

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Праскурничий Евгений Аркадьевич

Официальные оппоненты:

Царенок Светлана Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, доцент кафедры

Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии и диабетологии, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «26» сентября 2023 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является потенциально излечимым заболеванием в онкогематологии (более 80% излеченности пациентов) благодаря использованию современных протоколов лечения [Демина Е.А., 2018; Ofshenko N., 2022]. Данное заболевание развивается преимущественно в молодом трудоспособном возрасте [Демина Е.А., 2018], 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 ремоделирования костной ткани при гематологических заболеваниях представляет собой огромный интерес [Скворцова Ю.В., 2017].

Лечение 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 [Войтко М.С., 2019]. Для пациентов с рефрактерным или рецидивным течением заболевания показано проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), что влечет за собой более серьезное вмешательство в процесс ремоделирования костной ткани у данной категории больных, по причине большей токсичности, суммирующейся с таковой проведенной ранее ПХТ [Ofshenko N., 2022; Войтко М.С., 2019].

В настоящее время исследований, посвященных оценке состояния костной ткани у пациентов с ЛХ, недостаточно [Ofshenko N., 2022; Скворцова Ю.В., 2017; Войтко М.С., 2019], и, 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.

Степень разработанности темы исследования

Публикации, которые отражают нарушение МПК у пациентов с гемобластомами, посвящены преимущественно неходжкинским лимфомам, множественной миеломе и острому лимфобластному лейкозу [Récheux L, 2018]. Литературные данные о нарушении костной ткани у пациентов с ЛХ, получивших стандартную ПХТ и/или аутоТГСК, малочисленны и не позволяют до конца оценить масштабы проблемы.

В настоящей работе проводилось клиническое обследование и наблюдение за 88 пациентами с ЛХ на разных этапах патогенетической терапии в сочетании со снижением МПК и без нее. Результаты исследования позволяют оценить риск развития остеопении/остеопороза и

низкоэнергетических переломов у данной категории пациентов, соответствуют задачам исследования и являются научно обоснованными.

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 постцитостатической 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, ассоциированных 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.

Впервые в российской популяции пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, показано значение применения 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 «дерево решений», структура которой соответствует алгоритму принятия решения о необходимости проведения профилактических мероприятий остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших стандартную ПХТ или аутоТГСК.

По результатам исследований, представленных в диссертационной работе, получены два свидетельства о государственной регистрации базы данных – «База данных клинических исследований факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина» RU 2022622359 от 27.09.2022 г. и «Параметры алгоритма оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после патогенетической терапии» RU2022621666 от 08.07.2022 г.

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.

Применение ТКИ в когорте пациентов с ЛХ, включающей в себя больных с поражением костного мозга и женщин с развитием ранней постцитостатической аменореей, в качестве предпочтительного метода оценки микроархитектоники костной ткани после применения патогенетического лечения обосновано 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 данной 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 аменореи, получивших разные варианты противоопухолевого лечения, что позволяет выявить остеопению/остеопороз и определить риск развития низкоэнергетических переломов.

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

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено в три этапа. На первом этапе изучена доступная научная медицинская литература, посвященная вопросам нарушения минеральной плотности костной ткани 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 постцитостатической 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/osteопении 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 результатов

Достоверность полученных в настоящем исследовании результатов подтверждается проверкой первичной документации, достаточным объемом выборки, статистическим анализом, логичностью выводов, а также проведенным анализом доступной научной литературы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены 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 05.10.2022 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 Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.

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.

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».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Публикации

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 9 научных печатных работ, 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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось на кафедре терапии Медико-биологического университета ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства. Набор пациентов для включения в исследование был осуществлен на базе Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», (г. Екатеринбург), в отделении онкогематологии, химиотерапии и трансплантации.

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) ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка); 3) заболевания органов пищеварения (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 гонадотропин-рилизинг гормона, заместительная гормональная терапия; иные препараты, влияющие на костную ткань.

Все обследуемые подписали добровольное информированное согласие, заполнили краткую анкету о состоянии здоровья.

