

В анкету входили вопросы о потреблении кальция, таким образом уточнялось количество дней приема молочных продуктов в неделю, а также частота употребления молока в разные возрастные периоды. В опросник включены также вопросы о пристрастии к курению, стаж курения и количество сигарет в день.

Всем участникам исследования проводилось физическое обследование, включающее измерение роста (м), массы тела (кг). Определялся индекс массы тела (ИМТ), по формуле Гэрроу Д., 1981):

$$\text{Индекс массы тела} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{квадрат роста (м}^2\text{)}}$$

Согласно Международной классификации ожирения (Physical Status, 1995) разделение производилось по ИМТ: <18,5 – дефицит массы тела, 18,5 – 24,9 – нормальный вес, 25,0 – 29,9 – повышение массы тела, 30,0 и более - ожирение.

2.2.5. Методы статистической обработки полученных результатов

Сбор полученных данных, их корректировка, систематизация первоначальной информации и визуализация полученных данных проводилась с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel (2016).

Средствами языка Питон (Python 3.8.) проводилась статистическая обработка полученных результатов. Встроенные функции из модулей и Scipy были использованы для расчетов результатов.

Критерий Шапиро-Уилка использовались для оценки количественных показателей на предмет нормального распределения.

Значение медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) (Me [Q1; Q3]) описывали совокупность количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального.

Непараметрический альтернативный однофакторный дисперсионный анализ, являющийся критерием Краскела-Уоллиса, применяется при сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих отличное от нормального распределение. U-критерий Манна-Уитни применялся для сравнения несвязанных выборок.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (%). При этом сравнение номинальных данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Применение точного критерия Фишера в случаях, когда число ожидаемых наблюдений менее 10 в любой из ячеек четырехпольной таблицы. При сравнении относительных показателей в качестве количественной меры эффекта применялся показатель отношения шансов(ОШ) и 95% ДИ.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена непараметрического метода использовался с целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального

Статистически значимыми при $p \leq 0,05$ считались различия показателей и выявленные связи.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ и группе контроля проведена оценка факторов риска остеопении/остеопороза и риска развития низкоэнергетических переломов. Состояние костной ткани всем пациентам оценивалось с помощью аксиальной денситометрии позвоночника и проксимального отдела бедра, определения риска развития низкоэнергетических переломов. Рассчитывались значения МПК, Т-критерия, Z-критерия; для определения микроархитектоники костной ткани и прогнозирования МПК-независимых переломов рассчитан ТКИ. С целью характеристики влияния изученных факторов риска на клинические исходы заболевания была разработана прогностическая модель, алгоритмизирующая процесс принятия решения о необходимости проведения профилактических мероприятий в отношении остеопороза.

3.1. Анализ распространенности факторов риска низкоэнергетических переломов, ассоциированных с остеопенией/остеопорозом, выявленных из анамнестических данных

В качестве предварительного этапа исследовательской работы проводилось изучение факторов риска развития остеопороза и его осложнений. Проведен анализ анамнестических данных 118 включенных в исследование лиц, среди которых 88 пациентов были с установленным диагнозом ЛХ и 30 – представителей группы контроля.

Все пациенты были проинтервьюированы с помощью анкеты «Карта изучения факторов риска переломов» (см. Приложение А), направленной на выявление известных предикторов остеопоротических переломов.

Как известно, о повышенном риске остеопоротического перелома может свидетельствовать указание на наличие переломов костей скелета в анамнезе.

Рассмотрим частоту и структуру переломов костей скелета у пациентов групп патогенетической терапии и группы контроля, показанную в таблице 3.

Таблица 3 – Частота и структура переломов костей скелета у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, и группы контроля

Локализация переломов	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа контроля	р
Количество	44	44	30	–
Переломы шейки бедра	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	p1-2: = 1.000 p1-3: = 1.000 p2-3: = 1.000
Переломы костей предплечья	8 (18.0%)	7 (16.0%)	1 (3.0%)	p1-2: = 0.241 p1-3: = 0.405 p2-3: = 0.642
Переломы голени	2 (5.0%)	3 (7.0%)	0 (0.0%)	p1-2: =1.000 p1-3: =1.000 p2-3: =1.000
Переломы ребер	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	p1-2: =1.000 p1-3: =1.000 p2-3: =1.000
Переломы других костей	1 (2.0%)	2 (5.0%)	3 (10.0%)	p1-2: = 0.605 p1-3: = 0.137 p2-3: = 0.508

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

Как показано в таблице 3, переломы встречались в группе ПХТ у 11 (25%) пациентов, в группе аутоТГСК – у 12 (27%) пациентов и в группе контроля – у 4 (13%) человек. Все переломы в исследуемых группах патогенетической терапии и группе контроля произошли в детском и юношеском возрасте в результате травмы.

Переломы предплечья преобладали в группах патогенетической терапии и произошли у 8 (18%) пациентов группы ПХТ и 7 (16%) пациентов группы

аутоТГСК соответственно. В группе контроля перелом предплечья наблюдался лишь у 1 (3%) пациента. Переломы голени выявлены у 2 (5%) пациентов группы ПХТ и 3 (7%) пациентов группы сравнения; в группе контроля данного вида переломов не наблюдалось. В исследуемых группах до дебюта заболевания ЛХ и группе контроля существенно не различалась частота переломов других локализаций: 1 (2%) пациент – группы ПХТ, 2 (5%) пациента – группы аутоТГСК и 3 (10%) пациента – группы контроля. Таким образом, предшествующие переломы у пациентов, включенных в исследование и лиц группы контроля, встречались весьма редко и произошли в результате травмы в детском и юношеском возрасте. Трактовать данные факты как свидетельства повышенного риска развития остеопоротических переломов не представляется возможным.

Другим значимым предиктором остеопоротических переломов выступает семейный анамнез остеопороза. При этом необходимо принимать во внимание не только диагноз остеопороза у родителей, но и факты развития в возрасте старше 50 лет переломов бедренных костей или предплечья при минимальной травме. Рассмотрим частоту переломов трубчатых костей у родителей участников, включенных в исследование, представленную в таблице 4.

Таблица 4 – Частота переломов трубчатых костей у родителей участников исследуемых групп и группы контроля

Локализация переломов	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа контроля	р
1	2	3	4	5
Количество	44	44	30	–
Переломы бедренных костей у матери	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	p1-2: = 0.058 p1-3: = 0.642 p2-3: = 0.404

Продолжение Таблицы 4

1	2	3	4	5
Переломы бедренных костей у отца	0(0.0%)	2 (5.0%)	1 (3.0%)	p1-2: = 0.012 p1-3: = 0.605 p2-3: = 0.101
Переломы костей предплечья у матери	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	p1-2: = 0.078 p1-3: = 0.308 p2-3: = 0.455
Переломы костей предплечья у отца	0 (0.0%)	2 (5.0%)	1 (3.0%)	p1-2: = 0.107 p1-3: = 0.605 p2-3: = 0.433

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

Как следует из таблицы 4, перелом предплечья и бедра у отцов пациентов наблюдаются с одинаковой частотой у 2 (5%) человек группы аутоТГСК. В группе ПХТ имеется указание на перелом предплечья у матери у 1 (2%) пациента. В группе контроля по одному случаю (по 2%) регистрируются перелом бедра и предплечья у отца и перелом предплечья у матери. Переломы у родителей пациентов, включенных в исследование, с риском развития переломов у исследуемых лиц, встречаются редко, оценить их роль в развитии переломов у их детей не представлялось возможным. Таким образом, у пациентов, включенных в исследование и группы контроля, у родителей которых имеются переломы трубчатых костей при минимальной травме в возрасте старше 50 лет, определить признаки повышенного риска развития переломов не удалось.

Поскольку дефицит половых гормонов у женщин, возникающий в результате угасания функции яичников, является важнейшим фактором риска развития остеопоротического процесса. Проанализируем акушерско-гинекологический статус женщин в группах патогенетической терапии и группе контроля, представленный в таблице 5.

Таблица 5 – Акушерско-гинекологический статус женщин в исследуемых группах

Категория	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа контроля	р
Количество женщин	29	22	18	–
Количество женщин в постменопаузе	11	19	–	–
Возраст начала менопаузы, лет	39.0 [20.0; 49.0]	27.0 [22.0; 32.0]	–	p1-2: <0.001
Прерывание менструаций на срок более 6 месяцев	11 (38.0%)	19 (86.0%)	0 (0.0%)	p1-2: <0.001 p1-3: <0.001 p2-3: <0.001
Комбинированные оральные контрацептивы более 3 месяцев	11 (38.0%)	9 (41.0%)	8 (44.0%)	p1-2: = 0.829 p1-3: = 0.822 p2-3: = 0.658
Удаление яичника(ов)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	p1-2: = 1.000 p1-3: = 1.000 p2-3: = 1.000
Прием заместительной гормональной терапии (эстрогены, прогестероны) во время или после менопаузы	0 (0.0%)	3 (14.0%)	0 (0.0%)	p1-2: = 0.040 p1-3: = 0.103 p2-3: = 1.000
Беременность	19 (66.0%)	10 (45.0%)	11 (61.0%)	p1-2: = 0.152 p1-3: = 0.324 p2-3: = 0.759

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

Анализ акушерско-гинекологического статуса, данные которого показаны в таблице 5, свидетельствует о том, что в группе ПХТ менопауза развилась у 11 (38%) женщин, в группе аутоТГСК – у 19 (86%) женщин. Медиана возраста женщин в менопаузе в группе ПХТ выше, чем в группе аутоТГСК (39 лет против 27 лет, соответственно). В группах патогенетической терапии длительная аменорея, не связанной с беременностью, продолжительностью более 6 месяцев у женщин репродуктивного возраста развилась после курсов патогенетической терапии. Все женщины группы контроля не имели нарушений менструального цикла. Применение оральной контрацепции, заместительной гормональной терапии в целом сопоставимо в исследуемых группах. Таким образом, развитие длительной аменореи, не связанной с беременностью, (более 6 месяцев) у женщин репродуктивного возраста чаще наблюдалось в группе аутоТГСК по сравнению с группой ПХТ, что определяет повышенный риск развития остеопороза и низкоэнергетических переломов.

На развитие остеопоротического процесса влияет целый ряд хронических заболеваний, таких как гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, хронические заболевания печени [11]. Проанализируем данные хронические заболевания, потенциально значимые в отношении риска развития остеопороза, зарегистрированные в исследуемых группах и показанные в таблице 6.

Таблица 6 – Наиболее часто встречающиеся заболевания, потенциально значимые в отношении риска развития остеопороза, зарегистрированные в исследуемых группах

Заболевания	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа контроль	р
1	2	3	4	5
Количество	44	44	30	–

Продолжение Таблицы 6

1	2	3	4	5
Тиреотоксикоз	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	p1-2: =1.000 p1-3: =1.000 p2-3: =1.000
Гиперпаратиреоз	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	p1-2: = 1.000 p1-3: = 1.000 p2-3: = 1.000
Сахарный диабет	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	p1-2: = 1.000 p1-3: = 1.000 p2-3: = 1.000
Гипотиреоз	9 (20.0%)	6 (14.0%)	2 (7.0%)	p1-2: = 1.000 p1-3: = 1.000 p2-3: = 1.000
Хронические заболевания печени	2 (5.0%)	2 (5.0%)	2 (7.0%)	p1-2: = 1.000 p1-3: = 1.000 p2-3: = 1.000
Ревматоидный артрит	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	p1-2: = 1.000 p1-3: = 1.000 p2-3: = 1.000
Артериальная гипертензия	6 (14.0%)	5 (11.0%)	3 (10.0%)	p1-2: = 1.000 p1-3: = 1.000 p2-3: = 0.731

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

Как видно из таблицы 6, в исследуемых группах патогенетической терапии не выявлено существенной разницы количества пациентов с артериальной гипертензией: в группе ПХТ артериальная гипертензия регистрировалась у 6 (14%) пациентов, в группе аутоТГСК – у 5 (11%) пациентов в группе контроля – у 3 (10%) пациентов. Средняя продолжительность заболевания, степень и стадия артериальной гипертензии не учитывались. В каждой исследуемой группе такие

нозологические формы, как ревматоидный артрит и сахарный диабет 2 типа встречаются в единичных случаях. Хронические заболевания печени отмечаются с одинаковой частотой в каждой исследуемой группе и группе контроля (2 (5%) пациента в каждой группе соответственно). Определить их вклад в процесс снижения МПК не представляется возможным в связи с малым числом наблюдений. Значимых различий распространённости гипотиреоза в исследуемых группах также не выявлено. Все пациенты получали заместительную гормональную терапию L-тироксином. Ни одного случая гиперпаратиреоза в группах не наблюдалось. Таким образом, наиболее часто встречающиеся отдельные заболевания, потенциально значимые в отношении риска развития остеопороза, не показали их высокой распространённости в исследуемых группах. Определить повышение роли каких-либо заболеваний в развитии остеопороза продемонстрировать не удалось.

Как известно, лекарственно-индуцированный остеопороз развивается у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые ассоциируются с повышенным риском развития остеопороза и связанных с ним осложнений. Рассмотрим наиболее применяемые группы лекарственных препаратов, индуцирующих снижение МПК в исследуемых группах патогенетической терапии и группе контроля, показанные в таблице 7.

Таблица 7 – Наиболее часто применяемые пациентами исследуемых групп лекарственные препараты, обладающие способностью снижать МПК

Лекарственные препараты	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа контроль	p
1	2	3	4	5
Количество	44	44	30	—
ГКС	44 (100.0%)	44 (100.0%)	0 (0.0%)	p1-2: = 1.000 p1-3: = 0.001 p2-3: = 0.001

Продолжение Таблицы 7

1	2	3	4	5
Противосудорожные	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	p1-2: = 1.000 p1-3: = 1.000 p2-3: = 1.000
Антациды	7 (16.0%)	2 (5.0%)	1 (3.0%)	p1-2: = 0.157 p1-3: = 1.000 p2-3: = 0.132
Снотворные и седативные	2 (5.0%)	8 (18.0%)	6 (20.0%)	p1-2: = 0.089 p1-3: = 1.000 p2-3: = 0.055

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

Как видно из таблицы 7, различий между пациентами исследуемых групп патогенетической терапии и группы контроля по частоте приема снотворных и седативных препаратов, антацидов и противосудорожных препаратов не обнаружено. Применение ГКС часто в высоких дозах в схемах химиотерапии отмечено в группах патогенетической терапии, что, разумеется, определяет повышенный риск развития остеопоротического процесса и, следовательно, низкоэнергетических переломов.

Значимым фактором риска развития остеопороза является также и курение, поскольку известно, что никотин оказывает негативное влияние на процессы ремоделирования костной ткани, активизируя костную резорбцию. Проанализируем статус курения у пациентов с ЛХ и лиц группы контроля, представленный в таблице 8.

Таблица 8 – Статус курения у пациентов групп патогенетической терапии и группы контроля

Количество	44	44	30	–
Курение	13 (30.0%)	16 (36.0%)	6 (20.0%)	p1-2: = 0.1825 p1-3: = 0.289 p2-3: = 0.311
Стаж курения, лет	12.0 [5.0; 17.0]	14.0 [5.0; 20.]	10.0 [5.0; 11.0]	p1-2: = 0.239 p1-3: = 0.024 p2-3: = 0.116
Сколько сигарет в сутки, штук в день	10.0 [5.0; 10.0]	10.0 [10.0; 10.0]	10.0 [4.0; 10.0]	p1-2: = 0.142 p1-3: = 0.148 p2-3: = 0.453

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

Как показано в таблице 8, число курящих пациентов, средний стаж курения, а также количество выкуриваемых в день сигарет оказались в целом сопоставимы в исследуемых группах. Следовательно, вклад курения в развитие остеопороза и связанных с ним переломов в группах был соразмерен.

Таким образом, согласно проведенному по данным анкетирования анализу основных факторов риска в развитие остеопороза существенных различий их представленности в исследованных группах не констатировано. При этом достоверно повышает риск развития остеопоротического процесса применение ГКС в составе схем химиотерапии, а также длительная аменорея (более 6 месяцев, не связанная с беременностью) в анамнезе у женщин репродуктивного возраста.

3.2. Показатели минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах

Проведено исследование распространенности остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших разные варианты патогенетической терапии, и группы контроля. Оценена частота встречаемости изменений денситометрических показателей у пациенток с вторичной постцитостатической аменореей и пациентов с поражением костного мозга в дебюте заболевания.

3.2.1. Результаты сравнительной оценки показателей минеральной плотности костной ткани в группах патогенетической терапии и группе контроля

Проведена оценка состояния костной ткани всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ, получившим патогенетическую терапию, и лицам группы контроля с помощью аксиальной денситометрии в области поясничного отдела позвоночника на уровне L1-L4, проксимального отдела бедра и шейки бедренной кости. Результаты денситометрии представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Параметры минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах

Параметры	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа контроль	p
1	2	3	4	5
Количество	44	44	30	—

Продолжение Таблицы 9

1	2	3	4	5
МПК (г/см²) ПОП L1-L4	0.98 [0.71; 1.05]	0.93 [0.66; 1.03]	1.03 [0.98; 1.19]	p2-1: = 0.002 p2-3: = 0.035 p1-3: < 0.001
МПК (г/см²) шейка бедра	0.92 [0.81; 1.02]	0.86 [0.76; 0.99]	1.00 [0.97; 1.21]	p2-1: < 0.001 p1-3: = 0.002 p2-3: = 0.004
МПК (г/см²) ПОБ	0.95 [0.88; 0.99]	0.87 [0.74; 0.93]	0.99 [0.95; 1.17]	p2-1: < 0.001 p1-3: < 0.001 p2-3: = 0.017
Z-критерий ПОП L1-L4	-0.4 [-2.8; 0.2]	-1.1 [-3.2; 0.5]	-0.3 [-1.1; 0.2]	p2-1: < 0.001 p2-3: = 0.017 p1-3: = 0.049
Z-критерий шейка бедра	-0.1 [-1.83; 0.5]	-0.95 [-2.7; -0.18]	-0.7 [-1.2; 0.13]	p2-1: = 0.025 p2-3: < 0.001 p1-3: = 0.056
Z-критерий ПОБ	0.3 [-1.6; 0.6]	-0.93 [-2.5; -0.35]	-0.45 [-0.9; 0.27]	p2-1: < 0.001 p2-3: = 0.017 p1-3: = 0.056
T-критерий ПОП L1-L4	-0.5 [-1.1; -0.2]	-1.27 [-3; -0.4]	0.0 [0.0; 0.0]	p2-1: = 0.024 p2-3: < 0.001 p1-3: = 0.013
T-критерий шейка бедра	-0.5 [-1.1; -0.2]	-0.12 [-2; -0.2]	0.0 [0.0; 0.0]	p2-1: = 0.025 p2-3: < 0.001 p1-3: = 0.049
T-критерий ПОБ	-0.7 [-1.2; -0.1]	-0.39 [-1.6; -0.1]	0.0 [0.0; 0.0]	p2-1: = 0.002 p2-3: < 0.001 p1-3: = 0.041

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОБ – проксимальный отдел бедра

Как видно из таблицы 9, средние значения МПК в исследуемых группах значимо не различались. При анализе МПК у пациентов групп патогенетической терапии отмечено достоверное снижение данного параметра во всех областях измерения ($p < 0.05$). В группе аутоТГСК наблюдается достоверно чаще снижение Z-критерия до остеопении/остеопороза во всех областях исследования, чем в группах сравнения ($p < 0.05$). Снижение T-критерия до уровня остеопении/остеопороза наблюдалось в группах патогенетической терапии во всех областях измерения. Среди пациентов с ЛХ, получившие к ПХТ дополнительно аутоТГСК, значимо ниже оказались значения T-критерия, определенного по данным оценки минеральной плотности, в области поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и шейке бедра ($p < 0.001$). В группе контроля не выявлено снижения показателей денситометрии.

Проанализируем распространенность остеопении/остеопороза, определенных по результатам DXA-сканирования костной ткани на основании расчета МПК, Z- и T-критерия в группах исследования. Распространенность остеопении/остеопороза в исследуемых группах, констатированная на основании расчета МПК, продемонстрирована на рисунке 6.

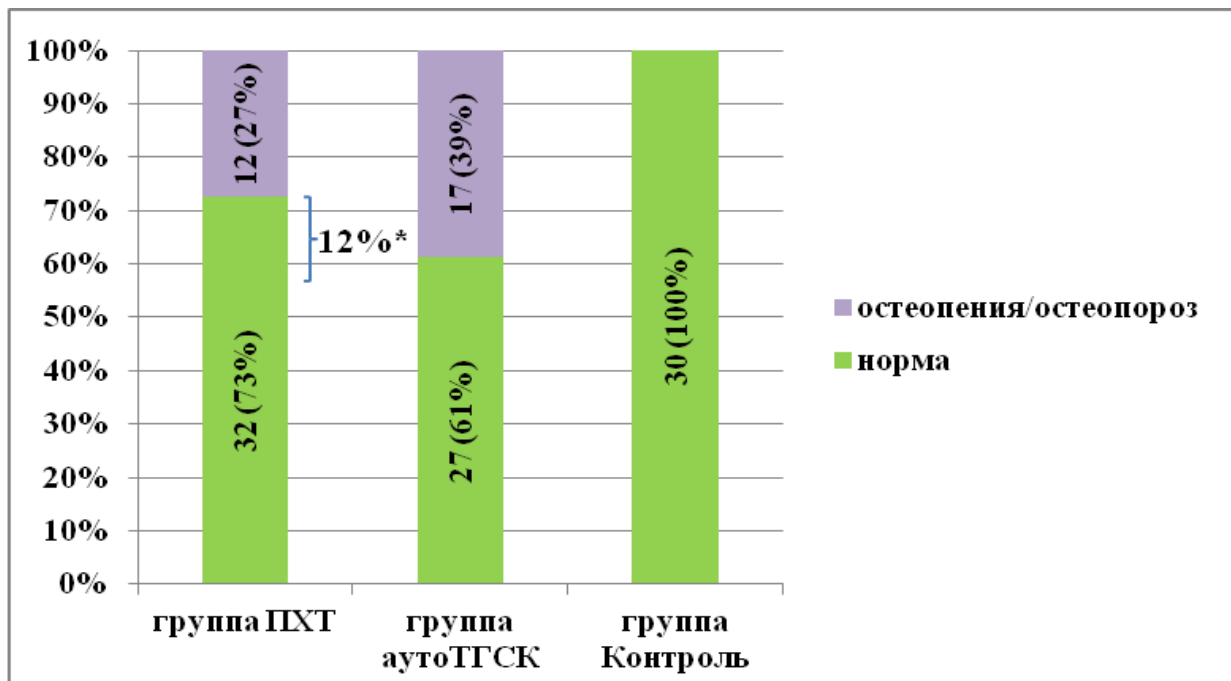


Рисунок 6 – Распространенность остеопении/остеопороза, констатированную на основании МПК в исследуемых группах

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании МПК в группах патогенетической терапии и группе контроля достоверны при $p < 0,05$.

Как видно из рисунка 6, в группе ПХТ снижение МПК наблюдается у 12 (27%) пациентов, из которых у 2 (4%) пациентов – до степени остеопороза и у 10 (23%) пациентов – до степени остеопении. В группе пациентов с аутоТГСК снижение МПК выявлено у 17 (39%) пациентов, из которых у 13 (30%) пациентов – констатирована остеопения, у 4 (9%) пациентов – остеопороз. Таким образом, снижение МПК во второй группе пациентов оказалось на 12 % выше, чем в сравниваемой группе ($p < 0.05$).

Определим на основании Z-критерия распространенность остеопении/остеопороза у пациентов основных исследуемых групп и лиц группы контроля, представленную на рисунке 7.

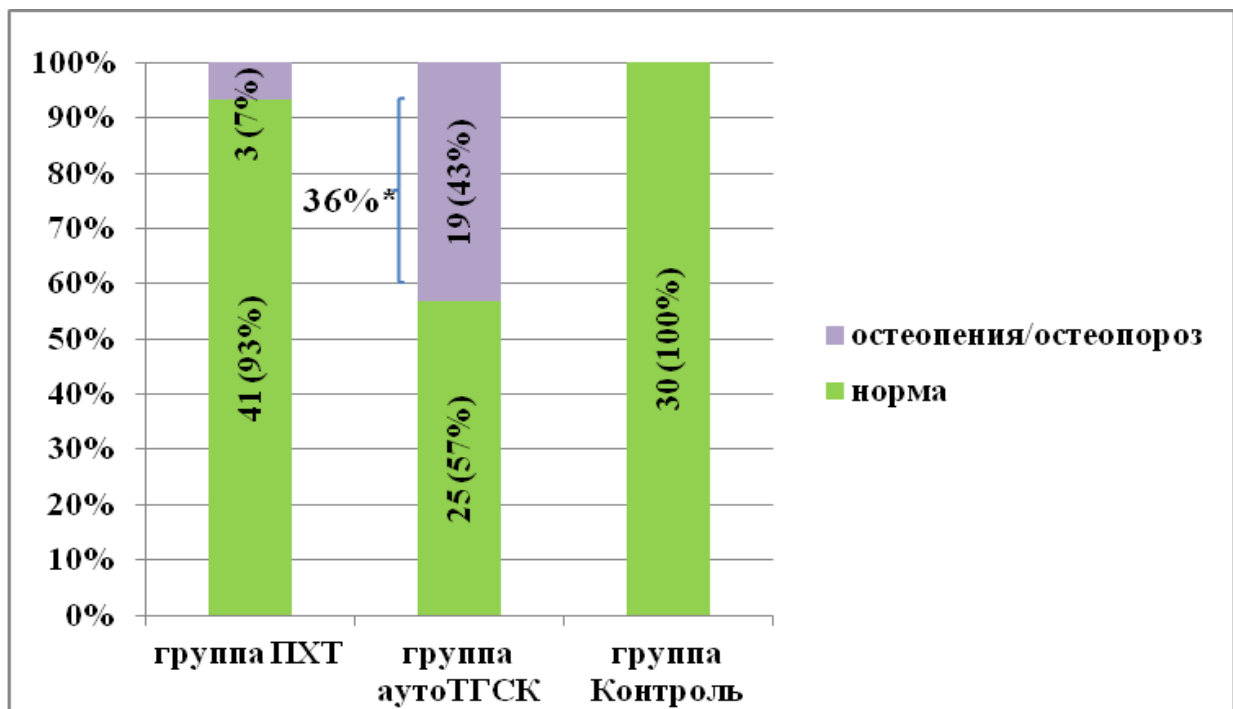


Рисунок 7 – Распространенность остеопении/остеопороза констатированную на основании Z-критерия в исследуемых группах

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании Z-критерия в группах патогенетической терапии и группе контроля достоверны при $p < 0,05$.

Как показано на рисунке 7, снижение Z-критерия до остеопении/остеопороза диагностировано у 19 (43%) пациентов, получивших к стандартной ПХТ дополнительно аутоТГСК, в группе сравнения – у 3 (7%) пациентов. В группе контроля снижения Z-критерия не отмечено. Таким образом, снижение Z-критерия на 36 % чаще диагностируется в группе аутоТГСК, чем в группе сравнения ($p < 0.05$).

Рассмотрим T-критерий в качестве дополнительного параметра, характеризующего процесс снижения МПК, и оценим распространенность остеопении/остеопороза на основании данного параметра у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, и лиц группы контроля (рисунок 8).

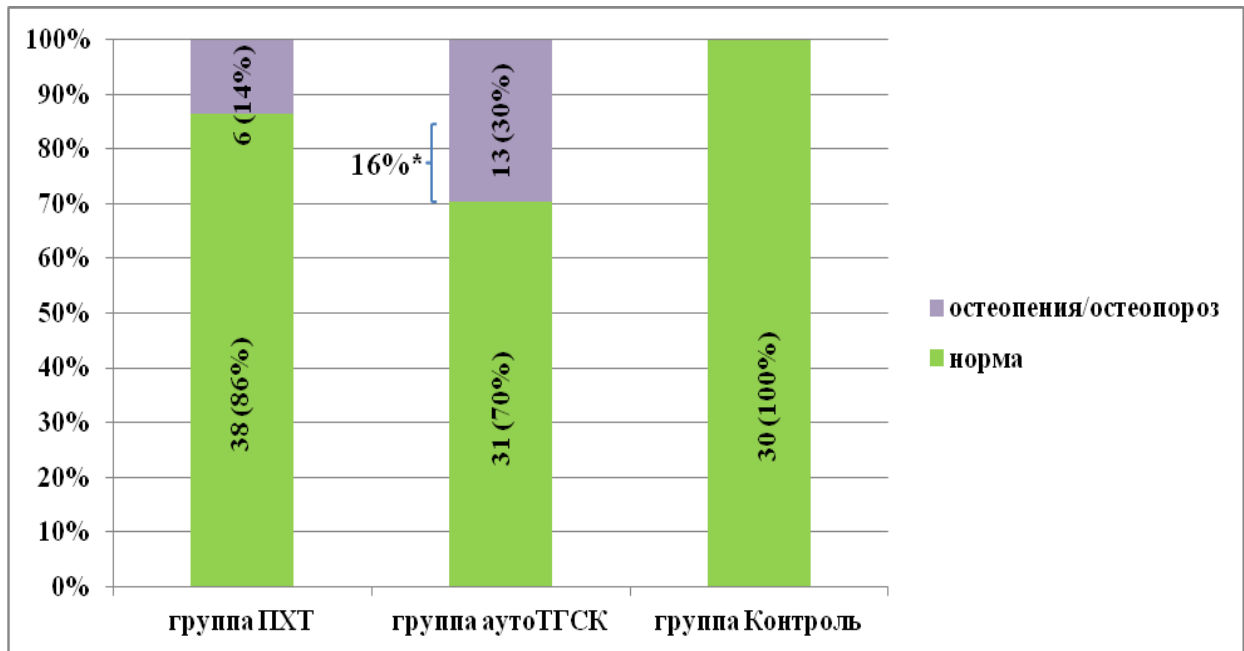


Рисунок 8 – Распространенность остеопении/остеопороза констатированную на основании T-критерия в исследуемых группах

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании T-критерия в группах патогенетической терапии и группе контроля достоверны при $p < 0,001$.

Как видно из рисунка 8, снижение T-критерия диагностировано у 13 (30%) пациентов группы, получивших дополнительно к стандартной ПХТ аутоТГСК, из которых уменьшение до уровня остеопении – у 10 (23%) пациентов, до уровня остеопороза – у 3 (7%) пациентов. В группе пациентов, получивших стандартную ПХТ, снижение T-критерия выявлено у 6 (14%) пациентов, причем в одинаковой

пропорции, т.е. у 3 (7%) пациентов до остеопении и до остеопороза. Иными словами, снижение Т-критерия в группе аутоТГСК наблюдалось на 16 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0.001$).

Таким образом, снижение МПК, Z-критерия и Т-критерия в группе аутоТГСК оказалось более значительным, чем в группе ПХТ. По результатам денситометрии проведение наряду со стандартной ПХТ дополнительно аутоТГСК вызывает более выраженные изменения костной ткани.

Основными факторами риска снижения МПК у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, являются применение схем химиотерапии, включающих высокие дозы ГКС, а также значение индекса массы тела и статус курения. Рассмотрим данные факторы риска у лиц исследуемых групп, результаты которых показаны в таблице 10.

Таблица 10 – Факторы риска снижения МПК в исследованных группах

Факторы	Группа ПХТ (n=44)	Группа аутоТГСК (n=44)	Группа контроль (n=30)	р
Индекс массы тела, кг/м ²	25.28 [22.3; 28.3]	24.82 [22.7; 29.9]	23.71 [21.6; 25.3]	p2-1: =0.357 p2-3: =0.327 p1-3: =0.077
Количество курсов ПХТ	6±2	8±2	–	p1-2: <0.001
ГКС: до 7000 мг более 7000мг	1 (2%) 43 (98%)	11 (25%) 33 (75%)	–	p1-2: <0.001
Курящие, чел	13 (30%)	16 (36%)	6 (14%)	p2-3: =0.183 p2-3: =0.289 p1-3: =0.311

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

Как следует из таблицы 10, при анализе факторов риска снижения МПК значимых различий индекса массы тела в исследованных группах не выявлено. В обеих группах преобладали лица с избыточной массой тела – 21 (48%) пациент и 24 (55%) пациента соответственно. Дефицит массы тела выявлен только у 2 (5%) пациентов первой группы. Количество курсов ПХТ в группе аутоТГСК составило 8 ± 2 , в группе сравнения – 6 ± 2 . Однако, в группе ПХТ пациенты чаще, чем в группе аутоТГСК получали высокие дозы ГКС: 43 (98%) пациента против 33 (75%) пациентов соответственно ($p < 0.001$). Не наблюдается в группах патогенетической терапии и группе контроля существенных различий по факту курения. Таким образом, применение курсов ПХТ с высокими дозировками ГКС в группах патогенетической терапии может определять повышенный риск развития остеопороза и связанных с ним осложнений.

Учитывая, что высокие дозы ГКС являются фактором риска снижения МПК у пациентов с ЛХ, получающих патогенетическую терапию, проанализируем показатели МПК у пациентов с ЛХ, включенных в исследование, в зависимости от суммарной дозы ГКС, показанное в таблице 11.

Таблица 11 – Параметры минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах пациентов с ЛХ в соответствии с применяемой суммарной дозой ГКС

Локализация	Признак	Группа ПХТ			Группа аутоТГСК		
		до 7000мг. ГКС	более 7000мг. ГКС	р	до 7000мг. ГКС	более 7000мг. ГКС	р
1	2	3	4	5	6	7	8

Продолжение Таблицы 11

1		2	3	4	5	6	7
Количество пациентов в зависимости от полученной дозы ГКС		1	43	–	11	33	–
Шейка бедра	МПК (г/см²)	0.81 [0.8;0.8]	0.82 [0.8;0.9]	0.318	0.81 [0.7;0.8]	0.72 [0.6;0.7]	0.012
ПОБ	МПК (г/см²)	0.91 [0.9;0.9]	0.95 [0.8;0.9]	0.376	0.91 [0.8; 0.9]	0.86 [0.7;0.9]	0.017
ПОП L1-L4	МПК (г/см²)	0.99 [0.9;0.9]	1.00 [0.9; 1.0]	0.469	0.98 [0.9; 1.0]	0.91 [0.8;1.0]	0.031

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 подгруппами группы ПХТ, p3-4 – отражает различия между 1 и 2 подгруппами группы аутоТГСК; * отмечены статистически значимые различия при $p \leq 0,05$. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОБ – проксимальный отдел бедра

Как показано в таблице 11, все пациенты с ЛХ, включенные в исследование, получали высокие дозы ГКС и имели высокий риск снижения МПК. В силу определенных различий используемых дозировок ГКС для достижения ремиссии у пациентов с ЛХ представлялось логичным изучить значения МПК в группах, отличающихся в зависимости от использованной суммарной дозы препаратов данной группы. К сожалению, в группе ПХТ подобный анализ оказался весьма затруднителен в виду включения в нее единичного случая использования

суммарной дозы ГКС менее 7 тыс. мг и проблематичности сравнения с подгруппой численностью 43 человека. Тем не менее, в группе пациентов с ЛХ, получивших дополнительно к ПХТ аутоТГСК, детализация данного вопроса оказалась вполне состоятельной и продемонстрировала однозначное усугубление снижения МПК при использовании высоких дозировок ГКС при изучении данного параметра в любой из исследованных анатомических областей.

Проанализируем корреляционную связь МПК, Z-критерия с вариантом заболевания ЛХ в области поясничного отдела позвоночника, показанную на рисунке 9.

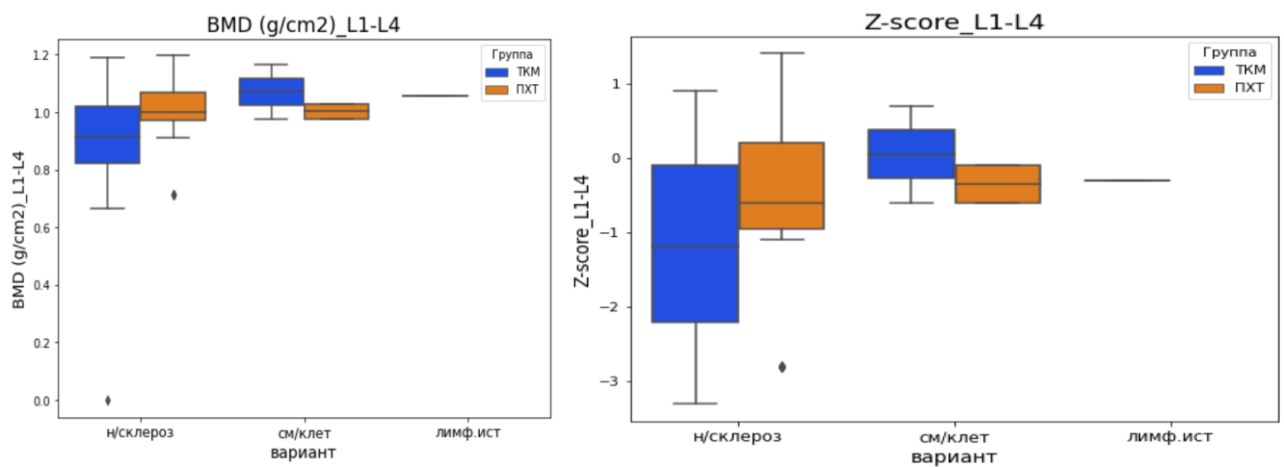


Рисунок 9 – Корреляционные связи МПК и Z-критерия с вариантом заболевания ЛХ в области исследования ПОП L1-L4

Как показано на рисунке 9, корреляционной связи между МПК, Z-критерием в области исследования поясничный отдел позвоночника и вариантом заболевания не выявлено.

Учитывая неравномерное распределение пациентов с ЛХ по распространенности опухолевого процесса в исследуемых группах, определим влияние стадии заболевания на результаты DXA-сканирования костной ткани, представленные в таблице 12.

Таблица 12 – Параметры минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах пациентов с ЛХ в соответствии со стадией заболевания

Поп L1-L4		Поб		Шейка бедра		Количество	Стадия заболевания	Признак	Локализация
Z-критерий	МПК (г/см ²)	Z-критерий	МПК (г/см ²)	Z-критерий	МПК (г/см ²)				
0.98 [0.96; 1.03]	1.04 [1.03; 1.12]	0.0 [-0.3; 1.15]	0.96 [0.9; 1.11]	-0.15 [-0.47; 1.5]	0.96 [0.81; 1.07]	n=22	II (А и В)		
-1.1 [-2.38; -0.72]	0.97 [0.78; 0.98]	-1.3 [-1.53; -0.1]	0.84 [0.76; 0.94]	-1.0 [-1.52; -0.33]	0.8 [0.67; 0.82]	n=7	III (А и В)		
-0.6 [-1.1; 0.0]	0.98 [0.96; 1.03]	0.3 [-0.1; 0.4]	0.98 [0.91; 0.99]	0.0 [-0.1; 0.2]	0.82 [0.81; 0.83]	n=15	IV (А и В)		
p 1-2=0.004 p 1-3=0.113 p 2-3=0.066	p 1-2=0.003 p 1-3=0.044 p 2-3=0.199	p 1-2=0.074 p 1-3=0.981 p 2-3=0.044	p 1-2=0.090 p 1-3=0.942 p 2-3=0.030	p 1-2=0.051 p 2-3=0.014 p 1-3=0.679	p 1-2=0.043 p 1-3=0.072 p 2-3=0.147	-	P		
-0.3 [-1.55; 0.15]	1.03 [0.9; 1.06]	-0.6 [-1.3; -0.1]	0.86 [0.75; 0.93]	-1.2 [-1.6; -0.3]	0.76 [0.68; 0.84]	n=13	II (А и В)		
-1.45 [-2.5; -1.0]	0.9 [0.82; 0.96]	-0.85 [-1.68; -0.18]	0.88 [0.74; 0.93]	-0.85 [-1.9; -0.08]	0.79 [0.64; 0.84]	n=14	III (А и В)		
-0.65 [-1.9; -0.1]	0.92 [0.82; 1.03]	-0.55 [-1.38; -0.3]	0.91 [0.79; 0.92]	-1.15 [-1.4; -0.43]	0.74 [0.69; 0.79]	n=17	IV (А и В)		
p 1-2=0.150 p 2-3=0.189 p 1-3=0.708	p 1-2=0.220 p 1-3=0.443 p 2-3=0.777	p 1-2=0.735 p 1-3=0.940 p 2-3=0.643	p 1-2=0.899 p 1-3=0.550 p 2-3=0.662	p 1-2=0.933 p 1-3=0.823 p 2-3=0.032	p 1-3=0.971 p 1-2=1.000 p 2-3=0.898	-	P		

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОБ – проксимальный отдел бедра.

Как представлено в таблице 12, у пациентов с ЛХ группы ПХТ отмечено достоверно снижение МПК во всех областях исследования. При этом снижение МПК у пациентов группы ПХТ с III (А и В) стадией заболевания диагностируется достоверно чаще на уровне шейки бедра, проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника, со II и IV стадией – на уровне шейки бедра и поясничном отделе позвоночника ($p < 0.05$). При анализе Z-критерия у лиц группы ПХТ со III и IV стадией заболевания значимое снижение отмечено в области шейки бедра, проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника, со II стадией – снижение данного параметра не отмечено ($p < 0.05$). При анализе результатов денситометрии у пациентов с ЛХ группы ПХТ со всеми стадиями заболевания наблюдается снижение МПК и Z-критерия достоверно чаще во всех областях измерения, чем в группе сравнения ($p < 0.05$). При этом у пациентов с ЛХ, получивших аутоТГСК, со всеми стадиями заболевания наблюдается тенденция в снижении МПК и Z-критерия до остеопении/остеопороза в области шейки бедренной кости и проксимальном отделе бедра. Значения денситометрических показателей существенно не различались от стадии заболевания у пациентов с ЛХ, получивших к ПХТ дополнительно аутоТГСК, при этом необходимо принимать во внимание более высокие суммарные дозы противоопухолевых препаратов, ассоциированных с высоким риском развития остеопении/остеопороза.

Таким образом, проведенное исследование состояния костной ткани у пациентов с ЛХ, получивших разные этапы патогенетической терапии, показало высокую распространенность снижения денситометрических показателей. Формирование остеопении/остеопороза у данной категории пациентов ассоциировано с высокой суммарной дозировкой ГКС, а также проведением аутоТГСК.

3.2.2. Результаты сравнительной оценки показателей минеральной плотности костной ткани у женщин с лимфомой Ходжкина в группах патогенетической терапии

У пациенток с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, развивается вторичная аменорея и снижается функция яичников. Как известно, развитие ранней менопаузы является значимым фактором риска снижения МПК. В связи с указанным обстоятельством нами проведена оценка МПК у женщин в постменопаузе (отсутствие менструаций более 6 месяцев, не связанное с беременностью) в группах патогенетической терапии, и показана в таблице 13.

Таблица 13 – Характеристика МПК у женщин в постменопаузе в исследуемых группах

Область оценки	Признак	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	p
Количество женщин в постменопаузе		11	19	–
Шейка бедра	МПК (г/см ²)	0.82 [0.72; 0.88]	0.7 [0.65; 0.78]	0.051
	T-критерий	0.0 [-1.15; 0.00]	-0.8 [-0.80; -0.80]	0.276
	Z-критерий	-0.1 [-1.35; 0.35]	-1.2 [-1.70; -0.50]	0.027
ПОБ	МПК (г/см ²)	0.98 [0.79; 1.04]	0.85 [0.73; 0.91]	0.019
	T-критерий	0.0 [-0.84; 0.40]	-0.2 [-0.20; -0.20]	0.279
	Z-критерий	0.3 [-1.45; 0.70]	-0.7 [-1.60; -0.25]	0.026
ПОП L1-L4	МПК (г/см ²)	0.97 [0.81; 0.99]	0.9 [0.75; 1.00]	0.207
	T-критерий	-0.4 [-2.10; 0.0]	-1.0 [-1.00; -1.00]	0.500
	Z-критерий	-0.8 [-1.95; -0.25]	-1.2 [-2.35; -0.15]	0.025

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОБ – проксимальный отдел бедра

Как видно из таблицы 13, в группе ПХТ и аутоТГСК снижение МПК до остеопении/остеопороза у женщин в постменопаузе достоверно значимо в области проксимального отдела бедра, однако тенденция к снижению данного параметра выявляется и в области шейки бедренной кости. При анализе Z-критерия до остеопении/остеопороза в группах патогенетической терапии не выявлено значимых различий. Значение Z-критерия достоверно ниже у пациентов групп патогенетической терапии в области проксимального отдела бедра и шейки бедренной кости, при этом наблюдается похожая закономерность в снижении показателя в поясничном отделе позвоночника. Значение дополнительного параметра – Т-критерия у пациенток в постменопаузе в группах исследования находится в пределах нормы.

К сожалению, проанализировать результаты денситометрии у женщин с сохранной менструальной функцией в группах патогенетической терапии весьма затруднительно в силу разного количества пациенток в них.

Проведем анализ распространенности остеопении/остеопороза по результатам денситометрии у женщин в постменопаузе и без таковой в группе стандартной ПХТ. Проведение подобного анализа затруднительно у пациенток с ЛХ группы, получившие к ПХТ дополнительно аутоТГСК, в виду включения в нее 3 женщин с сохранной менструальной функцией и проблематичности сравнения их с 19 женщинами с развившейся вторичной постцитостатической аменореей.

На основании количественной характеристики МПК рассмотрим распространенность остеопении/остеопороза у женщин в постменопаузе и без менопаузы после патогенетической терапии в группе стандартной ПХТ (рисунок 10).

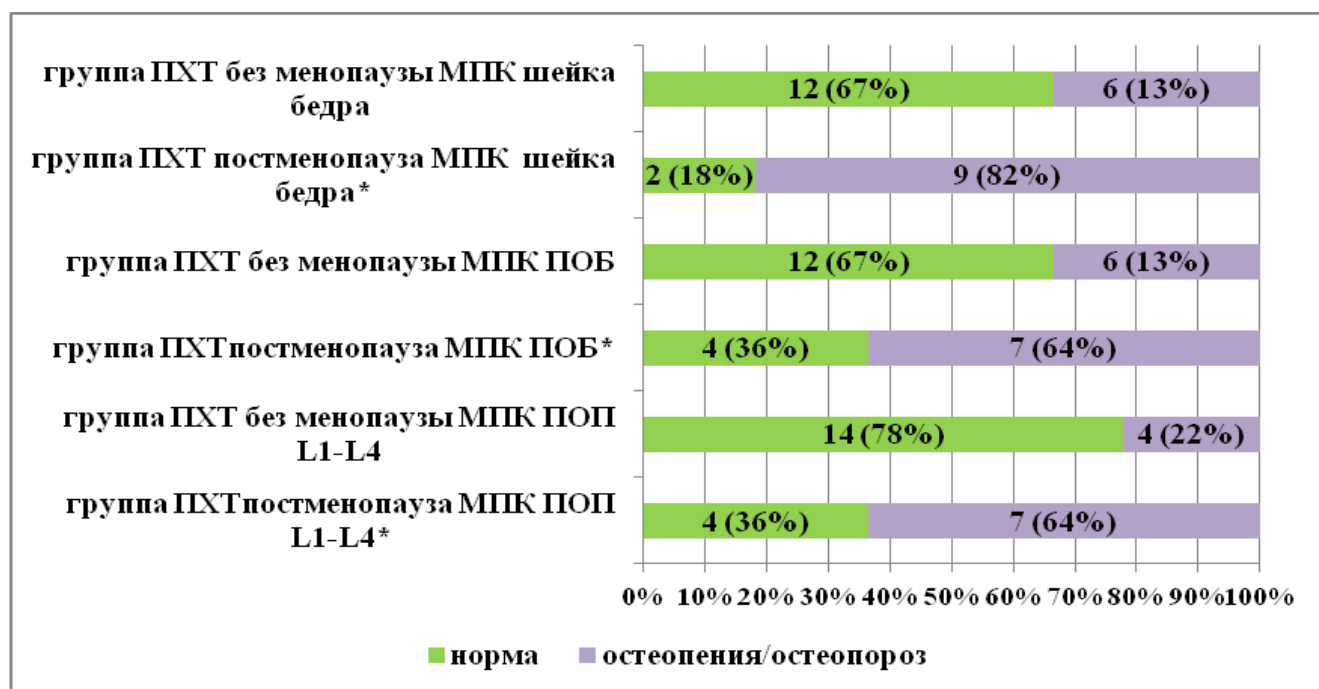


Рисунок 10 – Распространенность остеопении/остеопороза констатируемую на основании МПК в группе стандартной ПХТ пациенток в постменопаузе и без таковой

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании количественной характеристики МПК в подгруппах пациенток с развившейся менопаузой и без таковой в группе ПХТ достоверны при $p < 0,05$. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОВ – проксимальный отдел бедра

Как следует из рисунка 10, у женщин в постменопаузе (отсутствие менструаций более 6 месяцев, не связанное с беременностью) группы ПХТ достоверно ниже значение МПК у пациенток в постменопаузе в области поясничного отдела позвоночника, проксимальном отделе и шейке бедра ($p < 0,05$). У женщины с сохраненной менструальной функцией снижение МПК до остеопении/остеопороза наблюдается реже, чем нормальные значения во всех областях денситометрических измерений ($p < 0,05$). Таким образом, у женщин с вторичной аменореей в группе стандартной ПХТ чаще регистрируется снижение значений МПК до остеопении/остеопороза, чем у женщин с сохраненной менструальной функцией.

Распространенность остеопении/остеопороза на основании количественной характеристики Z-критерия у женщин в постменопаузе и без таковой в группе стандартной ПХТ, показанную на рисунке 11.

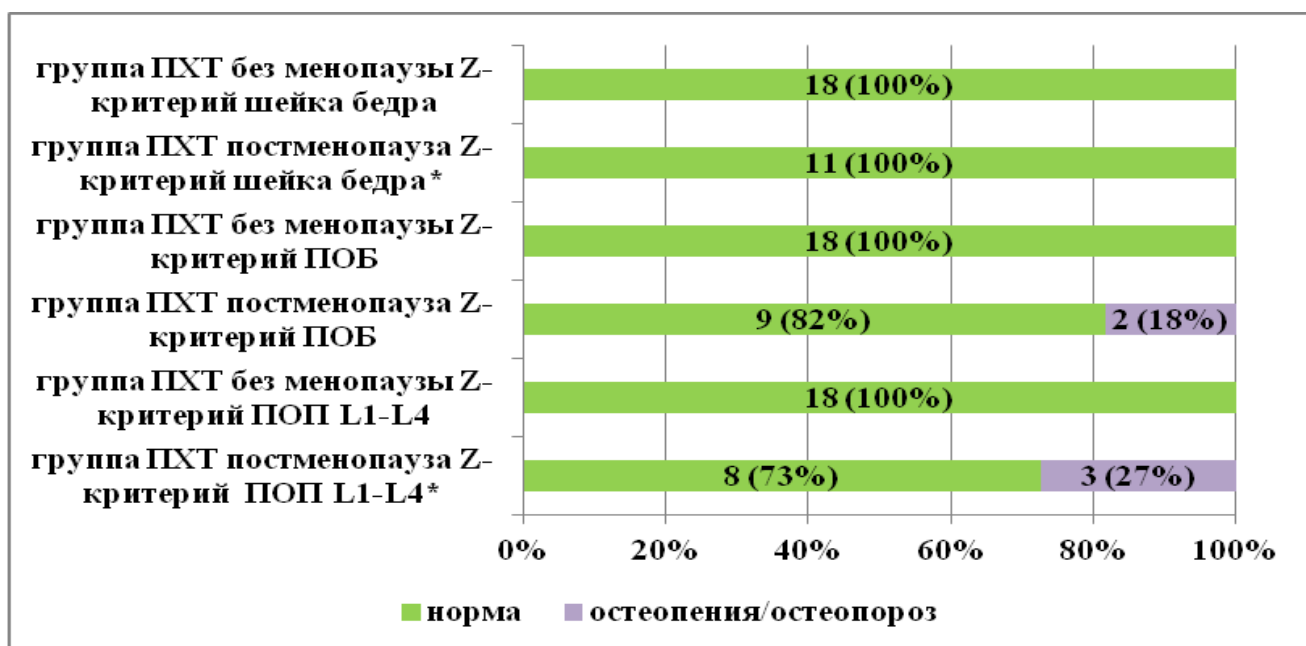


Рисунок 11 – Распространенность остеопении/остеопороза констатируемую на основании Z-критерия в группе стандартной ПХТ пациенток в постменопаузе и без таковой

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании количественной характеристики Z-критерия в подгруппах пациенток с развившейся менопаузой и без таковой в группе аутоТГСК достоверны при $p < 0,05$. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОБ – проксимальный отдел бедра

Как видно из рисунков 11, у женщин группы стандартной ПХТ преобладают нормальные значения Z-критерия. Тем не менее, у женщин в постцитостатической аменореи снижение Z-критерия в большей степени наблюдается в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра. К сожалению, в связи с малым количеством и неравномерным распределением пациенток в подгруппах достоверно оценить данные оказалось невозможным.

Рассмотрим распространенность остеопении/остеопороза на основании количественной характеристики T-критерия, дополнительного параметра оценки МПК, у женщин с ЛХ без менопаузы и в постменопаузе после патогенетического лечения в группе стандартной ПХТ, представленную на рисунке 12.

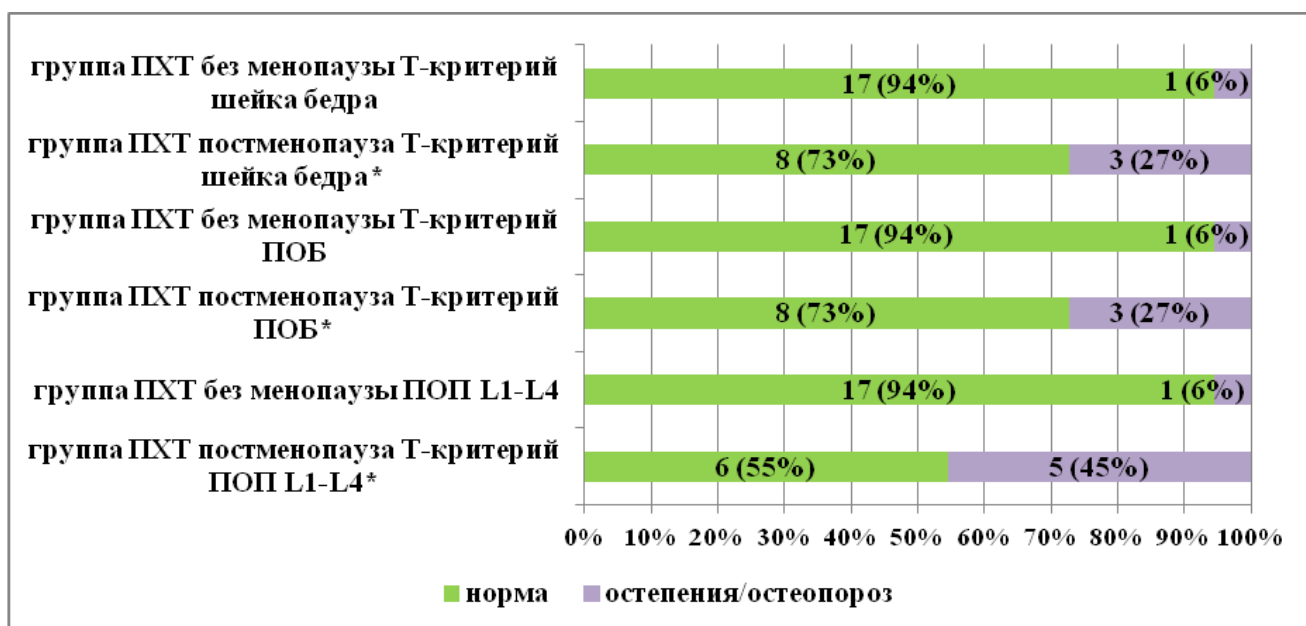


Рисунок 12 – Распространенность остеопении/остеопороза констатируемую на основании Т-критерия в группе стандартной ПХТ пациенток в постменопаузе и без таковой

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании количественной характеристики Т-критерия в подгруппах пациенток с развившейся менопаузой и без таковой в группе аутоТГСК достоверны при $p < 0,05$. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОБ – проксимальный отдел бедра

Как показано на рисунках 12, у женщин в постменопаузе группы стандартной ПХТ снижение Т-критерия до остеопении/остеопороза достоверно значимо наблюдается во всех областях исследования (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел и шейка бедра $p < 0,05$). В подгруппе женщин с сохранной менструальной функцией во всех областях денситометрического измерения снижения Т-критерий отмечено у 1 (6%) пациентки.

Таким образом, снижение денситометрических показателей у женщин с вторичной постцитостатической аменореей в группе стандартной ПХТ показало широкую распространенность снижения МПК, что ассоциируется с возрастанием риска развития остеопении/остеопороза.

3.2.3. Результаты сравнительной оценки показателей минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина с поражением и без поражения костного мозга

Поражение костного мозга у пациентов с ЛХ является значимым фактором риска снижения МПК. Влияние на костную ткань оказывают не только остеопоротические изменения, но и опухолевое поражение костной ткани, приводящее к снижению прочности кости, повышению риска развития остеопороза.

Пациентов с IV стадией заболевания ЛХ, получивших стандартную ПХТ и дополнительно к ней аутоТГСК, разделили на 2 подгруппы: с поражением костного мозга и без такового. Исследуемые группы сопоставимы по антропометрическим показателям: рост, вес, индекс массы тела. Подгруппы представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика подгрупп у пациентов с ЛХ с поражением и без поражения костного мозга

Критерий	С поражением костного мозга	Без поражения костного мозга	p
Пол: Мужчины женщины	3 (25%) 9 (75%)	3 (43%) 4 (57%)	0.082
Медиана возраста	29	31	0.972
Вариант: Нодулярный склероз Смешаноклеточный	11 (92%) 1 (8%)	6 (86%) 1 (14%)	0.097
Стадия IV	12	7	–
Симптомы интоксикации: Бессимптомная форма (А) Интоксикационная форма (В)	3 (25%) 9 (75%)	1 (14%) 6 (86%)	0.262

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 подгруппами

Как следует из таблицы 14, в подгруппу с поражением костного мозга включено 11 пациентов (3 (25%) мужчины, 9 (75%) женщин), в группу без поражения костного мозга – 7 пациентов (3 (43%) мужчин, 4 (57%) женщины). Исследуемые группы сопоставимы по антропометрическим показателям: рост, вес, индекс массы тела. Медиана возраста в исследуемых группах 29 лет и 31 год соответственно. В исследуемых группах преобладали пациенты с вариантом заболевания – нодулярный склероз (11 (92%) пациентов и 6 (86%) пациентов соответственно) и симптомами интоксикации (9 (75%) пациентов и 6 (86%) пациентов соответственно). Все пациенты имели IV стадию заболевания.

Проанализируем денситометрические показатели пациентов, получивших стандартную ПХТ и дополнительно к ней аутоТГСК, с поражением и без поражения костного мозга. Результаты исследования показаны в таблице 15.

Таблица 15 – Характеристика МПК у пациентов с ЛХ с поражением и без поражения костного мозга

Область оценки	Признак	С поражением костного мозга	Без поражения костного мозга	р
Количество		12	7	
Шейка бедра	МПК (г/см²)	0.76 [0.68; 0.99]	0.87 [0.72; 0.87]	0.056
	Z-критерий	-1.35 [-2.10; -0.97]	-0.5 [-1.35; -0.30]	0.082
	T-критерий	-0.44 [-1.30; 0.00]	0.00 [0.00; 0.00]	–
ПОБ	МПК (г/см²)	0.83 [0.78; 0.99]	0.94 [0.85; 1.01]	0.036
	Z-критерий	-1.25 [-2.20; -0.30]	-0.67 [-1.20; -0.10]	0.075
	T-критерий	-0.35 [-1.10; 0.00]	0.00 [0.00; 0.00]	–
ПОП (L1-L4)	МПК (г/см²)	0.87 [0.76; 0.99]	0.93 [0.87; 1.09]	0.003
	Z-критерий	-1.6 [-2.80; -0.47]	-0.20 [-2.00; 0.35]	0.056
	T-критерий	-0.16 [-0.50; 0.00]	0.00 [0.00; 0.00]	–

Примечание. р1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОБ – проксимальный отдел бедра

Как показано в таблице 15, в подгруппах пациентов с ЛХ с поражением костного мозга и без такового во всех областях исследования показатель МПК

имеет тенденцию к снижению. При анализе денситометрических показателей в исследуемых подгруппах отмечено достоверное снижение МПК в области проксимального отдела бедра и поясничного отдела позвоночника ($p < 0.05$). При анализе Z-критерия не было отмечено достоверных отличий во всех исследуемых областях у пациентов с ЛХ в подгруппах с поражением костного мозга и без такового. Значение T-критерия в подгруппе без поражения костного мозга наблюдается в пределах нормы, в подгруппе сравнения выявлена тенденция к снижению T-критерия во всех областях денситометрического исследования.

Проанализируем распространенность остеопении/остеопороза на основании результатов DXA-сканирования костной ткани в подгруппах с поражением и без поражения костного мозга.

Распространенность остеопении/остеопороза у пациентов с поражением и без такового рассмотрим на основании количественной характеристики МПК, показанную на рисунке 13.

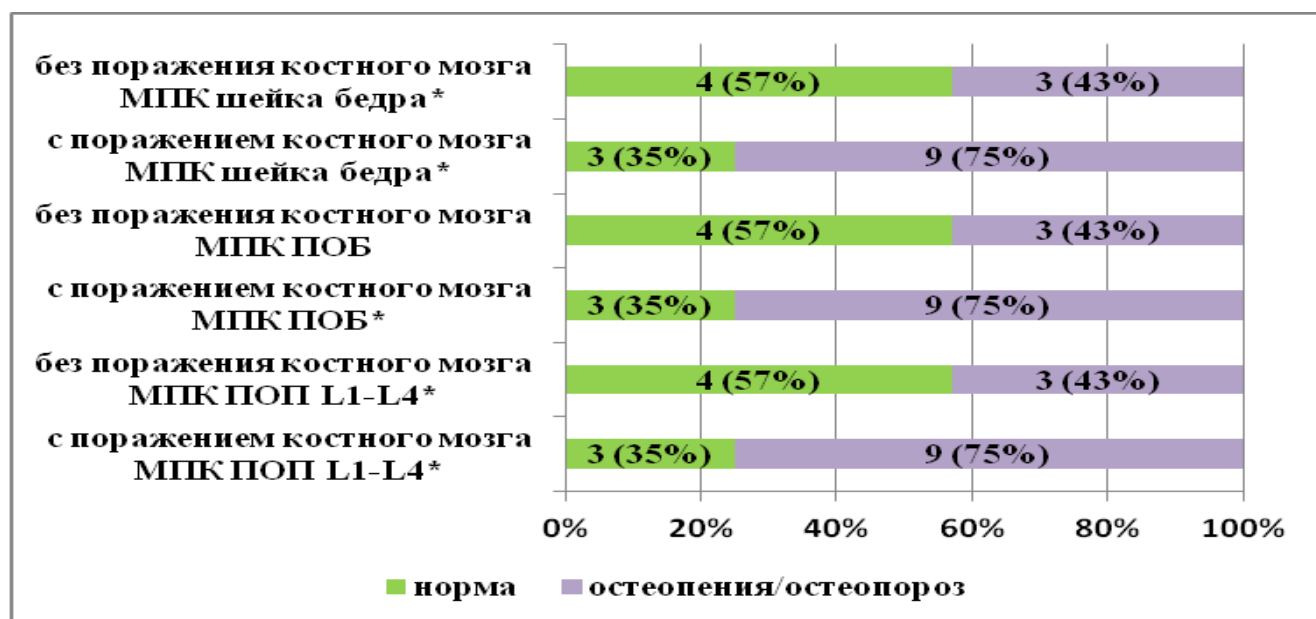


Рисунок 13 – Распространенность остеопении/остеопороза, оцененная на основании расчета МПК, у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга и без такового

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании количественной характеристики МПК в подгруппах пациентов с поражением костного мозга и без такового, достоверны при $p < 0,05$. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОБ – проксимальный отдел бедра

Как видно из рисунка 13, по результатам денситометрии в группе пациентов с ЛХ с поражением костного мозга снижение МПК наблюдается у 9 (75%) пациентов, из которых до остеопении – у 5 (42%) пациентов, до остеопороза – у 4 (33%) пациентов. В подгруппе пациентов с ЛХ без поражения костного мозга снижение МПК до уровня остеопении выявлено у 3 (43%) пациентов. При анализе у пациентов с поражением костного мозга достоверно значимо снижения МПК наблюдается в области поясничного отдела позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедра, в подгруппе сравнения – в области шейки бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. При этом снижение МПК достоверно выше на 32% в группе с поражением костного мозга, чем в группе без такового ($p < 0,05$).

Оценим распространенность остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ с поражением и без поражения костного мозга на основании количественной характеристики Z-критерия, показанную на рисунке 14.

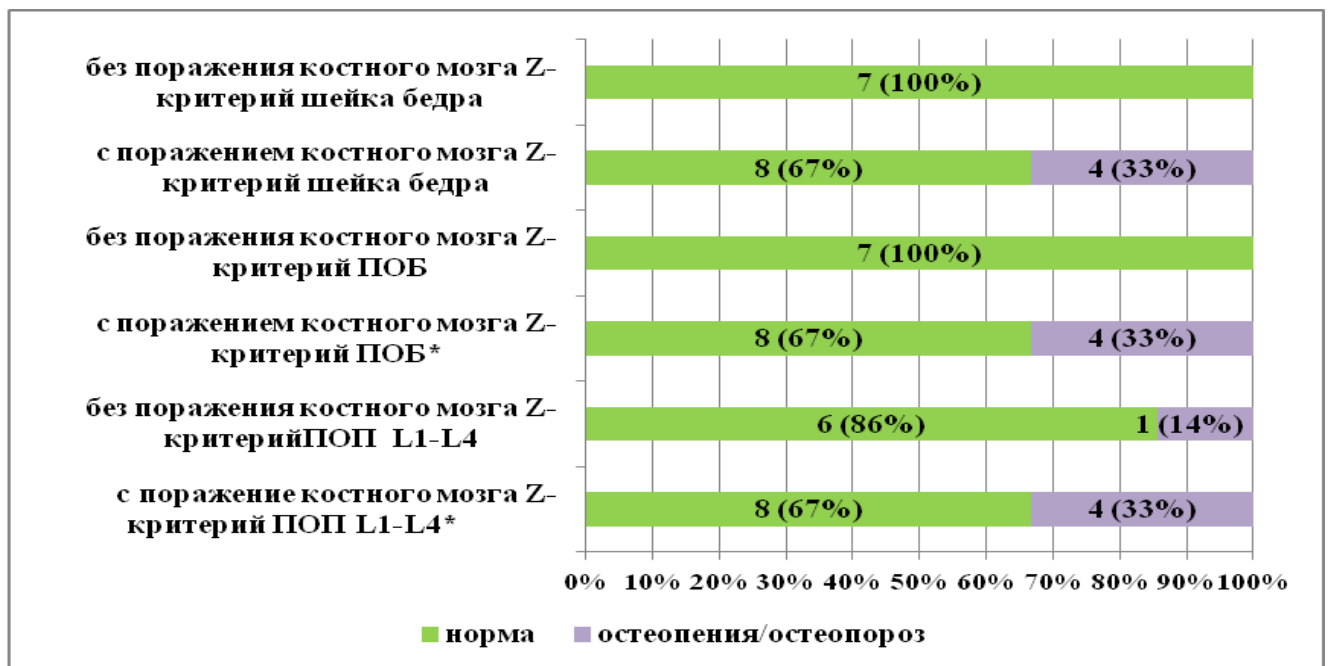


Рисунок 14 – Распространенность остеопении/остеопороза, оцененная на основании расчета Z-критерия, у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга и без такового

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании количественной характеристики Z-критерия в подгруппах пациентов с поражением костного мозга и без такового,

достоверны при $p < 0,05$. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОБ – проксимальный отдел бедра

Как показано на рисунке 14, у пациентов с ЛХ без поражения костного мозга снижение Z-критерия до остеопении наблюдается у 1 (14%) пациента, в подгруппе сравнения – у 4 (33%) пациентов. Иными словами, снижение Z-критерия в подгруппе с поражением костного мозга диагностируется чаще – на 19 %, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Значения Z-критерия у пациентов подгруппы с поражением костного мозга достоверно ниже в области поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов с ЛХ без поражения костного мозга не выявлено значимых отличий Z-критерия в исследуемых областях, результаты данного параметра в большинстве случаев наблюдались в пределах нормы.

Распространенность остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга и без такового проанализируем на основании количественной характеристики T-критерия, продемонстрированную на рисунке 15.

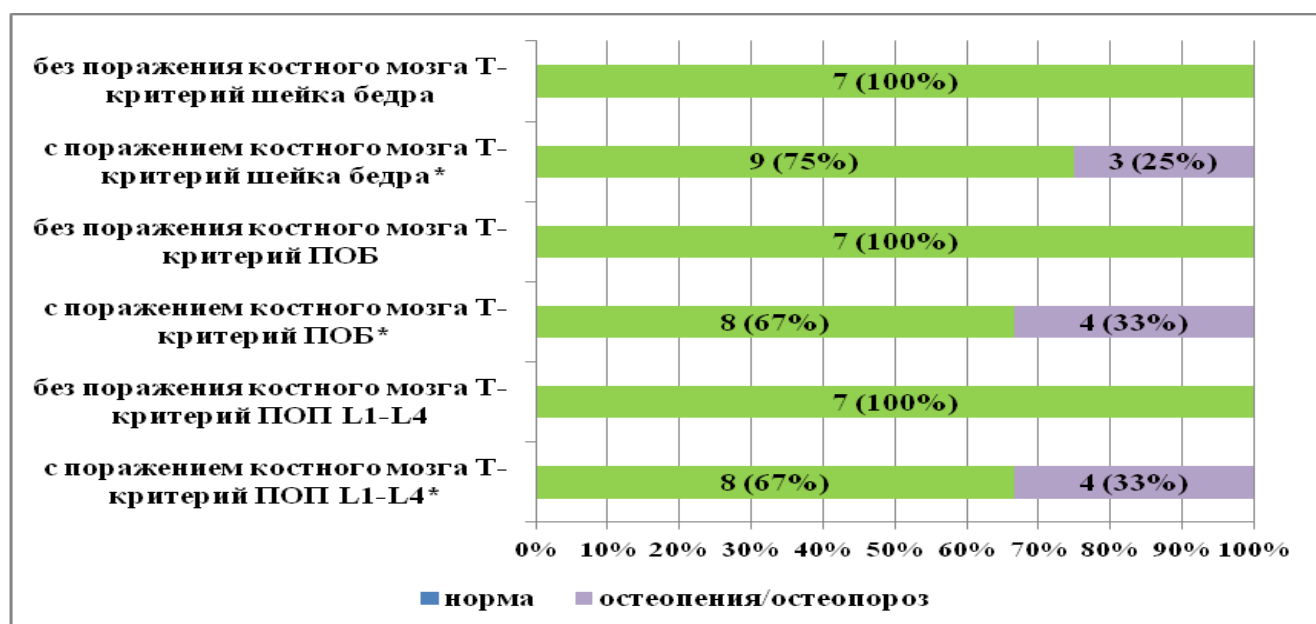


Рисунок 15 - Распространенность остеопении/остеопороза, оцененная на основании расчета T-критерия, у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга и без такового

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании количественной характеристики

T-критерия в подгруппах пациентов с поражением костного мозга и без такового, достоверны при $p < 0,05$. ПОП – поясничный отдел позвоночника; ПОБ – проксимальный отдел бедра

Как видно из рисунка 15, в подгруппе пациентов с поражением костного мозга снижение T-критерия наблюдается у 4 (33%) пациентов до уровня остеопении. При анализе снижения T-критерия у пациентов с ЛХ в подгруппе с поражением костного мозга выявлены достоверные различия на всех уровнях исследования ($p < 0,05$), что ассоциируется с повышенным риском развития остеопении/остеопороза. Снижение T-критерия не выявлено в подгруппе пациентов без поражения костного мозга.

Иными словами, у пациентов с ЛХ в подгруппе с поражением костного мозга достоверно чаще регистрируется снижение денситометрических показателей до остеопении/остеопороза.

В целом, изучение распространенности остеопении/остеопороза по результатам денситометрических показателей в исследуемых группах пациентов и группе контроля, показало, что в группе лиц, получивших дополнительно к стандартной ПХТ аутоТГСК, снижение данных показателей наблюдалось чаще, чем в группе ПХТ. У пациентов с ЛХ в подгруппе с поражением костного мозга и женщин в ранней постменопаузе, получивших патогенетическую терапию, частота снижения МПК до уровня остеопении/остеопороза достоверно выше, чем в подгруппах сравнения.

3.3. Риск низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ, получающих патогенетическую терапию

Применение ТКИ для оценки риска переломов у пациентов, МПК которых находится в пределах нормальных значений, позволяет диагностировать нарушения костной архитектоники. Иными словами, ТКИ является МПК независимым предиктором прогнозирования риска развития низкоэнергетических переломов.

3.3.1. Результаты сравнительной оценки показателей трабекулярного костного индекса у пациентов групп патогенетической терапии и группы контроля

Всем пациентам с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, и лицам группы контроля произведено определение ТКИ для прогнозирования МПК-независимых предикторов переломов и прогнозирование низкоэнергетических переломов. Результаты показаны в таблице 16.

Таблица 16 – Значения ТКИ в группах патогенетической терапии и группе контроля

Категория	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа Контроль	р
Количество	44	44	30	–
Значение ТКИ	1.38 [1.18; 1.42]	1.36 [1.25; 1.44]	1.44 [1.41; 1.51]	p1-2=0.283 p1-3=0.010 p2-3<0.001

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

Как показано в таблице 16, выявлены достоверные различия показателя ТКИ в группах патогенетической терапии и группе контроля ($p < 0.05$). В группе контроля у всех исследуемых лиц значения ТКИ в пределах нормы. Значения ТКИ в группах патогенетической терапии существенно не различались, что вероятно связано с различными схемами противоопухолевой терапии, применяемыми в лечении ЛХ. В группах патогенетической терапии наблюдается снижение показателя ТКИ до значений, характеризующих промежуточный и высокий риск развития низкоэнергетических переломов.

Распространенность остеопении/остеопороза у пациентов групп патогенетической терапии и группы контроля рассмотрим на основании количественной характеристики ТКИ, показанной на рисунке 16.

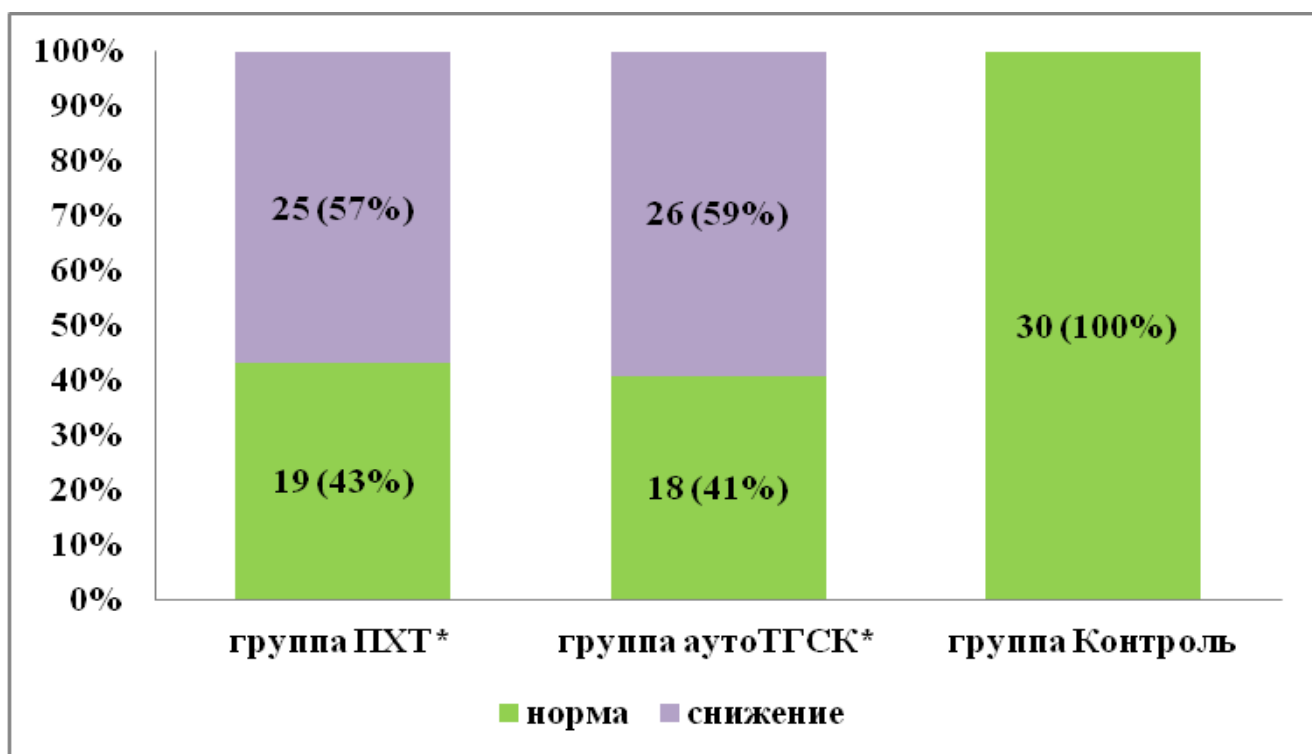


Рисунок 16 – Распространенность остеопении/остеопороза на основании расчета ТКИ в группах патогенетической терапии и группе контроля

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании количественной характеристики ТКИ в исследуемых группах, достоверны с группой контроля при $p < 0,05$

Как показано на рисунке 16, в группах патогенетической терапии выявлены достоверные различия значений ТКИ и группой контроля ($p < 0,05$). Схожая частота снижения ТКИ имеет место в исследуемых группах патогенетической терапии (25 (57%) пациентов и 26 (59%) пациентов соответственно). В группе контроля значения ТКИ находятся в пределах нормы.

Рассмотрим соотношение сниженной МПК и ТКИ в группах патогенетической терапии показанное на рисунке 17.

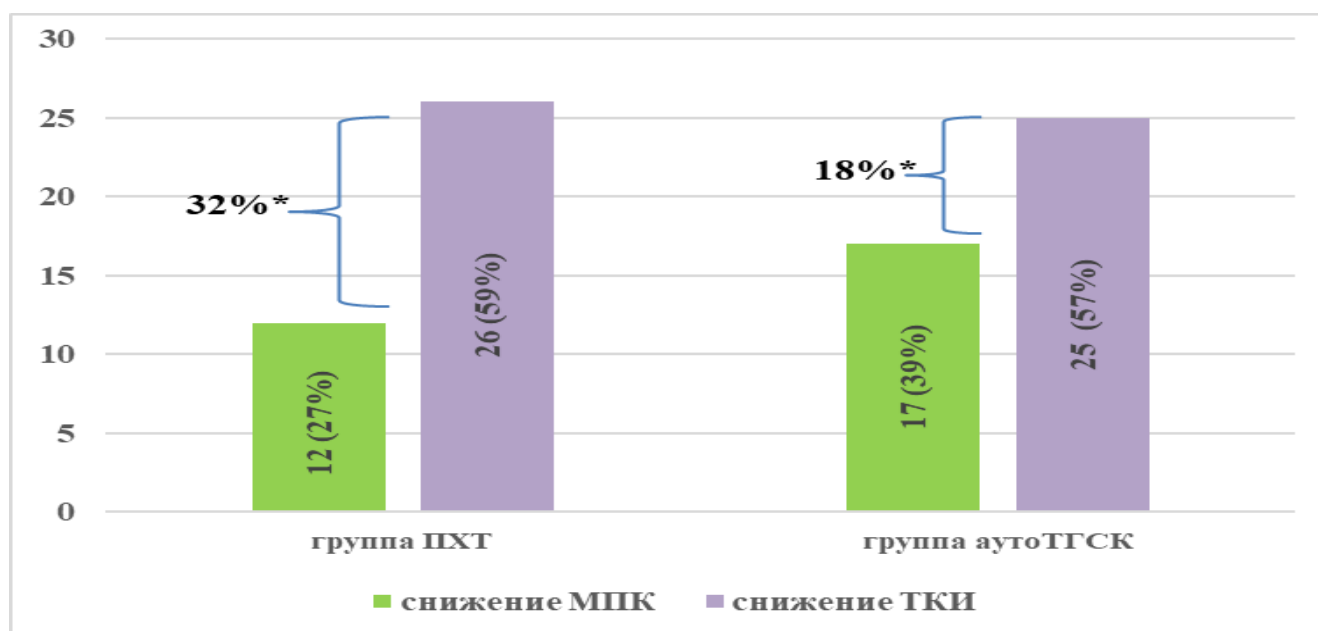


Рисунок 17 – Снижение минеральной плотности костной ткани и трабекулярного костного индекса в группах патогенетической терапии

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза в группах пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, на основании снижения МПК и ТКИ, достоверны при $p < 0,05$.

Как видно из рисунка 17, в группе ПХТ снижение ТКИ наблюдается у 26 (59%) пациентов, снижение МПК – у 12 (27%) пациентов, т.е. снижение ТКИ наблюдается на 32% чаще, чем снижение МПК. В группе аутоТГСК снижение ТКИ выявлено у 25 (57%) пациентов, а МПК – у 17 (39%) пациентов, следовательно, снижение ТКИ диагностируется на 18% чаще, чем снижение МПК. В целом, применение ТКИ позволяет увеличить выявление МПК-независимых рисков развития низкоэнергетических переломов.

Достоверной корреляции ТКИ с вариантом заболевания в группах пациентов с ЛХ, получивших патогенетическое лечение, отмечено не было: $r=0.14$ при $p=0.289$ – в группе ПХТ и $r=0.05$ при $p=0.759$ – в группе аутоТГСК.

Проанализируем в зависимости от стадии заболевания значения ТКИ у пациентов с ЛХ в группах патогенетической терапии, представленные в таблице 17.

Таблица 17 – Значения ТКИ в группах пациентов с ЛХ в соответствии со стадией заболевания

Категория	Группа ПХТ				Группа аутоТГСК			
	Стадия заболевания	II (А и В)	III (А и В)	IV (А и В)	Р	II (А и В)	III (А и В)	IV (А и В)
Количество	n=22	n=7	n=15	-	n=13	n=14	n=17	-
Значение ТКИ	1.35 [1.25; 1.52]	1.29 [1.21; 1.36]	1.36 [1.08; 1.50]	p 1-2=0.387 p 1-3=0.526 p 2-3=0.318	1.39 [1.07; 1.52]	1.28 [1.04; 1.52]	1.28 [0.99; 1.55]	p 1-2=0.015 p 1-3=0.260 p 2-3=0.574

Примечание. p1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

Как представлено в таблице 17, значения ТКИ существенно не различались в группах патогенетической терапии в зависимости от стадии заболевания ЛХ. Лишь у пациентов группы, получивших аутоТГСК, выявлены значимые различия между II и III стадией заболевания. Косвенно это может указывать на основной вклад в снижение ТКИ у пациентов с ЛХ не объема опухолевой массы, а суммарных дозировок, применяемых ГКС и цитостатических препаратов.

Проанализируем значения ТКИ у пациентов с ЛХ в группах патогенетической терапии в зависимости от риска развития низкоэнергетических переломов, показанные в таблице 18.

Таблица 18 – Значения ТКИ в группах пациентов с ЛХ в соответствии с риском развития низкоэнергетических переломов

Риск перелома	Группа ПХТ			Группа аутоТГСК		
	Количество	Значение	р	Количество	Значение	р
Низкий риск (1.31 и выше)	26 (59%)	1.43 [1.32; 1.55]	р1-2=0.049 р1-3<0.012 р2-3=0.001	25 (57%)	1.42 [1.31; 1.52]	р1-2=0.007 р1-3=0.027 р2-3=0.025
Промежуточный риск (1.31 – 1.23)	11 (25%)	1.34 [1.24; 1.28]		6 (14%)	1.28 [1.25; 1.30]	
Высокий риск (1.23 и ниже)	7 (16%)	1.14 [1.08; 1.22]		13 (29%)	1.11 [0.98; 1.21]	

Примечание. р1-2 – отражает различия между 1 и 2 группами, р2-3 – отражает различия между 2 и 3 группами, р1-3 – отражает различия между 1 и 3 группами

В таблице 18 представлена структура рисков развития низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии в зависимости от уровня ТКИ. Особое распределение рисков развития МПК-независимых переломов представлено в группах пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию. В обеих группах исследования преобладают пациенты с низким риском развития низкоэнергетических переломов (26 (59%) и 25 (57%) пациентов соответственно). В группе ПХТ у пациентов диагностируется промежуточный риск развития переломов чаще, чем высокий риск (11 (25%) и 7 (16%) человек соответственно), а в группе сравнения – высокий риск развития переломов преобладает над промежуточным (13 (29%) и 6 (14%) пациентов соответственно).

Таким образом, имеется снижение ТКИ в группах патогенетической терапии по сравнению с группой контроля. В группах пациентов с ЛХ,

получивших разные варианты терапии, распространенность снижения показателя ТКИ достигает больших значений, чем снижение МПК.

3.3.2. Результаты сравнительной оценки показателей трабекулярного костного индекса у женщин групп патогенетической терапии

В связи с тем, что развитие ранней аменореи, ассоциированной с патогенетической терапией, повышает риск развития остеопении/остеопороза, проанализируем роль ТКИ в диагностике риска развития низкоэнергетических переломов у женщин в постменопаузе и без таковой в исследуемых группах.

Рассмотрим распространенность остеопении/остеопороза на основании количественной характеристики ТКИ у женщин в группах патогенетической терапии, показанную на рисунке 18.

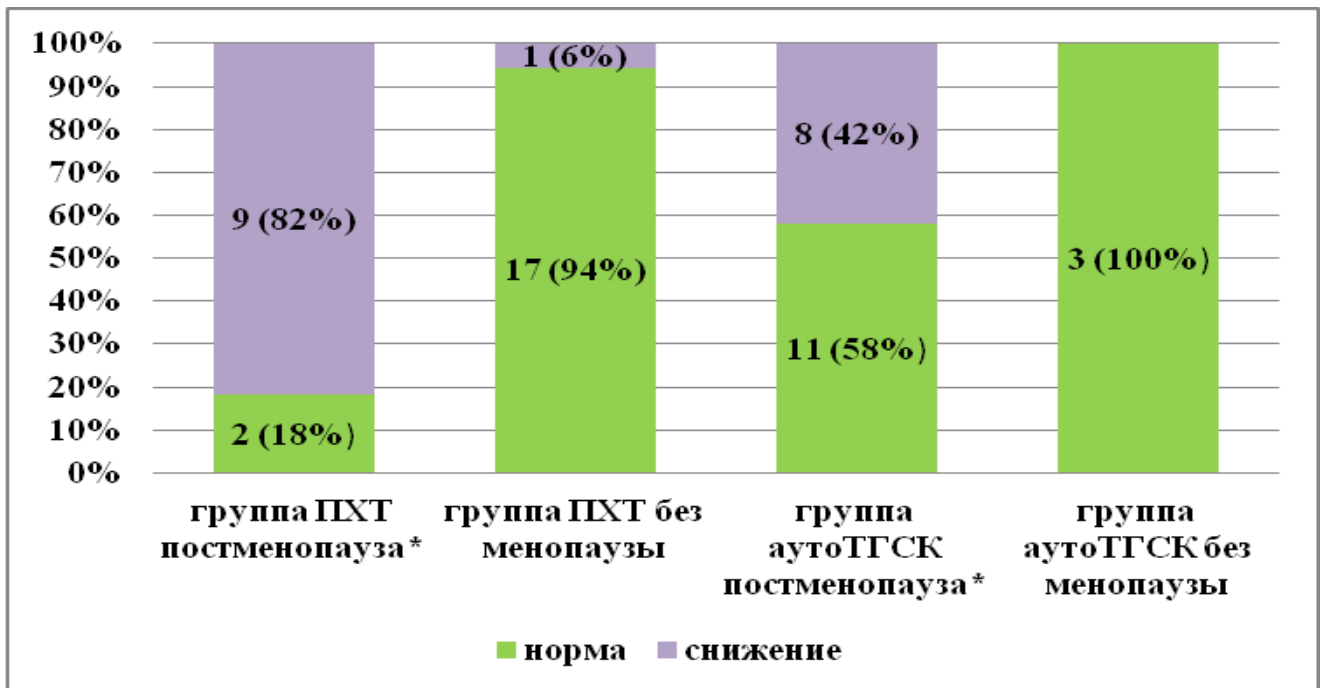


Рисунок 18 – Распространенность остеопении/остеопороза на основании трабекулярного костного индекса у женщин в постменопаузе и без таковой в исследуемых группах

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании количественной характеристики ТКИ в исследуемых подгруппах женщин в постменопаузе и без таковой, достоверны при $p < 0,05$.

Как видно из рисунка 18, в исследуемых группах существенно чаще показатели ТКИ снижены у пациенток в постменопаузе ($p < 0.05$). У пациенток без менопаузы показатели ТКИ наблюдались в пределах нормальных значений. У женщин с ЛХ в постменопаузе в группе ПХТ выявлено значимое различие в показателях ТКИ до высокого и промежуточного риска развития низкоэнергетических переломов ($p < 0.05$). К сожалению, определить насколько достоверны изменения у женщин с ЛХ в группе аутоТГСК не удалось, в виду неравномерного распределения пациенток в подгруппах.

Проанализировать структуру рисков развития низкоэнергетических переломов в подгруппах пациентов с ЛХ с развитием вторичной аменореи и без таковой весьма затруднительно в виду малого количества пациентов в подгруппах.

Таким образом, у пациенток с вторичной постгипоталамической аменореей снижение ТКИ наблюдается с большей частотой, чем МПК, что свидетельствует о наличии МПК-независимых рисков развития низкоэнергетических переломов.

3.3.3. Результаты сравнительной оценки показателей трабекулярного костного индекса у пациентов с лимфомой Ходжкина с поражением и без поражения костного мозга

Поражение костного мозга у пациентов с ЛХ приводит к снижению прочности костной ткани, повышая риск развития переломов. Нами проанализированы риски низкоэнергетических переломов на основании ТКИ у пациентов, получивших стандартную ПХТ и дополнительно к ней аутоТГСК, с поражением и без поражения костного мозга.

На основании количественной характеристики ТКИ рассмотрим распространенность остеопении/остеопороза у пациентов с поражением костного мозга и без такового, показанную на рисунке 19.

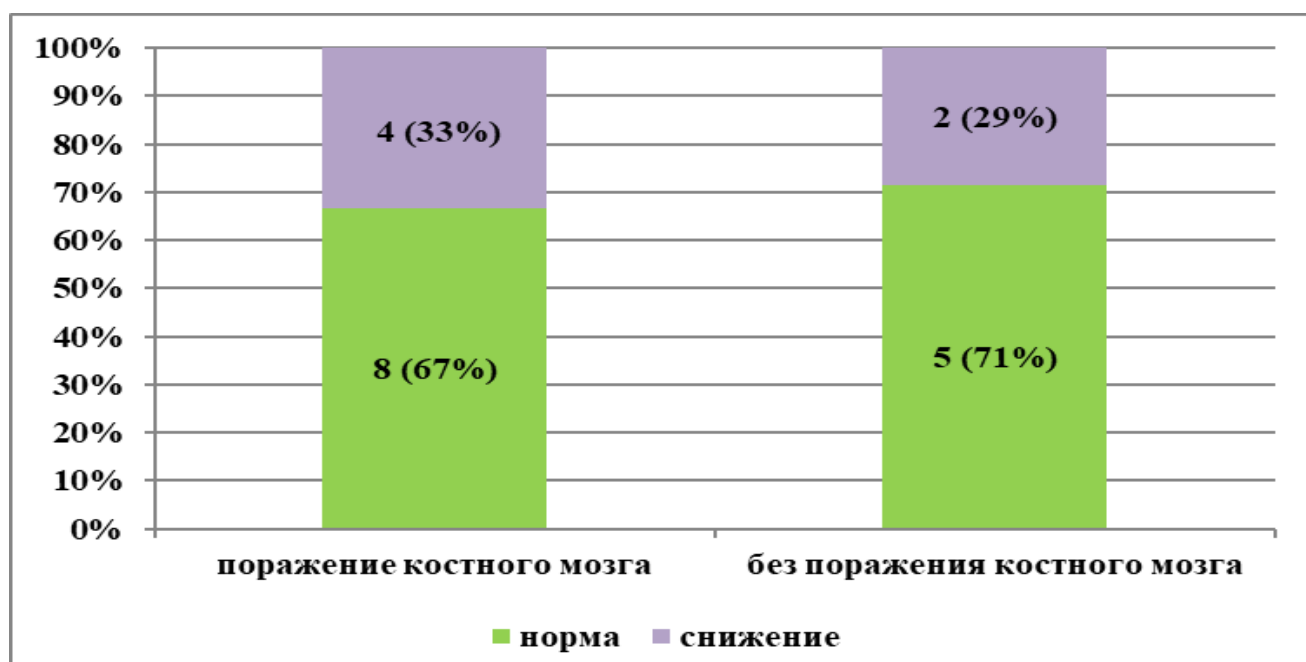


Рисунок 19 – Распространенность остеопении/остеопороза на основании трабекулярного костного индекса у пациентов с поражением и без поражения костного мозга в исследуемых группах

Примечание. *все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза и регистрации нормальных значений на основании количественной характеристики ТКИ в исследуемых группах, достоверны при $p < 0,05$

Как представлено на рисунке 19, у пациентов с поражением костного мозга и без такового выявлена схожая частота случаев снижения ТКИ (4 (33%) пациентов и 2 (29%) соответственно).

В настоящем исследовании не выявлено данных указывающих на повышение МПК-независимых рисков развития низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга, что может быть обусловлено малой выборкой обследуемых пациентов, а также низкой частотой встречающейся патологии.

В целом, изучение ТКИ у пациентов с ЛХ, получивших стандартную ПХТ, в сравнении с пациентами, получившими дополнительно к ней аутоТГСК, продемонстрировало снижение ТКИ в большем числе случаев, чем МПК, что позволяет выявить дополнительно МПК-независимые случаи повышенного риска развития низкоэнергетических переломов.

3.4. Прогностическая модель профилактики остеопении/остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на фоне патогенетической терапии

Прогнозирование представляет собой сложную область клинической медицины, в которой от прогноза зависит планирование лечебно-диагностических мероприятий [19]. Прогностические модели являются вероятностным прогнозом научного исследования возможного формирования явления [21]. Данные модели включают в себя факторы риска, используемые схемы лечения и создаются для отбора пациентов, нуждающихся в интенсивном лечении и профилактических мероприятиях. Принятие решений в медицине требует от врача способности выбора такого варианта, который максимально повышает качество жизни пациента.

Для определения, как изучаемые факторы влияют совместно на исход, был применен алгоритм машинного обучения (обучающая и тестовая выборки: случайный отбор 80% и 20% соответственно). Разработана модель, структура которого соответствует исходам необходимости проведения профилактических мероприятий. Начиная с корня дерева, данные расходятся по признаку, который ведет к наибольшему приросту [106] информации. Процедура повторяется до достижения результата (концевой вершины).

Для построения модели прогнозирования снижения МПК использовались такие данные, как демографические и антропометрические показатели, результаты денситометрии и патогенетической терапии (курсы ПХТ). При построении данной модели не учитывались такие данные как: суммарная дозировку ГКС, количество курсов ПХТ, поражение костного мозга в дебюте заболевания, а также развития вторичной аменореи, ассоциированной с патогенетической терапией. Результатом применения указанной модели выступает один из вариантов принятия решения (итоговый параметр): 0 – профилактические мероприятия не показаны, 1 – профилактические мероприятия показаны.

Разработаны блоки для ввода анамнестической информации и сведений о проведенных курсах ПХТ (режим, количество), показаниях для проведения аутоТГСК, денситометрических данных, ТКИ поясничного отдела позвоночника (использовался для оценки риска низкоэнергетических переломов).

Избранный алгоритм позволил определить анализируемые факторы риска снижения МПК в зависимости от их влияния на исход и необходимость проведения профилактических мероприятий. Алгоритм дает возможность построить достаточно эффективную прогностическую модель, позволяющую предположить необходимость профилактических мероприятий остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии, как показано на рисунке 20.

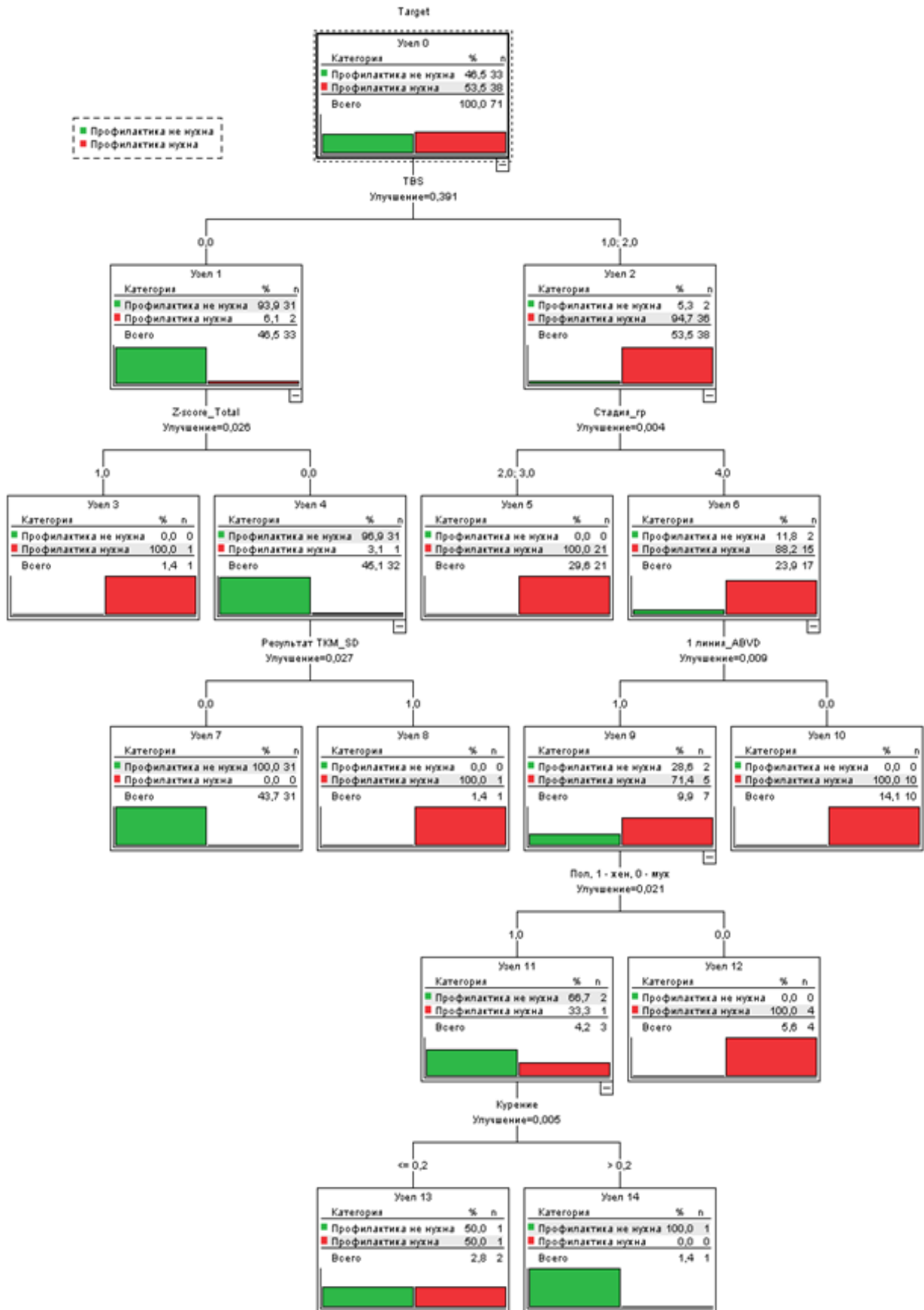


Рисунок 20 – Алгоритм профилактических мероприятий (обучающая выборка)

Как показано на рисунке 20, наиболее вероятна необходимость профилактики снижения МПК у пациентов мужского пола с продвинутыми стадиями заболевания (III-IV стадия), проводимой ПХТ (курсы ПХТ, кроме АВВД), а также уровнем ТКИ (с промежуточным или высоким риском переломов).

Менее вероятна необходимость профилактических мероприятий у пациентов с ТКИ низкого риска переломов, а также у пациентов женского пола, со II стадией заболевания, получивших курсы ПХТ по схеме АВВД.

Рассчитана вероятность прогноза потребности профилактики остеопений/остеопороза с помощью оценки эффективности модели прогнозирования профилактических мероприятий пациентам с ЛХ после стандартной ПХТ и аутоТГСК и качества построенной модели, определения ее информативности (точности прогноза) (0 – не нужна, 1 - нужна).

Полученные результаты сопоставлены с реальными данными в каждом конкретном наблюдении и показаны в таблице 19.

Таблица 19 – Сводная характеристика результатов апробации модели прогноза наличия необходимости профилактики (0 – не нужна, 1 – нужна)

Предсказанный результат	Наблюдаемый результат		Всего больных
	есть	нет	
Есть	38	1	39
Нет	0	32	32
Итого	38	33	71

Как видно из таблицы 19, 71 пациент (80%) включен в апробацию модели прогноза необходимости профилактики остеопении/остеопороза. В данной группе у 38 пациентов (54%) имелись показания для проведения профилактических мероприятий. Все пациенты с III - IV стадией заболевания, получившие ПХТ и аутоТГСК и имеющие ТКИ промежуточного и высоко риска развития переломов,

нуждаются в профилактике снижения МПК. Не показано проведение профилактических мероприятий остеопении/остеопороза 33 пациентам (66%).

В целях валидации модели прогноза необходимость профилактических мероприятий у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии оценена у 17 (20%) пациентов, результаты которой показаны в таблице 20.

Таблица 20 – Сводная характеристика результатов валидации модели прогноза наличия необходимости профилактики (0 – не нужна, 1 - нужна)

Предсказанный результат	Наблюдаемый результат		Всего больных
	есть	нет	
Есть	11	0	11
Нет	0	6	6
Итого	11	6	17

Как показано в таблице 20, у 11 человек (65%) данной категории пациентов нуждаются в профилактических мероприятиях снижения МПК, а 6 (35%) – в данных мероприятиях не нуждаются.

Проведенная валидация показала, что параметры точности, специфичности и чувствительности указанной модели достигают 100,0%, данный алгоритм валидации показан на рисунке 21.

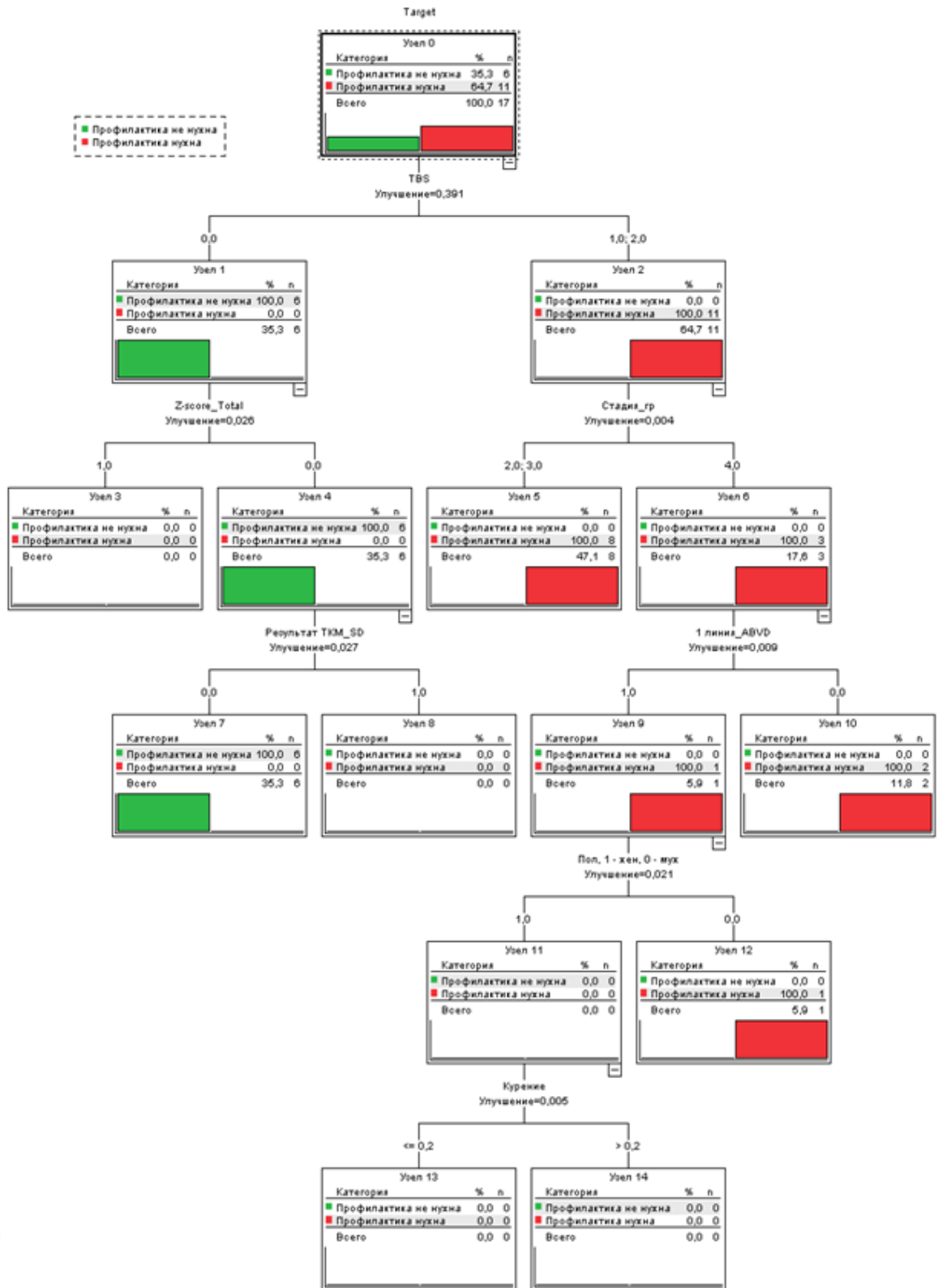


Рисунок 21 – Алгоритм профилактических мероприятий (тестовая выборка)

Оценка эффективности построенной модели проведено изучение ее информативности с определением параметров чувствительности и специфичности, показано в таблице 21.

Таблица 21 – Информативность модели наличия необходимости проведения профилактики (0 – не нужна, 1 - нужна)

Критерии качества модели	Показатель	Валидация
Чувствительность	100.0%	100.0%
Точность	98.6%	100.0%
Специфичность	97.0%	100.0%
Гипердиагностика	3.0%	0.0%
Гиподиагностика	0.0%	0.0%

Как показано в таблице 21, полученная прогностическая модель обладает отличным качеством (90-100%). Модель имеет высокие значения точности (98,6%), специфичности (97,0%) и чувствительности (100,0%). Чувствительность указывает на качество работы модели по прогнозированию пациентов, которым требуется профилактика остеопении/остеопороза. Модель правильно распределила всех пациентов, которым требуется профилактические мероприятия по снижению МПК. При этом модель не провоцирует гиподиагностику.

Таким образом, использование разработанного алгоритма у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии позволяет рассчитать вероятность развития остеопороза/остеопении и необходимость проведения профилактических мероприятий.

3.5. Клинические случаи пациентов с лимфомой Ходжкина

Клинический случай № 1

Пациент, 24 лет, поступил в отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «СОКБ №1» г. Екатеринбурга в январе 2016 г.

Из анамнеза заболевания известно, что образование на шее и увеличение лимфоузлов в подмышечных областях заметил осенью 2015 г. Обратился к хирургу по месту жительства, где по данным ультразвукового исследования периферических лимфоузлов выявлен конгломерат шейных лимфоузлов слева до 20 мм с бугристым контуром, подмышечные лимфоузлы до 1.5 см с двух сторон.

Для гистологической верификации диагноза проведена биопсия подмышечного лимфатического узла слева 20.12.2015 г., по заключению: классическая ЛХ, нодулярный склероз. Проведено иммуногистохимическое исследование подмышечного лимфатического узла от 09.01.2016 г.: Классическая ЛХ, вариант нодулярный склероз I тип. (CD30+ MUM1+ PAX5+).

Проведена трепанобиопсия подвздошной кости 11.01.2016 г. для выявления опухолевого поражения костного мозга, по заключению гистологического исследования: в исследованном материале лимфоцитарной инфильтрации не обнаружено.

Пациенту выполнена КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза (12.01.2016 г.), по результатам которой выявлена выраженная лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов, паратрахеальных лимфатических узлов до 37 мм, конгломерат парааортальных лимфатических узлов до 48 мм, бифуркационных лимфатических узлов до 18 мм, бронхопульмональных лимфатических узлов справа до 12 – 14 мм, шейных лимфатических узлов до 18 мм, подмышечных лимфатических узлов с двух сторон 15 мм.

На основании данных проведенного обследования установлен диагноз: ЛХ, нодулярный склероз I типа, II B стадии, с поражением шейных, надключичных, подмышечных, внутригрудных лимфоузлов. Международный прогностический индекс: низкий промежуточный риск. Шкала ECOG – 1. GHSG: распространенная стадия, неблагоприятный прогноз.

С января по апрель 2016 г. проведено 4 курса ПХТ по схеме BEACOPP. Для оценки эффективности проводимой терапии проведено рестадирирование. По результатам КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза от 11.04.2016 г. наблюдается уменьшение лимфатических узлов шеи слева до 14 мм и справа до 6 мм, внутригрудных лимфатических узлов до 27 мм, парааортальных лимфатических узлов до 42 мм, бифуркационных лимфатических узлов до 10 мм, бронхопульмональных лимфатических узлов до 10 мм, подмышечные лимфатических узлов до 10 мм. По результатам оценки эффективности проводимой терапии констатирована частичная ремиссия.

Пациенту проведено 6 курсов ПХТ по схеме escBEACOPP к июню 2016 г., для оценки эффективности проводимой терапии после 6-ти курсов ПХТ по схеме escBEACOPP проведено рестадирирование. По результатам КТ грудной клетки, брюшной полости от 08.06.2016 г. диагностировано уменьшение размеров всех групп лимфатических узлов: шейные лимфатические узлы 10 мм с двух сторон, внутригрудные лимфатические узлы 15 мм, парааортальные лимфатические узлы 35 мм, бифуркационные и бронхопульмональные лимфатические узлы 5 – 6 мм, подмышечные лимфатические узлы до 5 мм. Сохраняется частичная ремиссия.

Проведен консилиум врачей-гематологов, принято решение о том, что пациенту с учетом диагноза ЛХ, морфологии опухоли, рефрактерно-рецидивирующего течения, возраста, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии, с целью консолидации достигнутого эффекта показано проведение 2-х курсов ПХТ по схеме DНАР с последующей аутоТГСК.

С июня по июль 2016 г. проведено 2 курса ПХТ по схеме DНАР, по результатам стадирования сохраняется частичная ремиссия. При проведении КТ сохраняются шейные лимфатические узлы до 10 мм с двух сторон,

внутригрудные лимфатические узлы до 14 мм, парааортальные лимфатические узлы до 40 мм, бронхопульмональные и бифуркационные лимфатические узлы прежних размеров, подмышечные лимфатические узлы до 5 мм.

Проведено кондиционирование с 18.07.2016 г. по 24.07.2016 г. по схеме ВЕАМ. АутоТГСК выполнена 25.07.2016 г., введено 4.8×10^6 /кг веса CD34+ ТГСК. В период агранулоцитоза наблюдались инфекционные осложнения, такие как мукозит слизистой полости рта средней степени тяжести, фебрильная нейтропеническая лихорадка, энтропатия средней степени тяжести. Пациент получал антибактериальную, противогрибковую терапию.

Для оценки результатов проведенного лечения выполнена ПЭТ/КТ от 12.09.2016 г., по результатам которой достоверных данных о наличии метаболической активности специфичной к ФДГ ткани злокачественного генеза на момент исследования не получено. Констатирована полная ремиссия.

Пациенту для оценки костной ткани после проведения стандартной ПХТ и аутоТГСК проведена DXA-сканирование костной ткани проксимального отдела бедра и поясничных позвонков с расчетом ТКИ.

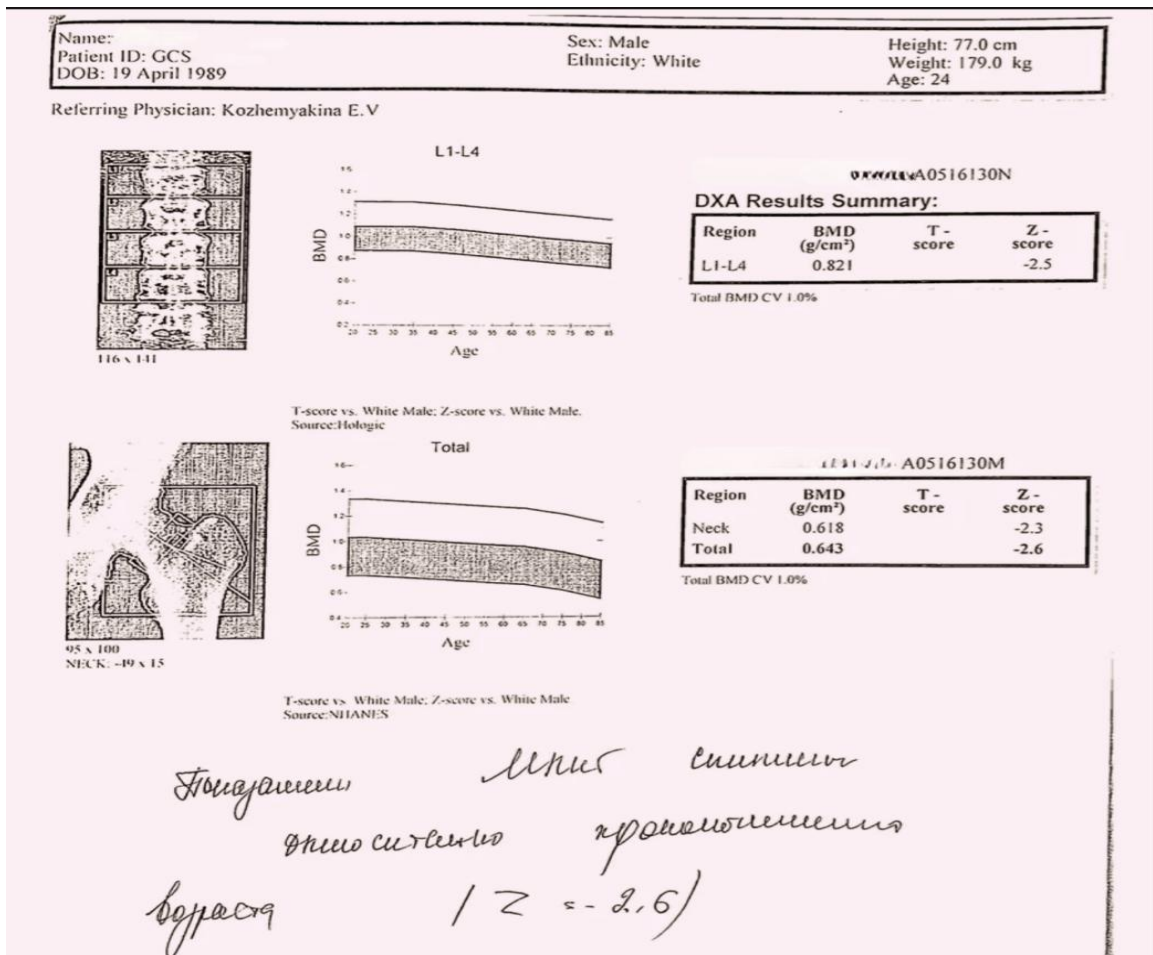


Рисунок 22 – Результат DXA-сканирование кости проксимального отдела бедра и поясничных позвонков пациента 24 лет с ЛХ

Как показано на рисунке 22, по результатам DXA-сканирование костей выявлено снижение МПК поясничных позвонков и шейки левой бедренной кости, что соответствует остеопении на уровне L1-L4 и остеопорозу на уровне шейки левой бедренной кости. По данным денситометрии наблюдается снижение Z-критерия до уровня остеопении/остеопороза. Определен ТКИ поясничного отдела позвоночника, который используется для оценки риска низкоэнергетических переломов.

SPINE TBS REPORT

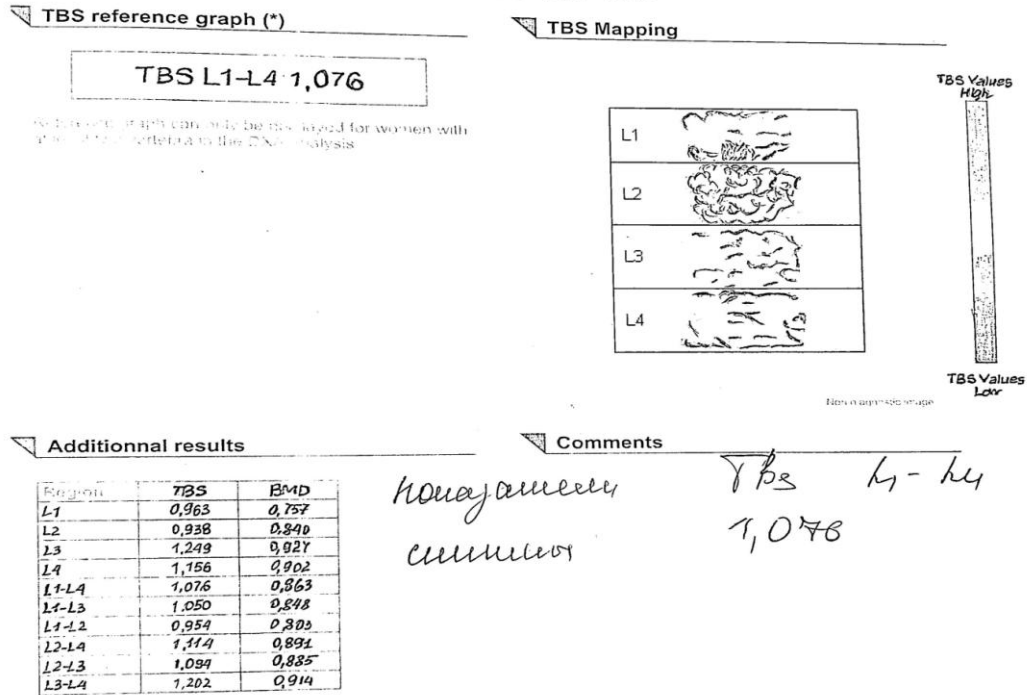


Рисунок 23 – ТКИ на уровне позвоночника пациента 24 лет с лимфомой Ходжкина

Как видно из рисунка 23, ТКИ составил на уровне позвоночника 1.076, что соответствует высокому риску развития низкоэнергетических переломов у пациента с ЛХ после патогенетической терапии.

Используя прогностический алгоритм, позволяющий рассчитать вероятность развития остеопении/остеопороза и необходимость профилактических мероприятий у пациента с ЛХ, получившего патогенетическую терапию. Результирующим параметром является необходимость профилактических мероприятий, который принимает значения: 0 – не нужны профилактические мероприятия, 1 – нужны профилактические мероприятия.

Пациент мужского пола с установленным диагнозом ЛХ, II B стадия, которому проведена патогенетическая ПХТ (4 курса ВЕАСОРР, 2 курса escВЕАСОРР, 2 курса ДНАР, аутоТГСК), а также с высоким риском развития низкоэнергетических переломов (ТКИ 1.076).

Пациент, получивший патогенетическую терапию, имеет снижение костной массы и высоким риском переломов при минимальной травме, согласно алгоритму профилактики, в 100% нуждается в проведении профилактических

мероприятий остеопении/остеопороза. Таким образом, применение алгоритма способствует оптимизации принятия решений в области профилактических мероприятий

Клинический случай № 2

Пациент, 28 лет, поступил в отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «СОКБ №1» г. Екатеринбурга в декабре 2016 г.

Из анамнеза заболевания выявлено, что с ноября-декабря 2016 г. пациент отметил прогрессирующий рост шейных лимфатических узлов, фебрильную лихорадку. Обратился по месту жительства к терапевту, назначен курс антибактериальной терапии без эффекта, сохранялись подъемы температуры до субфебрильных цифр.

Для гистологической верификации диагноза, выполнена биопсия шейного лимфатического узла 22.12.2016 г. Результат гистологического исследования – ЛХ, нодулярный склероз. Проведено иммуногистохимическое исследование шейного лимфатического узла, получено заключение: инфильтрат их мононуклеаров малых и средних размеров, среди которых крупные клетки с чертами клеток Ходжкина и Березовского – Штернберга – Рид классического и лакунарного типа, экспрессирующие CD 30+ и слабо – PAX5, Ki67 40%, что соответствует ЛХ, нодулярный склероз.

Проведена трепанобиопсия подвздошной кости (23.12.2016 г.) для выявления опухолевого поражения костного мозга. Получено гистологическое заключение трепанобиопсии подвздошной кости: в исследованном материале лимфоцитарной инфильтрации не обнаружено.

Пациенту выполнена ПЭТ/КТ от 27.12.2016 г. выявлены шейно – подключичные лимфатические узлы справа конгломератом 18x10 мм (SUV 15,5), в корне правого легкого образование 46x28 мм (SUV6,1), внутригрудные лимфатические узлы 20x19 мм (SUV 8,2), подключичные лимфатические узлы

21x18 мм (SUV 8,2), забрюшинные лимфатические узлы 18x16 мм (SUV 7,5), подвздошные лимфатические узлы 21x17 мм (SUV 11,2).

На основании данных проведенного обследования установлен диагноз: ЛХ, нодулярный склероз, стадия IV BXES, с поражением шейных лимфатических узлов, подключичных лимфатических узлов, внутригрудных лимфатических узлов, забрюшинных лимфатических узлов, подвздошных лимфатических узлов, селезёнки, правого лёгкого. Международный прогностический индекс: низкий промежуточный риск. Шкала ECOG – 1. GHSG: распространенная стадия, неблагоприятный прогноз.

С января по апрель 2017 г. пациенту было проведено 4 курса высокодозной ПХТ в режиме «BEACOPP», сопровождающихся агранулоцитозом, в период которого наблюдались инфекционные осложнения, такие как мукозит слизистой полости рта средней степени тяжести, фебрильная нейтропеническая лихорадка.

После 4-х курсов ПХТ проведена оценка эффекта от проведенного лечения. По результатам ПЭТ/КТ от 03.04.2017 г. наблюдается уменьшение подключичных лимфатических узлов билатерально до 13x15 мм (SUV 3.8). внутригрудных лимфатических узлов размером до 13x15 мм (SUV 3). В правом легком полиморфное уплотнение размером до 41x38 мм (SUV 7.6). Констатирована частичная ремиссия.

Проведен консилиум врачей-гематологов, принято решение о том, что пациенту с учетом диагноза ЛХ, морфологии опухоли, рефрактерно-рецидивирующего течения, возраста, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии, с целью консолидации достигнутого эффекта показано проведение курсов ПХТ 2 линии: 2-х курсов ПХТ по схеме DHAP и 2-х курсов ПХТ по схеме DехаBEAM.

Пациент с апреля по июль 2017 г. получил курсы высокодозной ПХТ 2 линии по схемам DHAP, DехаBEAM, сопровождающиеся мукозитом полости рта средней степени тяжести, энтеропатией средней степени тяжести. Получал антибактериальную, противогрибковую терапию.

После 2-х курсов ДНАР, 2-х курсов ДехаВЕАМ проведена оценка эффекта от терапии. По результатам ПЭТ/КТ от 26.07.2017 г. выявлены надключичные лимфатические узлы билатерально размерами 13x15 мм, метаболическая активность очагов в легких снизилась до SUV 1.5, внутригрудные лимфатические узлы размером 19x21 мм (SUV 2.1). Констатирована стабилизация заболевания.

Проведен консилиум врачей-гематологов, принято решение о необходимости с целью консолидации достигнутого эффекта проведения аутоТГСК пациенту с учетом диагноза ЛХ, морфологии опухоли, рефрактерно-рецидивирующего течения, возраста, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии.

Проведено кондиционирование с 22.08.2017 г. по 28.08.2017 г. по схеме ВЕАМ. Выполнена 29.08.2016 г. аутоТГСК, введено 3.8×10^6 /кг CD34+ периферических гемопоэтических стволовых клеток. В период агранулоцитоза наблюдалась нейтропеническая лихорадка, мукозит полости рта средней степени тяжести. Получал антибактериальную, противогрибковую терапию.

При проведении контрольной ПЭТ/КТ от 12.09.2016 г. наблюдается уменьшение надключичных лимфатических узлов до 15 мм (SUV 1.6), очаг в ткани легкого без метаболической активности до 5 мм, внутригрудных лимфатических узлов без метаболической активности до 8 мм. Констатирована полная ремиссия.

Пациенту проведена оценка состояния костной ткани после проведения стандартной ПХТ и аутоТГСК, используя ДХА-сканирование кости проксимального отдела бедра и поясничных позвонков с определением ТКИ.

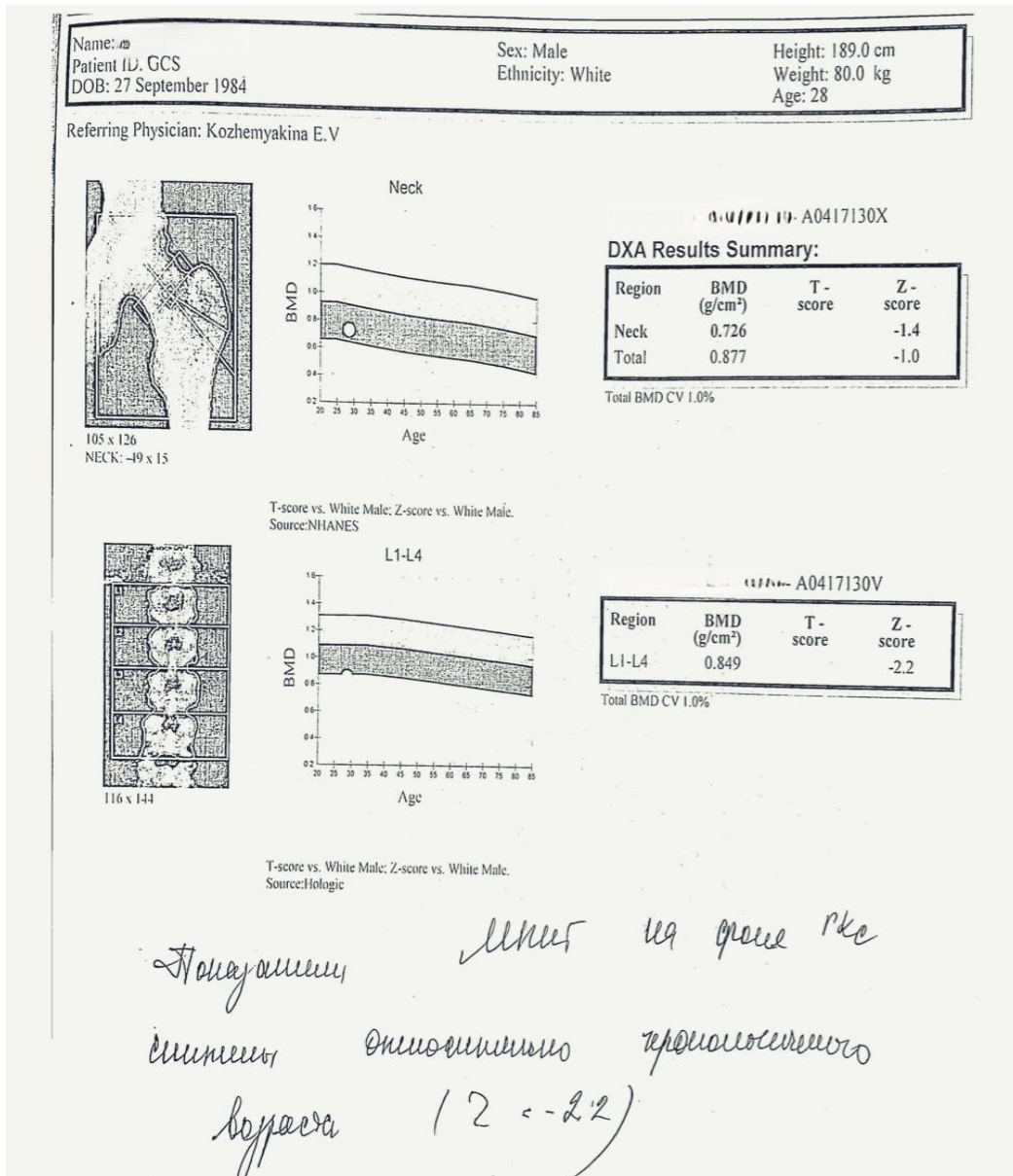


Рисунок 24 – Результат DXA-сканирование кости проксимального отдела бедра и поясничных позвонков пациента 28 лет с ЛХ

Как показано на рисунке 24, у пациента после получения патогенетической терапии выявлено снижение МПК поясничных позвонков и шейки левой бедренной кости, что соответствует остеопении на уровне L1-L4 и остеопорозу на уровне шейки левой бедренной кости. Наблюдается снижение Z-критерия до уровня остеопении/остеопороза.

Для оценки риска низкоэнергетических переломов определен ТКИ поясничного отдела позвоночника.

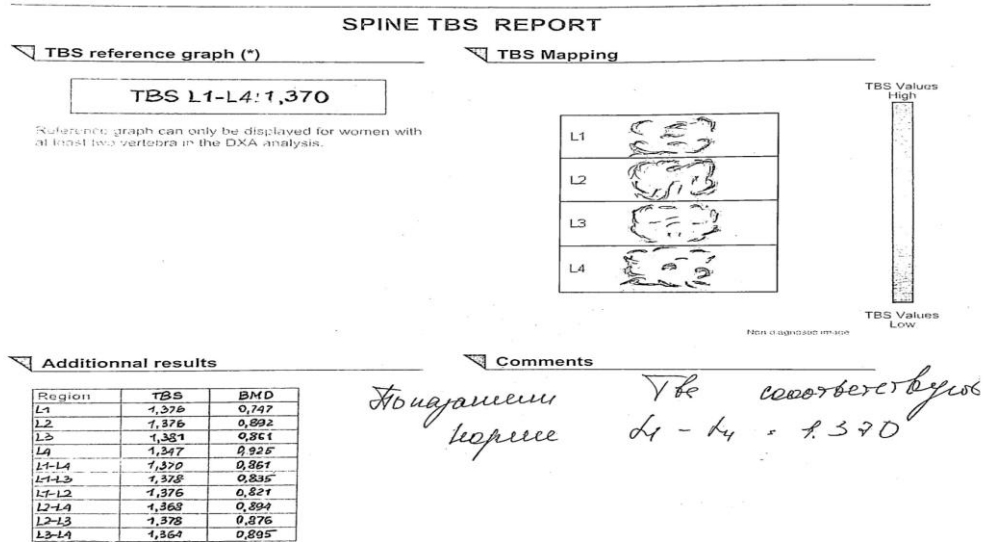


Рисунок 25 – ТКИ на уровне позвоночника пациента 28 лет с ЛХ

Как видно из рисунка 25, на уровне позвоночника ТКИ составил 1.370, что соответствует низкому риску развития низкоэнергетических переломов у пациента с ЛХ после патогенетической терапии.

Применяя прогностический алгоритм вероятности развития остеопении/остеопороза и необходимости профилактических мероприятий, позволяет нам учитывать такие параметры: пациент мужского пола с установленным диагнозом ЛХ, IV В стадии, получивший патогенетическую терапию (4 курса ВЕАСОРР, 2 курса ДНАР, 2 курса ДехаВЕАМ, аутоТСТГК), значение ТКИ в пределах низкого риска низкоэнергетических переломов (1.370). Однако у данного пациента имеется снижение костной массы, снижение Z-критерия ниже возрастной нормы (позвоночник — 2,2 SD; бедренной кости: — 1,4 SD).

Пациент, получивший патогенетическую терапию, имеет снижение костной массы и низким риском переломов при минимальной травме, согласно алгоритму профилактики, в 100% нуждается в проведении профилактических мероприятий остеопении/остеопороза. Таким образом, применение алгоритма помогает принятия решений в необходимости профилактических мероприятий.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ЛХ является тем онкологическим заболеванием, которое потенциально излечимо у большинства пациентов, благодаря внедрению современных медицинских технологий, изменивших течение данной болезни. Именно при данной нозологии показан успешный синергизм полихимиотерапевтической и лучевой терапии, позволяющий достичь излечения данного заболевания. Однако, несмотря на успехи в лечении ЛХ, на сегодняшний день остается актуальной задачей контроль отдаленных последствий противоопухолевой терапии [24,76].

Среди огромного количества отдаленных осложнений патогенетического лечения ЛХ патология опорно-двигательного аппарата диагностируется редко [107]. Ассоциированная с противоопухолевой терапией потеря костной ткани приводит к развитию длительного и прогрессирующего течения остеопоротического процесса. Снижение МПК до остеопении/остеопороза диагностируется у 40 – 50% пациентов с ЛХ, получивших ПХТ и/или лучевую терапию [19,38,129].

Вопросы патогенетического взаимоотношения ЛХ и снижения МПК во многом остаются открытыми [61,91,127]. Вероятно, основную роль в данном отношении играет патогенетическая терапия. Значение самого заболевания в повышении риска остеопороза/osteopenii и связанных с ним переломов представляется спорным.

Целью данного исследования стало определение значения патогенетической терапии ЛХ как фактора риска развития остеопении и остеопороза, и обосновать необходимость их целенаправленной профилактики у пациентов на разных этапах лечения, включающего ПХТ и аутоТГСК.

Были исследованы 88 пациентов с установленным диагнозом ЛХ, получивших стандартную ПХТ, в сравнении с пациентами, получившими дополнительно к ней аутоТГСК, в условиях отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «СОКБ №1» г. Екатеринбурга. Таким образом, проведена оценка и изучены особенности

денситометрических показателей у пациентов с ЛХ, получивших разные варианты патогенетического лечения.

Особенностью данного исследования было то, что всем лицам с ЛХ, получившим стандартные схемы ПХТ и дополнительно к ним аутоТГСК, рассчитан ТКИ и определен риск развития низкоэнергетических переломов, а также разработана прогностическая модель необходимости профилактических мероприятий остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ на фоне патогенетической терапии.

По данным разных литературных источников, набор костной ткани приходится на 20-30 летний возраст, следовательно, пациенты этой возрастной группы более подвержены развитию остеопении и остеопороза на фоне проводимой цитостатической терапии и ГКС [96,131,149].

К основным факторам риска снижения МПК после патогенетической терапии относят применение высокодозных режимов ПХТ, ГКС, длительную иммобилизацию, принадлежность к возрастной группе 20-35 лет, низкий индекс массы тела, нутритивный дефицит [112].

По результатам данного исследования у пациентов с ЛХ, получивших разные варианты патогенетической терапии, выявлена высокая распространенность остеопении/остеопороза (12 (27%) пациентов и 17 (39%) пациентов соответственно ($p < 0.05$)), частой локализацией снижения МПК является шейка бедренной кости и ПОБ, что сопоставимо с данными других исследований [19,38]. При этом в исследовании М.Войтко, выявлено снижения МПК до остеопении у 18% и до остеопороза у 22.5% пациентов, с частой локализацией в ПОП [19,38].

По результатам нашего исследования снижение МПК в группе, получающей аутоТГСК, чаще, чем в группе стандартной ПХТ, что свидетельствует о соответствующем возрастании риска остеопороза. В тоже время значения Z-критерия и T-критерия по результатам работы достоверно ниже у пациентов группы, получивших дополнительно к ПХТ аутоТГСК, чем группы сравнения (7% и 43%, 14% и 30% соответственно ($p < 0.05$)).

Несмотря на явные положительные эффекты от проводимой противоопухолевой терапии, существует связь между цитостатическими препаратами и ГКС с риском развития остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ [92,94,100,148].

Так, например, в исследовании N.Ofshenko и соавт продемонстрировано снижение МПК позвонков более чем на 15% по сравнению с исходными значениями и до 48% пациентов при окончании терапии со значительной корреляцией между дозировкой ГКС и степенью потери МПК [50,123]. В работе Р.А. Пархоменко и соавт. указывается на то, что вероятность снижения МПК зависит от числа циклов ПХТ [25,38,113], однако в настоящем исследовании такой закономерности не отмечено. При этом в текущем исследовании у пациентов с ЛХ группы, получивших дополнительно аутоТГСК, наблюдается снижение МПК на 12% чаще, чем в группе стандартной ПХТ. Вероятно, у пациентов группы аутоТГСК снижение МПК связано с большей токсичностью, которая суммируется с проведенной ранее ПХТ.

В крупном исследовании немецкой группы по изучению ЛХ определена суммарная дозировка ГКС, молодой возраст пациентов, мужской пол и запущенная стадия заболевания, как факторы риска остеопении/остеопороза. В своей работе GHSG проанализировали пациентов с ранними стадиями ЛХ, получившими 2 – 4 курса по схеме АВVD, и пациентов с продвинутыми стадиями, получившими 4 – 6 курсов ВЕАСОРР, и показали, что остеонекротоз развивается чаще в группе лиц, получивших ВЕАСОРР [55].

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными других работ, что усугубление снижения МПК наблюдается при использовании высоких суммарных дозировок ГКС в любой области исследования, а также у пациентов со II и III стадиями заболевания.

Наиболее важным фактором риска низкоэнергетических переломов при нарушении костной ткани у пациентов с ЛХ остается длительное применение ГКС [39,132]. Высокие дозы ГКС, применяемые в схемах ПХТ, повышают риск развития нарушений костной ткани. Однако использование ГКС, с одной

стороны, вызывает замедление образования костной ткани из-за более позднего созревания остеобластов, ингибирования активности простагландинов в отношении факторов роста и зрелых остеобластов, с другой – повышает резорбцию кости из-за снижения уровня кальцитонина и кальция [121]. Тем не менее, применение курсов ПХТ с высокими дозами ГКС существенно повышают риск развития остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ.

Согласно результатам исследования, М. Войтко и соавт., использование ПХТ, высоких доз глюкокортикостероидов у половины пациентов с ЛХ приводит к отрицательному влиянию на костное ремоделирование, что выражается в нарушении обновления коллагена в кости, устранения микротрещин, снижения механических свойств коллагена и костной ткани [19,29].

Похожие результаты показали в своем исследовании Cohen и соавт., проанализировав влияние возраста пациента и дозировки ГКС, используемых в курсах ПХТ, на снижение МПК [65]. В исследование вошли 80 пациентов с ЛХ, получивших химиотерапию по схемам ABVD и BEACOPP, для оценки МПК которым проводили ПЭТ/КТ. В группе пациентов, получивших ABVD, снижение МПК наблюдалось на 14 % реже, чем в группе сравнения [113]. Иными словами, применение ГКС является серьезным предиктором развития остеопороза [120].

В протоколы химиотерапии, включены гонадотоксичные алкилирующие препараты (прокарбазин, циклофосфамид), являющиеся фактором, способствующим снижению МПК.

В исследовании Holmes и соавт. показано, что уровень МПК через 3.5 года у мужчин, получивших прокарбазинсодержащий режим, взаимосвязан с гипогонадизмом, высокими дозами ГКС и потерей МПК [77]. Подобные результаты показаны норвежской группой ученых, посвященных протоколам лечения ЛХ и влияния МПК и ГКС. Данные исследований совместимы с нашими результатами, демонстрирующими, что схемы ПХТ, содержащие алкилирующие препараты и ГКС, вызывают развитие гипогонадизма и остеопении/остеопороза в молодом возрасте [90].

Подобные же закономерности наблюдаются и при анализе рисков снижения МПК у женщин в постменопаузе, ассоциированной с патогенетической терапией. Согласно данным литературы о частоте гипогонадизма у пациенток с ЛХ весьма вариабельны [1,64]. В нашем исследовании диагностированная ранняя аменорея, ассоциированная с полученной патогенетической терапией, диагностирована у 11 (38%) женщин группы стандартной ПХТ и 19 (86%) женщин, получивших дополнительно к ПХТ аутоТГСК. Возникновение гонадотоксичности у пациенток главным образом ассоциировано с влиянием алкилирующих препаратов, применяемых в схемах химиотерапии. Снижение МПК у пациентов с ЛХ в постменопаузе развивается достоверно чаще (на 42% женщин группы ПХТ и 31% пациенток группы аутоТГСК, соответственно), чем у женщин без таковой. При этом значения Z-критерия и T-критерия отмечены в пределах нормальных значений. Выраженность гонадотоксичного эффекта может быть различной в зависимости от комбинации алкилирующих препаратов, их суммарной дозировки, а также комбинации с другими цитостатическими препаратами [119].

Как известно, поражение костного мозга при ЛХ является значимым фактором риска развития остеопении/остеопороза [34]. Нами была проведена оценка денситометрических показателей у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга, получивших к ПХТ дополнительно аутоТГСК. Снижение МПК наблюдается у 9 (75%) пациентов, Z-критерия и T-критерия у 4 (33%) пациентов с ЛХ с поражением костного мозга преимущественно в области исследования ПОБ. Таким образом, у пациентов с поражением костного мозга достоверно чаще регистрируется снижение МПК, Z-критерия и T-критерия до остеопении/остеопороза. Вероятно, данные результаты у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга, получившие патогенетическую терапию, могут быть связаны с воздействием химиотерапевтических препаратов в сочетании с ГКС, что подтверждается снижением МПК в ПОБ, однако также оказывает влияние повышенная продукция опухолевых клеток (цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухоли), обуславливающих развития остеопении/остеопороза [138,140]. К сожалению, литературных данных подтверждающих этот факт у пациентов с

ЛХ с поражением костного мозга, получивших к ПХТ дополнительно аутоТГСК, крайне мало.

Особенностью данной работы было изучение изменений микроархитектоники костной ткани, лежащей в основе формирования остеопороза у данных пациентов, и повышает риск низкоэнергетических переломов. Недостаточная эффективность ДХА-сканирования костей в идентификации указанных изменений у пациентов с ЛХ диктует поиск новых методов. Определение ТКИ – важный метод диагностики нарушений микроархитектоники костной ткани, представляющий собой специальный пакет программного обеспечения. Программа позволяет перестроить двухмерные изображения в трехмерные, что позволяет оценить расположение трабекул, следовательно, получить информацию о степени устойчивости костной ткани к механическому воздействию [16,27,41]. В ряде клинических исследований была показана перспективность использования ТКИ в диагностике остеопороза, однако данных относительно роли его в оценке МПК у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию недостаточно [27].

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что значение ссхожи по частоте снижения ТКИ в исследуемых группах патогенетической терапии (25 (57%) пациентов и 26 (59%) пациентов соответственно). При этом в группе ПХТ снижение ТКИ наблюдается у 26 (59%) пациентов, снижение МПК – у 12 (27%) пациентов, т.е. снижение ТКИ наблюдается на 32% чаще, чем снижение МПК. В группе аутоТГСК снижение ТКИ выявлено у 25 (57%) пациентов, а МПК – у 17 (39%) пациентов, следовательно, снижение ТКИ диагностируется на 18% чаще, чем снижение МПК. В целом, применение ТКИ позволяет увеличить выявление МПК-независимых рисков развития низкоэнергетических переломов.

Достоверной корреляции ТКИ с вариантом заболевания в группах пациентов с ЛХ, получивших патогенетическое лечение, отмечено не было: $r=0.14$ при $p=0.289$ – в группе ПХТ и $r=0.05$ при $p=0.759$ – в группе аутоТГСК.

По-видимому, костная микроархитектоника обладает чувствительностью к колебанию в курсах ПХТ дозировки ГКС [15,19,28]. Значимое влияние

проводимая противоопухолевая терапия оказывает на все денситометрические показатели, причем на изменение ТКИ больше, чем показатели МПК, Z-критерия и T-критерия.

В нашем исследовании мы получили данные, в которых показано достоверное снижение ТКИ у пациенток в постменопаузе, ассоциированной с патогенетической терапией. При этом нами получены различия в значениях денситометрических показателей, в том числе ТКИ между исследовательскими группами (82% и 42% соответственно ($p < 0.05$)). У женщин групп патогенетической терапии без менопаузы в большинстве случаев показатели ТКИ соответствовали нормальным значениям.

Проанализировав также денситометрические показатели и ТКИ у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга и без такового, мы не получили значимых различий в показателях ТКИ в исследуемых группах патогенетической терапии (33% и 29% соответственно ($p < 0.05$)). По-видимому, мы не получили различий в уровне ТКИ между подгруппами в результате слишком маленькой выборки пациентов. Тем не менее, требуется дополнительная верификация ТКИ у пациентов с ЛХ с поражением костного мозга в более крупных выборках с учетом особой морфологической картины опухоли.

Нами была проведена стратификация рисков низкоэнергетических переломов в зависимости от уровня ТКИ. В обеих группах исследования преобладают пациенты с низким риском развития низкоэнергетических переломов (26 (59%) и 25 (57%) пациентов соответственно). В группе ПХТ у пациентов диагностируется промежуточный риск развития переломов чаще, чем высокий риск (11 (25%) и 7 (16%) человек соответственно), а в группе сравнения – высокий риск развития переломов преобладает над промежуточным (13 (29%) и 6 (14%) пациентов соответственно).

Таким образом, наши результаты позволяют предположить, что повреждения костной ткани носит качественный характер, а не количественный, т.к. изменения микроархитектоники кости более выражены по частоте встречаемости и по отношению к риску низкоэнергетических переломов в

сравниваемых группах [28]. ТКИ отражает состояние микроархитектоники костной ткани, следовательно, можем предположить, что его использование в качестве маркера динамического наблюдения будет актуально [28].

При этом важно подчеркнуть, что в целом для пациентов с ЛХ на разных этапах лечения необходимо исследование костной ткани в более ранние сроки после терапии с целью оценки риска снижения МПК и своевременного начала профилактики и лечения остеопороза.

Программное лечение ЛХ позволило добиться более 90 % излеченности пациентов [19,31,33]. Однако в контексте улучшения результатов терапии заболевания перед врачом встает вопрос об обеспечении адекватного качества жизни пациентов, а также профилактики отдаленных осложнений терапии, включая остеопоротические изменения костной ткани. В этой связи вопрос рутинной диагностики состояния костной ткани после применения ПХТ остается открытым.

Технология «дерева решений» позволяет быстро отобрать из множества признаков небольшое число значимых показаний, на основании которых строится алгоритм профилактики снижения МПК [137]. В медицине возможности использования декларированы [85], однако в литературе эти публикации единичны и недостаточно корректны [28]. По данным зарубежных источников данные подходы применяются достаточно широко [129] для прогнозирования результатов проводимой терапии [24].

Разработанная нами модель оценки факторов риска нарушений МПК у пациентов с ЛХ после программной ПХТ и аутоТГСК характеризуется высокими параметрами чувствительности, точности и специфичности. При этом если достигающая уровня 100% чувствительность свидетельствует о ценности данной модели в определении прогноза потребности в профилактике остеопении/остеопороза, то специфичность указывает на качество работы модели по предсказанию пациентов, которым не требуется профилактика. Модель, верно, предсказала показания к профилактике остеопороза у 97% всех пациентов, которым реально требуется назначение данных мероприятий, и определила 3%

пациентов, которым профилактика не нужна. Построенная прогностическая модель может быть применена в клинической практике для определения показаний для проведения профилактики остеопений/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию.

Мы предполагаем, что на полученные нами результаты могла оказать недостаточная выборка пациентов (в исследуемых группах количество пациентов не превышает 44, что соответствует малой выборке). Однако подобное исследование у пациентов с ЛХ, получившие разные варианты патогенетической терапии, по исследованию ТКИ, а также денситометрических показателей проведено впервые, при этом заболевание является редким, что и определило размер нашей выборки.

Современное комплексное программное лечение ЛХ позволило достигнуть значительных успехов в ее терапии и добиться более 90 % излеченности пациентов [19,22,123]. В контексте улучшения результатов терапии заболевания перед врачами встает вопрос об обеспечении адекватного качества жизни пациентов, а также о профилактике отдаленных осложнений терапии, включая остеопоротические изменения костной ткани. В этой связи вопрос рутинной диагностики состояния костной ткани после применения ПХТ остается не решенным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ, получивших разные варианты патогенетического лечения, является важной задачей современной онкогематологии. К сожалению, до настоящего времени окончательно не изучено воздействие на микроархитектонику костной ткани противоопухолевой терапии, ГКС, опухолевого процесса, патологических процессов в костном мозге, развития ранней постцитостатической аменореи.

В проведенном нами исследовании изучено ассоциированное с патогенетической терапией у пациентов с ЛХ снижение показателей денситометрии (МПК, Z-критерия, T-критерия). При этом выявлено значимое снижение данных значений у лиц, получивших дополнительно у стандартной ПХТ аутоТГСК. Иными словами, проведение аутоТГСК оказывает воздействие на костную ткань вероятно связанное с высокими суммарными дозировками противоопухолевых препаратов, влияющих на процессы ремоделирования костной ткани.

Недостаточная эффективность DXA-сканирования костей у пациентов с ЛХ, получивших разные варианты патогенетической терапии, связана с низкой диагностикой микроархитектоники костной ткани. Применение ТКИ позволяет у данной категории пациентов выявлять МПК – независимые риски развития низкоэнергетических переломов.

В нашем исследовании изучены показатели денситометрии и ТКИ, отражающий состояние микроархитектоники костной ткани, у пациентов с ЛХ, получившие стандартную программную ПХТ, и в сравнении с ней аутоТГСК.

Применение методики определения ТКИ в качестве дополнения к денситометрическим показателям позволяет у пациентов с ЛХ, в том числе у лиц с поражением костного мозга в дебюте заболевания и женщин с вторичной постцитостатической аменореей, более точно верифицировать нарушения

микроархитектоники костной ткани и оценить риск развития МПК – независимых переломов.

При анализе распространенности снижения ТКИ у пациентов с ЛХ в группах патогенетической терапии имеет место схожая частота снижения данного показателя. При этом снижение ТКИ достигает больших значений, чем МПК у лиц, получивших разные варианты противоопухолевой терапии. Соотношение снижения МПК и ТКИ в исследуемых группах показало, что в группе стандартной ПХТ снижение ТКИ диагностируется на 27% чаще, в группе аутоТГСК – на 18% чаще, чем МПК. Таким образом, применение ТКИ в качестве дополнительного показателя оценки микроархитектоники костной ткани и оценки МПК – независимых переломов может быть использовано у пациентов с ЛХ, получивших разные варианты патогенетического лечения.

Высокая частота встречаемости снижения МПК с учетом благоприятного прогноза для жизни указывает на необходимость разработки схем профилактики развития остеопороза и остеопении у данных пациентов.

Применение у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии алгоритма профилактических мероприятий остеопороза/osteопении позволяет рассчитать вероятность развития данного осложнения. Указанный метод способствует оптимизации принятия решений в области профилактических мероприятий, в частности снижения риска развития нарушений МПК у пациентов с ЛХ после программной ПХТ и аутоТГСК.

В целом, для пациентов с ЛХ, получивших разные варианты патогенетического лечения, необходимо исследование костной ткани в ранние сроки после терапии для своевременного начала профилактики и лечения остеопороза.

ВЫВОДЫ

1. Патогенетическая терапия лимфомы Ходжкина, включающая полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, на 12 % чаще ($p < 0.05$) индуцирует снижение минеральной плотности костной ткани, чем полихимиотерапия без применения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

2. Пациенты с лимфомой Ходжкина, которым наряду с полихимиотерапией проводилась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, в сравнении с пациентами, получившими стандартную полихимиотерапию, имеют на 12% ниже показатель минеральной плотности кости, а также более низкие значения Z-критерия и T-критерия – на 36% и 16% соответственно ($p < 0.05$).

3. Использование методики определения трабекулярного костного индекса в качестве дополнения к являющейся стандартом верификации снижения минеральной плотности костной ткани DXA-денситометрии позволяет у пациентов с лимфомой Ходжкина, повысить выявляемость случаев нарушений микроархитектоники костной ткани: в группе стандартной полихимиотерапии – на 32%, в группе дополнительного к ней применения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – на 18% ($p < 0.05$).

4. У пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии, в отличие от группы контроля, регистрируется снижение трабекулярного костного индекса, характеризующее повышенный риск низкоэнергетических переломов ($p < 0.05$ при сравнении с контролем каждой группы лечения). В группе терапии с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток данный показатель снижен в 59% случаев, а без применения таковой – в 57% случаев. В контрольной группе случаев снижения трабекулярного костного индекса не отмечено.

5. Структура рисков низкоэнергетических переломов имеет свои особенности в группах пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших разные варианты патогенетической терапии. В группе стандартной полихимиотерапии сравнительно чаще верифицируется промежуточный риск развития переломов, чем высокий риск (у 25% и 16% пациентов соответственно; $p < 0.05$). В группе применения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, напротив, имеет место преобладание высокого риска развития низкоэнергетических переломов над промежуточным (у 29% и 14% пациентов соответственно; $p < 0.05$).

6. Определение риска развития остеопении/остеопороза и необходимости профилактических мероприятий у пациентов с лимфомой Ходжкина на разных этапах патогенетической терапии может быть осуществлено на основе разработанной прогностической модели, обладающей отличным качеством (90-100%), высоким значением точности (98.6%), специфичности (97.0%) и чувствительности (100.0%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с диагнозом лимфомы Ходжкина, получивших стандартную полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, а также в случаях использования высоких доз глюкокортикостероидов (более 7000мг), рекомендуется проведение исследования минеральной плотности костной ткани методом DXA-сканирования костей непосредственно после завершения патогенетической терапии.

2. Пациентам с диагнозом лимфомы Ходжкина на фоне патогенетической терапии рекомендуется исследование микроархитектоники костной ткани и оценка риска низкоэнергетических переломов с определением Трабекулярного костного индекса.

3. Пациентам с диагнозом лимфомы Ходжкина после проведенной патогенетической терапии рекомендуется использование прогностической модели, содержащей алгоритм профилактических мероприятий, для принятия решения о необходимости проведения профилактики остеопении/остеопороза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего исследования проблемы в более детальном изучении костной ткани у пациентов с ЛХ на разных этапах патогенетической терапии. Огромный интерес представляет использование новых методов диагностики костной ткани для более ранней оценки вероятности развития осложнений таких, как остеопения/остеопороз у данной категории лиц.

Дальнейшее исследование с целью разработки алгоритмов профилактических мероприятий и медикаментозной терапии для оценки их влияния и повышения качества жизни пациентов с ЛХ.

Оптимизация диагностических и профилактических подходов при развитии остеопении/остеопорозу на основе изучения его эпидемиологических особенностей, факторов риска, прогноза и разработки новых направлений в профилактике заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЛХ – лимфома Ходжкина

ПХТ – полихимиотерапия

аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

МПК – минеральная плотность костной ткани

ГКС – глюкокортикостероиды

DXA – сканирование костей – двухэнергетическая абсорбциметрия костной ткани

ТКИ – Трабекулярный костный индекс

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография

КТ – компьютерная томография

ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание

GHSg – Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина

CR – полная ремиссия

PR – частичная ремиссия

PD – прогрессирование

SD – стабилизация

RANK – рецептор – активатор ядерного фактора каппа-бета

RANKL – лиганд рецептора – активатора ядерного фактора каппа-бета

OPG – остеопротегерин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ летальности у пациентов с переломом проксимального отдела бедра / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, А. А. Дегтярев [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – №18(3).
2. Аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина / М.И. Перегинец, А.В. Севастьянова, Ю.С. Китаева, Б.Б. Тураев // Сборник статей VII научно – практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – 2022. – С. 488 – 493.
3. Баранова, И. К. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз - современное лечение и профилактика / И. К. Баранова // Современная ревматология. – 2008. – №.1 – С. 31–39.
4. Беневоленская, Л. И. Остеопороз / Беневоленская Л. И., Лесняк О. М. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 272 с.
5. Вербовой, А. Ф. Остеопороз: современное состояние проблемы / А. Ф. Вербовой, А. В. Пашенцева, Л. А. Шаронова // Терапевтический архив. – 2017. – №5. – С. 91–97.
6. Влияние гормонального статуса на развитие остеопороза и переломов костей у мужчин (обзор литературы) / О. Б. Ершова, О. С. Сеницына, К. Ю. Белова, О. А. Ганерт, М. А. Романова, А. В. Назарова // Эндокринология. – 2013. – №3. – С.72–76.
7. Грачева, Т. В. Трабекулярный костный индекс (tbs): новые возможности изучения качества костной ткани и оценки риска переломов у пациентов с сахарным диабетом типа 2 / Т. В. Грачева, О. М. Лесняк // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – №. 4(17). – С. 32–37.
8. Игнатьева, Е. В. Коморбидность у больных лимфопролиферативными заболеваниями: обзор литературы и собственные исследования / Е. В. Игнатьева,

В. А. Чернецов, О. А. Рукавицын // Вестник гематологии. – 2020. – №16(1). – С. 33–37.

9. Иськова, И. А. Остеопороз: аспекты диагностики и лечения / И. А. Иськова // Крымский терапевтический журнал. – 2011. – №.2. – С. 23–26.

10. Китаева, Ю.С. Алгоритм оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани на фоне патогенетической терапии лимфомы Ходжкина / Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – 1. – С. 31 – 36.

11. Китаева, Ю.С. Нарушение минеральной плотности костной ткани пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий, Т.С. Константинова // Сборник статей IV научно – практической конференции «Научный авангард» и межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов. – 2022. – С. 55 – 56.

12. Китаева, Ю.С. Оценка риска низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина с поражением и без поражения костного мозга после аутологичной трансплантации костного мозга // Ю.С. Китаева, К.М. Бадыкова, Е.А. Праскурничий // Сборник трудов школы-конференции молодых учёных и специалистов «Ильинские чтения» 06-07 октября 2022 года Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ДПО «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации. – 2022. – С. 171-174.

13. Китаева, Ю.С. Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией / Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий // Архивв внутренней медицины. – 2023. – Т.13, № 1. – С. 36 – 45.

14. Китаева, Ю.С. Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / Ю.С. Китаева, Е.А.

Праскурничий, М.И. Перегинец // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. – 2022. – №3. – С. 53-60.

15. Китаева, Ю.С. Трабекулярный костный индекс в оценке риска низкоэнергетических переломов после курсов полихимиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с лимфомой Ходжкина / Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – 15(6). – С. 56 – 62.

16. Коморбидность у больных лимфопролиферативными заболеваниями / Е. В. Игнатьева, Е. В. Крюков, В. А. Чернецов, О. А. Рукавицын // Клиническая медицина. – 2020. – №98(7). – С. 508–514.

17. Курмуков, И. А. Синдром гиперкальциемии при онкогематологических заболеваниях / И. А. Курмуков, Ш. Р. Кашия // Онкогематология. – 2007. – №2. – С. 59–62.

18. Лесняк, О. М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии / О. М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – №. 2. – С. 3–6.

19. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование / Ю. В. Скворцова, Д. Н. Балашов, Е. В. Скоробогатова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – №14(6). – С. 459–468.

20. Нарушения функции щитовидной железы в остром периоде после лучевой терапии на область шеи / Е. И. Боброва, В. В. Фадеев, В. М. Сотников [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т.11. № 2. – С. 51–54.

21. Некоторые математические подходы в построении моделей прогнозирования стадий компенсации и декомпенсации сахарного диабета у детей и подростков. Некоторые математические подходы в построении моделей / О. С. Кротова, А. И. Пиянзин, Л. А. Хворова, А. В. Жариков // Математика и механика. – 2018. – №.4 (15). – С. 83–87.

22. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / Е. А. Демина [и др.] ; под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. – Москва: Российское профессиональное общество онкогематологов; Российская мед. академия непрерывного проф. образования МЗ РФ; Национальное гематологическое общество, 2018. – С. 9–27.

23. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медикосоциальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) / О. М. Лесняк, И. А. Баранова, К. Ю. Белова [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – № 24(1). – С. 155–168.

24. Остеопороз и остеопения у лиц, перенесших лимфому Ходжкина в детском или подростковом возрасте / О. И. Щербенко, Е. Ф. Халиль, Н. И. Зелинская [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. Т. 6 N S2. URL: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_med-2016-rad-fd.pdf. Дата публикации: 21.12.2016. Режим доступа: открытый.

25. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой / М. С. Войтко, Т. И. Поспелова, В. В. Климонтов, О. Н. Файзуллина, Е. В. Мезит // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – №. 39(1). – С. 43–49.

26. Патогенез и профилактика глюкокортикоид-индуцированного остеопороза / И. Г. Красивина, Л. Н. Долгова, Н. В. Долгов, А. А. Ларина // Медицинский совет. – 2019. – № 21. – С. 121–129.

27. Платонов, А. Е. Применение метода дерева решений для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций/ А. Е. Платонов, Д. С. Сарксян, В. В. Малеев // Терапевтический архив. – 2013. – №.11. – С. 21–26.

28. Праскурничий Е.А. Ассоциированные с патогенетической терапией лимфомы Ходжкина факторы риска остеопороза и остеопении / Е.А. Праскурничий, Ю.С. Китаева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – №4. – С. 5 – 8.

29. Профилактика остеопороза у женщин / Т. Н. Савченко, М. И. Агаева, Л. А. Носова, Ю. О. Шаповалова // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 12. – С. 879–883.
30. Рожинская, Л. Я. Современная стратегия профилактики и лечения остеопороза // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2005. – №6. – С. 344–353.
31. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / И. В. Поддубная, В. Г. Савченко [и др.]; под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. – Москва: Российское профессиональное общество онкогематологов; Российская мед. академия непрерывного проф. образования МЗ РФ; Национальное гематологическое общество, 2016. – С. 324.
32. Рубин, М. П. Диагностика, профилактика и лечение остеопороза в поликлинических условиях / М. П. Рубин, Р. Е. Чечурин // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 1. – С. 32–38.
33. Семеряков, Е. Г. Математические методы в задачах медицинской диагностики/ Е. Г. Семеряков, О. Г. Берестнева, Л. С. Макарова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №.6. – С. 21–29.
34. Скворцова, Ю. В. Остеопения и остеопороз после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенности нарушений костного минерального обмена у детей / Ю. В. Скворцова, Д. Н. Балашов, А. А. Масчан // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – №.16 (4). – С. 98–106.
35. Состояние минеральной плотности костной ткани у лиц, перенесших лимфому Ходжкина в детском или подростковом возрасте / Р. А. Пархоменко, О. И. Щербенко, И. А. Удельнова [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенологии. – 2011. – № 11. – С. 10.
36. Сочетанная терапия лимфомы Ходжкина и туберкулеза: клинический случай / Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий, Т.С. Константинова, А.М. Новикова // Практическая медицина. – 2022. – 20 (1). – С. 123 – 129.

37. Стратегия комбинированного лечения лимфомы Ходжкина / П. В. Даценко, Г. А. Паньшин, В. М. Сотников, Ю. Д. Мельник, А. В. Ивашин, П. Н. Подольский // Поволжский онкологический вестник. – 2010. – №1. – С. 53–59.
38. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных лимфомой Ходжкина (обзор литературы) / М. С. Войтко, Т. И. Поспелова, В. В. Климонтов, Е. В. Мезит // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – №.38(4). – С. 65–72.
39. Фармакоэкономический анализ терапии остеопороза при лимфоме Ходжкина/ В. В. Рощепкин, С. И. Богословская, Е. В. Лучинина, Т. В. Шелехова, А. Н. Леванов // Биомедицина. – 2006. – №.4.
40. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза// Г. А. Мельниченко, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – № 63(6). – С. 392–426.
41. Цориев, Т. Т. Трабекулярный костный индекс – неинвазивный метод оценки качества костной ткани на основании рутинной двухэнергетической денситометрии. Перспективы использования в клинической практике/ Т. Т. Цориев, Ж. Е. Белая, Г. А. Мельниченко // Альманах Клинической Медицины. – 2016. – №.44(4). – С. 462–476.
42. Шавладзе, З. Н. Магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге лечения поражения костного мозга при лимфоме Ходжкина / З. Н. Шавладзе, Д. В. Неледов, Т. П. Березовская // Онкогематология. – 2012. – №2. – С. 28–35.
43. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open label extension. / H. G. Bone, R. B. Wagman, M. L. Brandi [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2017. – Vol. 5(7). – P. 513–523.
44. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis / A. Kanis [et al.] // Bone. – 2004. – Vol. 35(5). – P. 1029–1037.
45. Abelev, G. I. Differentiation mechanisms and malignancy / G. I. Abelev // Biochemistry (Mosc). – 2000. – Vol. 65(1). – P. 107–116.

46. ABVD and BEACOPP regimens' effects on fertility in young males with Hodgkin lymphoma / M. S. A. Amin, O. Brunckhorst, C. Scott [et al.] // *Clin Transl Oncol.* – 2021. – Vol. 23(6). – P. 1067 – 1077.

47. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. / M. Federico, S. Luminari, E. Iannitto, G. Polimeno, L. Marcheselli, A. Montanini, A. La Sala, F. Merli, C. Stelitano, S. Pozzi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 805–811.

48. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. / S. Viviani, P.L. Zinzani, A. Rambaldi, E. Brusamolino, A. Levis, V. Bonfante, U. Vitolo, A. Pulsoni, A. M. Liberati, G. Specchia [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 203–212.

49. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures / K. Siminoski, G. Jiang, J. D. Adachi [et al.] // *Osteoporosis International.* – 2005. – Vol. 16(4). – P. 403–410.

50. Adapted treatment guided by Interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's Lymphoma. / P. Johnson, M. Federico, A. Kirkwood, A. Fossa, L. Berkahn, A. Carella, F. d'Amore, G. Enblad, A. Franceschetto, M. Fulham [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 2419–2429.

51. Allogeneic bone marrow transplantation is associated with a preferential femoral neck bone loss / N. Buchs, C. Helg, C. Collao [et al.] // *Osteoporosis International.* – 2001. – Vol. 12 (10). – P. 880–886.

52. Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study / J. Paccou, L. Merlusca, I. Henry-Desailly [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2014. – Vol. 2. – P. 481–486.

53. Ansell, S. M. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, riskstratification, and management / S. M. Ansell // *American Journal of Hematology.* – 2018. – Vol. 93(5). – P. 704–715.

54. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results / C. Decanter, F. Morschhauser, P. Pigny [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2010. – Vol. 20(2). – P. 280–285.
55. Bassett, J. H. D. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance / J. H. D. Bassett, G.R. Williams // *Endocr. Rev.* – 2016. – Vol. 37(2). – P. 135–187.
56. Bhatia, S. Long-term health impacts of hematopoietic stem cell transplantation inform recommendations for follow-up / S. Bhatia // *Expert Rev Hematol.* – 2011. – Vol. 4(4). – P. 437–452.
57. Binstock, M. L. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy / M. L. Binstock, G. R. Mundy // *Annals of Internal Medicine*. – 1980. – Vol. 93. – P. 269–272.
58. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis / C. De Laet [et al.] // *Osteoporosis international*. – 2005. – Vol. 16(11). – P.1330–1338.
59. Bone loss and hematological malignancies in adults: a pilot study / R. Ruchlemer, M. Amit-Kohn, A. Tvito [et al] // *Support Care Cancer*. – 2018. – Vol. 26(9). – P. 3013–3020.
60. Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation / L. Tauchmanová, A. Colao, G. Lombardi [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 92(12). – P. 4536–4545.
61. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study / C. Schulte, D. W. Beelen, U. W. Schaefer, K. Mann // *Osteoporosis International*. – 2000. – Vol. 11(4). – P. 344–353.
62. Bone mineral density is close to normal for age in long-term lymphoma survivors treated with high-dose therapy with autologous stem cell transplantation / M. Seland, K. B. Smeland, T. Bjørø [et al.] // *Acta Oncologica*. – 2017. – Vol. 56(4). – P. 590–598.
63. Brenner, H. Survival expectations of patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma in 2006–2010 / H. Brenner, A. Gondos, D. Pulte // *Oncologist*. – 2009. – Vol. 14. – P. 806 – 813.

64. Brentuximab vedotin-containing escalated BEACOPP variants for newly diagnosed advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: Follow-up analysis of a randomized phase II study from the German Hodgkin Study Group. / C. Damaschin, H. Goergen, S. Kreissl, A. Plutschow, F. Breywisch, S. Mathas, J. Meissner, M. Sokler, M. S. Topp, V. Vucinic [et al.] // *Leukemia*. – 2021. – Vol. 32(2). – P. 580–582.
65. Briot, K. Glucocorticoid-induced osteoporosis / K. Briot, C. Roux // *RMD Open*. 2015. Vol. 1. URL: <https://rmdopen.bmj.com/content/1/1/e000014>. Publication date: 14.02.2015.
66. Canalis, E. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis / E. Canalis, A. Giustina, J. P. Bilezikian // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 357(9). – P. 905–916.
67. CD30, CD15, CD50, and PAX5 Expressions as Diagnostic Markers for Hodgkin Lymphoma (HL) and Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL) / D. Ranuhardy, E. Suzanna, R. M. Sari [et al.] // *Acta Med Indones*. – 2018. – Vol. 50(2). – P. 104–109.
68. Changes in the serum sex steroids, IL-7 and RANKL-OPG system after bone marrow transplantation: influences on bone and mineral metabolism / K. H. Baek, K. W. Oh., W. Y. Lee [et al.] // *Bone*. – 2006. – Vol. 39(6). – P. 1352–1360.
69. Classic Hodgkin lymphoma in pelvis: A case report highlights diagnosis and treatment challenges / F. Tang, L. Min, Y. Ye [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96(39). P. 8196.
70. Classic Hodgkin lymphoma with osseous involvement mimicking Langerhans cell histiocytosis in a child / K. Kuwahara, K. Kudo, A. Yashima-Abo [et al.] // *Hum Pathol*. – 2018. – Vol. 77. – P. 147–151.
71. Clezardin, P. Mechanisms of action of bisphosphonates on tumor cells and prospects for use in the treatment of malignant osteolysis / P. Clezardin, J. Gligorov, P. Delmas // *Joint Bone Spine*. – 2000. – Vol. 67. – P. 22–29.
72. Clezardin, P. Mechanisms of action of bisphosphonates on tumor cells and prospects for use in the treatment of malignant osteolysis / P. Clezardin, J. Gligorov, P. Delmas // *Joint Bone Spine*. – 2000. – Vol. 67. – P. 22–29.

73. Cormier, C. TBS in routine clinical practice: proposals of use / C. Cormier, O. Lamy, S. Poriau // Plan-les-Outes, Switzerland: Medimaps Group. 2012. URL: <http://www.medimapsgroup.com/upload/MEDIMAPS-UK-WEB.pdf>. Publication date: 23.03.2012.

74. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae / D. Hans, N. Barthe, S. Boutrouy [et al.] // Journal of Clinical Densitometry. – 2011. – Vol. 14(3). – P. 302–312.

75. Costa, S. Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue / S. Costa, M. R. Reagan // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – Vol. 10. – P. 587.

76. Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation / E. Czerwiński, J. E. Badurski, E. Marcinowska-Suchowierska, J. Osieleniec // Ortop Traumatol Rehabil. 2007. Vol. 9(4). P. 337 – 356

77. Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial / R. A. Anderson, R. Remedios, A. A. Kirkwood [et al.] // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19(10). – P. 1328–1337.

[diagnosis_and_treatment_of_osteoporosis__3.html](#). Publication date:05.10.2006.

78. Does Osteoporosis affect young men? / N. Kirvalidze, L. Kilasonia, N. Dolidze, L. Lagvilava // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – №.2. – С. 70–71.

79. Eberle, F. C. Histopathology of Hodgkin's Lymphoma / F. C. Eberle, H. Mani, E. S. Jaffe // Cancer J. – 2009. – Vol.15. – P. 129–137.

80. Effect of IV contrast on lumbar trabecular attenuation at routine abdominal CT: Correlation with DXA and implications for opportunistic osteoporosis screening. / P. J. Pickhardt, T. Lauder, B. D. Pooler, A. Munoz Del Rio, H. Rosas, R. J. Bruce, N. Binkley // Osteoporos. Int. – 2016. – Vol. 27. – P. 147–152.

81. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy / S. Wallach, S. Cohen, D.M. Reid [et al.] // *Calcified Tissue International*. – 2000. – Vol. 67(4). – P. 277 – 285.

82. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis / T. M. Keaveny, D. W. Donley, P. F. Hoffmann [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2007. – Vol. 22(1). – P. 149–157.

83. Epstein-Barr virus BART microRNAs in EBV- associated Hodgkin lymphoma and gastric cancer / V. De Re, L. Caggiari, M. De Zorzi [et al.] // *Infect Agent Cancer*. – 2020. – Vol. 15. – P. 134–143.

84. Evaluation of bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and non-hodgkin's lymphoma (NHL): chemotherapy with/without radiotherapy / A. Ghassemi, A. Banihashem, N. Ghaemi [et al.] // *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. – 2016. – Vol. 10(3). – P. 53–160.

85. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C / K. Chayama, C. N. Hayes, K. Yoshioka, T. Okanou, S. Sakisaka, T. Takehara, M. Oketani, J. Toyota, N. Izumi, Y. Hiasa, A. Matsumo, H. Nomura, M. Seike, Y. Ueno, H. Yotsuyanagi, H. Kumada // *J Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 46(4). – P. 545–555.

86. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines / G. Mazziotti, A. M. Formenti, R.A. Adler [et al.] // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 54(3). – P. 603–611.

87. Glucocorticoids and selumetinib are highly synergistic in RAS pathway-mutated childhood acute lymphoblastic leukemia through upregulation of BIM / E. C. Matheson, H. Thomas, M. Case [et al.] // *Haematologica*. – 2019. – Vol. 104(9). – P. 1804–1811.

88. Golds, G. Male hypogonadism and osteoporosis: the effects, clinical consequences, and treatment of testosterone deficiency in bone health / G. Golds, D. Houdek, T. Arneson // *The Journal of Clinical Endocrinology*. – 2017.

89. Gonadal function recovery and fertility in women treated with chemo and/or radiotherapy for Hodgkin's and Non-Hodgkin Lymphoma / G. Gini, O. Annibali, D. Lupasco [et al.] // *Chemotherapy*. – 2019. – Vol. 64(1) – P. 36–41.

90. Gonadal function recovery and fertility in women treated with chemo and/or radiotherapy for Hodgkin's and Non-Hodgkin lymphoma / G. Gini, O. Annibali, D. Lupasco [et al.] // *Chemotherapy*. – 2019. – Vol. 64(1). – P. 36–41.

91. Green, J. Identifying and treating magnesium deficiency in cancer patients receiving platinum-based chemotherapy / J. Green, M. Valero, L. Perkowski // *Natural Medicine Journal*. – 2015. – Vol. 7 (10).

92. Harel, S. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma / S. Harel, C. Ferme, C. Poirot // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96. – P. 1692–1699.

93. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis / C. Simonelli [et al.] // Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) 2006. 5th ed. URL: <https://web.archive.org/web/20070718014056/http://www.icsi.org/osteoporosis/>

94. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy / S. Yao, P. L. McCarthy, L. M. Dunford [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2008. – Vol. 41(4). – P. 393–398.

95. HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double blind, double-dummy, randomised controlled trial / D. M. Reid, J. P. Devogelaer, K. Saag [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373(9671). – P. 1253–1263.

96. Identification of non-Hodgkin lymphoma patients at risk for treatment-related vertebral density loss and fractures / J. Boddien, D. Sun, G. B. Joseph, L. W. Huang, C. Andreadis, M. Hughes-Fulford, T. F. Lang, T. M. Link // *Osteoporosis International*. – 2021. – Vol. 32. – P. 281–291.

97. Immune evasion via PD-1/PD-L1 on NK cells and monocyte/macrophages is more prominent in Hodgkin lymphoma than DLBCL / F. Vari, D. Arpon, C. Keane [et al.] // *Blood*. – 2018. – Vol. 131(16). – P. 1809–1819.

98. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. / R. Krug, J. Carballido-Gamio, S. Banerjee [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance*. – 2008. – Vol. 27(4). – P. 854–859.

99. Increased incidence of fractures in recipients of hematopoietic stem-cell transplantation. / X. N. Pundole, A. G. Barbo, H. J. Lin [et al.] // *Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 33. – P. 1364–1370.

100. Increased risk of osteoporosis following commonly used first-line treatments for lymphoma: A Danish Nationwide Cohort Study / J. Baech, S. M. Hansen, L. H. Jakobsen, A. K. Ovlisen, M. T. Severinsen, P. N. Brown, P. Vestergaard, H. Frederiksen, J. Jorgensen, J. Starklint [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. – 2020. – Vol. 61. – P. 1345–1354.

101. Investigators STOP Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis / R. N. De Nijs, J. W. Jacobs, W. F. Lems [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355(20). – P. 675–684.

102. Kelly, K. M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index / K. M. Kelly // *Blood*. – 2015. – Vol.126. – P. 2452–2458.

103. Khosla, S. Pathogenesis of Osteoporosis / S. Khosla // *Translational endocrinology and metabolism*. – 2010. – Vol. 1(1). – P.55–86.

104. Kulak, C.A. Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians/ C. A. Kulak, D. W. Dempster // *Arq Bras Endocrinol Metabol*. – 2010. – Vol. 54(2). – P.8.

105. Mathas, S. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology / S. Mathas, S. Hartmann, R. Küppers // *Semin Hematol*.– 2016. – Vol. 53(3). – P. 139–147.

106. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus host disease / A. H. Hautmann, S. Elad, A. Lawitschka [et al.] // *Transplant International*. – 2011. – Vol. 24(9). – P. 867–879.

107. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference /

S. Baim, M. B. Leonard, M. L. Bianchi [et al.] // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2008. – Vol. 11(1). – P. 6–21.

108. Opportunistic Evaluation of Bone Mineral Density by Pet-Ct in Hodgkin Lymphoma Patients / B. Cohen, N. Hiller, A. Szalat, V. Vainstein // *Endocrine Practice*. – 2019. – Vol. 25. – P. 869–876.

109. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. / P. J. Pickhardt, B. D. Pooler, T. Lauder, A. M. del Rio, R. J. Bruce, N. Binkley // *Ann. Int. Med.* – 2013. – Vol. 158. – P. 588–595.

110. Opportunistic Use of CT Imaging for Osteoporosis Screening and Bone Density Assessment: A Qualitative Systematic Review / E.B. Gausden, B.U. Nwachukwu, J.J. Schreiber, D.G. Lorich, J.M. Lane // *J. Bone Jt. Surg. Am.* – 2017. – Vol. 99. – P. 1580–1590.

111. Osteonecrosis detected by whole body magnetic resonance in patients with Hodgkin Lymphoma treated by BEACOPP / D. Albano, C. Patti, L. La Grutta [et al.] // *European Radiology*. – 2017. – Vol. 27(5). – P. 2129–2136.

112. Osteonecrosis in children after allogeneic hematopoietic cell transplantation: study of prevalence, risk factors and longitudinal changes using MR imaging / S. Sharma, W. H. Leung, P. Deqing [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 47(8). – P. 1067–1074.

113. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk / B. Lentle [et al.] // *Journal of the Canadian Association of Radiologists*. – 2011. – Vol. 62(4). – P. 243–250.

114. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly / R. Cannarella, F. Barbagallo, R.A. Condorelli, A. Aversa, S. La Vignera, A.E. Calogero // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8(10). – P. 1564.

115. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial / N. E. Lane, S. Sanchez,

G. W. Modin [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1998. – Vol. 102(8). – P. 1627–1633.

116. PET-guided strategy improves the Safety of BEACOPP-Based treatment in advanced Hodgkin Lymphoma: prolonged follow-up of the LYSA AHL 2011 phase 3 study / O. Casasnovas, J. Racape, J. Dechene, R. Bouabdallah, P. Brice, J. Lazarovici, H. Ghesquieres, A. Stamatoulas Bastard, J. Dupuis, A-C. Gac [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 136. – P. 23–24.

117. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): Final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group / P. Borchmann, H. Goergen, C. Kobe, A. Lohri, R. Greil, D. A. Eichenauer, J. M. Zijlstra, J. Markova, J. Meissner, M. Feuring-Buske [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 390. – P. 2790–2802.

118. Pothuaud, L. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. / L. Pothuaud, P. Carceller, D. Hans // *Bone*. – 2008. – Vol. 42(4). – P. 775–787.

119. Prospective, Observational Study of Osteoporosis in Men / N. Kotwal, V. Upreti, A. Nachankar, K. S. Hari Kumar // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – Vol. 22(1). – P. 62–66.

120. Real World Escalated Beacopdac Delivers Similar Outcomes to Escalated Beacopp and Superior Outcomes to Response-Adapted (RATHL) ABVD, While Potentially Reducing Toxicity Compared with Escalated Beacopp / A. Santarsieri, K. Sturgess, P. Brice, T. F. Menne, W. Osborne, T. Creasey, K. M. Ardeshna, S. Behan, K. Bhuller, S. Booth [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 138. – P. 877.

121. Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease / S. J. Holmes, R. W. Whitehouse, S. T. Clark, D. C. Crowther, J. E. Adams, S. M. Shalet // *British Journal of Cancer*. – 1994. – Vol. 70. – P. 371–375.

122. Reduced intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial / A. Engert, H. Haverkamp, C. Kobe, J. Markova, C.

Renner, A. Ho, J. Zijlstra, Z. Kral, M. Fuchs, M. Hallek [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 1791–1799.

123. Reduction of the Vertebral Bone Mineral Density in Patients with Hodgkin Lymphoma Correlates with Their Age and the Treatment Regimen They Received / N. Ofshenko, E. Bercovich, T. Mashiach, M. Weiler-Sagie, D. Militianu, E. Dann // *J.Cancers*. – 2022. – Vol. 14(3). – P. 495–510.

124. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy / B. D. Cheson, S. Ansell, L. Schwartz [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 128(21). – P. 2489–2496.

125. Reske, S. N. Recent advances in bone marrow scanning / S. N. Reske // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 1991. – Vol. 18(3). – P. 203–21.

126. Resources-Stratified Guidelines for Classical Hodgkin Lymphoma / A. Relecom, M. Federico, J. M. Connors [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – Vol. 17(5). – P. 1783.

127. Schulte, C. M. Low pretransplant bone-mineral density and rapid bone loss do not increase risk for avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / C. M. Schulte, D. W. Beelen // *Transplantation*. – 2005. – Vol. 79(12). – P. 1748–1755.

128. Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects / V. Bousson, C. Bergot, B. Sutter [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2012. – Vol. 23(5). – P. 1489–1501.

129. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients / B. L. McClune, L. E. Polgreen, L. A. Burmeister [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2011. – Vol. 46(1). – P. 1–9.

130. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma / A. Rueda Domínguez, J. Alfaro Lizaso, L. de la Cruz Merino [et al.] // *Clin Transl Oncol*. – 2015. – Vol. 17(12). – P.1005–1013.

131. Serefoglu, E. C. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / E. C. Serefoglu, Z. Tandogdu // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2010. – Vol. 25 (6). – P. 219–223.

132. Shapiro, C. L. Osteoporosis: A Long-Term and Late-Effect of Breast Cancer Treatments / C. L. Shapiro // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12. – P. 3094.

133. Silverberg, S. J. Asymptomatic primary hyperparathyroidism / S. J. Silverberg, M. D. Walker, J. P. Bilezikian // *Journal of clinical densitometry*. – 2013. – Vol. 16(1). – P.14–21.

134. Smoking and fracture risk: a meta-analysis / J. A. Kanis, [et al.] // *Osteoporosis international*. – 2005. – Vol. 16(2). – P.155–162.

135. Smoking predicts incident fractures in elderly men: Mr OS Sweden / H. Jutberger [et al.] // *Journal of bone and mineral research*. – 2010. – Vol. 25(5). – P.1010–1016.

136. Symptomatic osteonecrosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma: An analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) / S. Borchmann, H. Muller, H. Haverkamp, C. Baues, J. Markova, A. Huttman, A. Glunz, M. Fuchs, P. Borchmann, A. Engert // *Leukemia*. – 2019. – Vol. 33. – P. 439–446.

137. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent access primary care / M. Thompson, A. Van den Bruel, J. Verbakel, M. Lakhanpaul, T. Haj-Hassan, R. Stevens, H. Moll, F. Buntinx, M. Berger, B. Aertgeerts, Oostenbrink, D. Mant // *Health Technol Assess*. – 2012. – Vol. 16(15). – P. 1–100.

138. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures/ C. Muschitz, R. Kocijan, J. Haschka [et al.] // *Bone*. – 2015. – Vol. 79. – P. 259–266.

139. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status/ B. L. Langsdahl, F. Marin, E. Shane [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2009. – Vol. 20(12). – P. 2095–2104.

140. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image / B. C. Silva, W. D. Leslie, H. Resch [et al.] // *J Journal of Bone and Mineral Research*. – 2014. – Vol. 29(3). – P. 518–530.

141. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic, and related tissue in the Nordic countries 1964–2003 followed up to the end of 2006. / H. H. Storm, A. Klint, L. Tryggvadottir, M. Gislum, G. Engholm, F. Bray, T. Hakulinen // *Acta Oncol*. – 2010. – Vol. 49. – P. 694–712.

142. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial / J. D. Adachi, K. G. Saag, P. D. Delmas [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2001. – Vol. 44(11). – P. 202–211.

143. US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816 / O.W. Press, H. Li, H. Schoder, D. J. Straus, C. H. Moskowitz, M. LeBlanc, L. M. Rimsza, N. L. Bartlett, A. M. Evens, E. S. Mitra [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 2020–2027.

144. Use of oral corticosteroids and risk of fractures / T. P. Van Staa, H. G. Leufkens, L. Abenhaim, B. Zhang, C. Cooper // *Journal of bone and mineral research*. – 2000. – Vol. 15. – P. 993–1000.

145. Van Staa, T. P. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis / T. P. Van Staa, H. G. M. Leufkens, C. Cooper // *Osteoporosis International*. – 2002. – Vol. 13. – P. 777–787

146. Vitamin D, calcium homeostasis and aging / V. Veldurthy, R. Wei, L. Oz [et al.] // *Bone Research*. – 2016. – Vol. 4. – P. 16041.

147. Wagner, N. G. Lymphoma / N. G. Wagner, N. L. Barlett; ed by R. Govndan, M. A. Arguette – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. – P. 278–285.

148. Weilbaecher, K. N. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation / K. N. Weilbaecher // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2000. – Vol. 6(2A). – P. 165–174.

149. Weinstein, R. S. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis / R. S. Weinstein // *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. – 2012. – Vol. 41. – P. 595–611.

150. Winzenrieth, R. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise / R. Winzenrieth, F. Michelet, D. Hans // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2013. – Vol. 16(3). – P. 287–296.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Карта изучения факторов риска переломов

ФАКТОР	КАТЕГОРИЗАЦИЯ ОТВЕТОВ																
I. Социально-демографические данные																	
1. Пол	мужской – 1; <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> женский – 2																
2. Дата рождения	<table style="margin: auto; border: none;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 25px; display: inline-block;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 25px; display: inline-block;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 25px; display: inline-block;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 25px; display: inline-block;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 25px; display: inline-block;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 25px; display: inline-block;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">число</td> <td style="text-align: center;">месяц</td> <td></td> <td style="text-align: center;">год</td> <td></td> <td></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">(две последние цифры)</td> </tr> </table>									число	месяц		год			(две последние цифры)	
число	месяц		год			(две последние цифры)											
3. Семейное положение	одинокий – 1 в браке – 2 живём отдельно – 3 разведен (-а) – 4 вдова (-ец) – 5																
4. Образование	начальное – 1 среднее – 2 среднее специальное – 3 высшее – 4																
II. Состояние здоровья																	
5. Говорил ли Вам когда-либо врач, что Вы страдаете одним из ниже перечисленных заболеваний?																	
– тиреотоксикоз	да – 1 нет – 2																
– гиперпаратиреоз	да – 1 нет – 2																
– сахарный диабет	да – 1 нет – 2																
– если “Да”, получаете ли Вы инсулин	Да – 1 нет – 2																

– нарушение мозгового кровообращения	да – 1 нет – 2
– хронические заболевания печени	да – 1 нет – 2
– ревматоидный артрит	да – 1 нет – 2
– гипертоническая болезнь	да – 1 нет – 2
– другие (вписать).....	да – 1 нет – 2
6. Принимали ли Вы когда-либо следующие медикаменты (в виде инъекций или таблеток) на протяжении 1 года и более?	
– глюкокортикостероиды	да – 1 нет – 2
– противосудорожные препараты	да – 1 нет – 2
– антациды (алюминий содержащие)	да – 1 нет – 2
– снотворные и седативные препараты	да – 1 нет – 2
7. Были ли у Вас переломы костей?	
а) ШЕЙКИ БЕДРА	да – 1 нет – 2
количество	<input type="text"/>
возраст на момент перелома	<input type="text"/> <input type="text"/>
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	<input type="text"/>

б) ПРЕДПЛЕЧЬЯ	да – 1 нет – 2
количество	<input type="text"/>
возраст на момент перелома	<input type="text"/> <input type="text"/>
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	<input type="text"/>
в) ГОЛЕНИ	да – 1 нет – 2
количество	<input type="text"/>
возраст на момент перелома	<input type="text"/> <input type="text"/>
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	<input type="text"/>
г) РЁБЕР	да – 1 нет – 2
количество	<input type="text"/>
возраст на момент перелома	<input type="text"/> <input type="text"/>
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	<input type="text"/>
<u>д) другие</u>	да – 1 нет – 2
количество	<input type="text"/>
возраст на момент перелома	<input type="text"/> <input type="text"/>
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	<input type="text"/>
8. Был ли перелом бедра у Ваших родителей в возрасте после 50 лет?	
– мать	да – 1

	нет – 2 не знаю – 3
– отец	да – 1 нет – 2 не знаю – 3
9. Был ли перелом предплечья у Ваших родителей в возрасте после 50 лет?	
– мать	да – 1 <input type="checkbox"/> нет – 2 не знаю – 3
– отец	да – 1 <input type="checkbox"/> нет – 2 не знаю – 3
10. Были ли Вы прикованы к постели на период более 2-х месяцев в течение двух последних лет?	да – 1 <input type="checkbox"/> нет – 2
III. Гинекологические данные	
11. Сколько Вам было лет, когда начались менструации?	<input type="text"/> <input type="text"/>
12. Возраст начала менопаузы	<input type="text"/> <input type="text"/>
13. Прерывались ли менструации на срок более 6 мес. (не считая беременности) до менопаузы?	да – 1 нет – 2
14. Принимали ли Вы контрацептивы на протяжении более 3-х месяцев непрерывно?	да – 1 нет – 2

15. Удаляли ли Вам яичники?	да – 1 нет – 2
– если “Да”, то сколько было удалено?	<input type="text"/>
– возраст на момент операции	<input type="text"/> <input type="text"/>
16. Принимали ли Вы женские гормоны во время или после менопаузы?	да – 1 нет – 2
– если “Да”, то как долго (вписать)	<input type="text"/>
17. Были ли у Вас беременности?	
– если “Да”, количество (вписать)	<input type="text"/>
18. Количество родов? (вписать)	<input type="text"/>
IV. Физическая нагрузка	
19. Возраст начала Вашей трудовой деятельности?	<input type="text"/> <input type="text"/>
20. Укажите самую большую нагрузку, (связанную с профессиональной деятельностью), которую Вам приходилось выполнять ежедневно в течение следующих периодов жизни:	
15 – 25 лет	лёгкая – 1 средняя – 2 тяжёлая – 3 очень тяжёлая – 4 <input type="text"/>
укажите профессию	
25 – 50 лет	лёгкая – 1 средняя – 2 тяжёлая – 3 очень тяжёлая – 4 <input type="text"/>
укажите профессию	

после 50 лет	лёгкая – 1 средняя – 2 тяжёлая – 3 очень тяжёлая – 4
укажите профессию	
21. Сколько времени Вы ежедневно ходите пешком?	не хожу – 1 менее получаса – 2 от получаса до 1 часа – 3 от 1 часа до 2-х часов – 4 более 2-х часов – 5
V. Потребление кальция	
22. Сколько дней в неделю обычно Вы едите следующие молочные продукты:	
твёрдый сыр	<input type="text"/>
кефир (йогурт)	<input type="text"/>
молоко	<input type="text"/>
творог	<input type="text"/>
23. Как часто Вы пили молоко в различные периоды жизни?	
а) в молодости (до 25 лет), я пил (-а) молоко:	каждый день – 1 каждую неделю, но не каждый день – 2 реже, чем раз в неделю – 3
б) когда мне было 25 – 50 лет, я пил (-а) молоко:	каждый день – 1 каждую неделю, но не каждый день – 2 реже, чем раз в неделю – 3
в) с 50 лет я пью молоко	каждый день – 1 каждую неделю, но не каждый день – 2 реже, чем раз в неделю – 3

VI. Курение	
24. Вы курите сигареты или другие табачные изделия?	в настоящее время “Да” – 1 в настоящее время “Нет”, но в прошлом “Да” – 2 никогда – 3
25. Если Вы когда-либо курили, укажите:	
а) сколько лет?	
б) сколько сигарет?	
VII. Антропометрические данные	
Рост (м)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Вес (кг)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Индекс массы тела	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Размах рук (м)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>