В исследование было включено 88 пациентов с подтвержденным диагнозом ЛХ, разделенные на две основные равные по числу участников (n=44) группы: первая группа – лица, получившие стандартную ПХТ (15 мужчин (34 %), 29 женщин (66 %), медиана возраста 32.5 года), вторая группа – пациенты, получившие аутоТГСК – 22 мужчин (50 %) и 22 женщин (50 %), медиана возраста 28 лет). Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам и морфологическим данным заболевания. Третью группу – группу контроля – составили 30 здоровых добровольцев (12 мужчин (40 %), 18 женщин (60 %), медиана возраста 29 лет).

В сформированных группах пациенты разделились в зависимости от гистологического варианта заболевания. Наибольшее количество участников исследования имело нодулярный склероз – 40 пациентов (91 %) в первой группе и 41 пациент (93 %) – во второй. В малом количестве были представлены вариант с лимфоидным истощением – 1 пациент (2 %) во второй группе и смешанноклеточный вариант – 4 пациента (9 %) и 2 пациента (5 %) в первой и второй группах соответственно. 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.

Выбор количества курсов определялся в зависимости от распространенности опухолевого процесса и полученного ответа на лечение. В среднем количество проведенных курсов ПХТ составило 4 (от 2 до 8). Средняя продолжительность ПХТ составила 6 ± 2 месяца в группе аутоТГСК и 8 ± 2 месяца в группе ПХТ. Пациенты не получали лучевую терапию на остаточную опухоль.

В настоящее время в качестве стандарта лечения пациентов, имеющих рецидивное или рефрактерное течение ЛХ, показана 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.

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

Проводилась оценка нарушений костной ткани пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, на основании измерения МПК при DXA-сканирование кости. Для определения риска низкотравматичных переломов вне зависимости от МПК был применен тканевой показатель – ТКИ. Данный показатель отражает прочность кости и характеризует риск развития переломов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей и Scipy. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Расчеты результатов исследования, не имеющих нормального распределения, производились методами непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В качестве предварительного этапа исследования по изучению 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 специально разработанной анкеты «Карта изучения факторов риска переломов», направленной на выявление известных предикторов остеопоротических переломов.

Пациенты с ЛХ в сроки до дебюта заболевания и группы контроля, имеющие в анамнезе переломы костей скелета, встречались у 3 пациентов (7%), в группе стандартной ПХТ и группы контроля – у 4 пациентов (9%). Переломы предплечья в группе ПХТ встречались у 3 пациентов (7%), а в группе сравнения преобладали переломы других костей скелета – 2 пациента (5%). Все переломы у пациентов обеих групп произошли в детском и юношеском возрасте в результате травмы. 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.

Проведен анализ акушерско-гинекологического статуса, данные которого свидетельствуют 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 отражает повышенный риск развития остеопороза и низкоэнергетических переломов.

Как известно, лекарственно-индуцированный остеопороз развивается у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые ассоциируются с повышенным риском развития остеопороза и связанных с ним осложнений. При этом 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 остеопороза и, следовательно, остеопоротических 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. 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) в анамнезе у женщин репродуктивного возраста, не связанная с беременностью.

Показатели минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах

Для оценки состояния костной ткани всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ, получившим патогенетическую терапию, и лицам группы контроля проведена аксиальная денситометрия поясничного отдела позвоночника на уровне L1-L4, проксимального отдела бедра и шейки бедренной кости.

Как видно из таблицы 1, при анализе МПК у пациентов групп патогенетической терапии отмечено достоверное снижение данного параметра во всех областях измерения в сравнении с контролем ($p < 0.05$). В группе аутоТГСК наблюдается достоверное 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, на уровне поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и шейке бедра ($p < 0.05$). В группе контроля не выявлено снижения показателей денситометрии.

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 ($p < 0.05$).

Таблица 1 – Параметры минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах

Параметры	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа контроль	p
1	2	3	4	5
Количество пациентов	44	44	30	–
МПК (г/см ²) 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/см ²) 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/см ²) 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; -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; -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; ПОБ – проксимальный отдел бедра, ПОП – поясничный отдел позвоночника

Снижения 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).

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 Т-критерия выявлено у 6 (14%) пациентов, причем в одинаковой пропорции, т.е. у 3 (7%) пациентов до остепении и до остеопороза. Иными словами, снижение Т-критерия в группе аутоТГСК наблюдалось на 16 % чаще, чем в группе сравнения ($p < 0.05$).

Таким образом, снижение МПК, Z-критерия и Т-критерия в группе аутоТГСК оказалось более значительным, чем в группе ПХТ.

Кроме того, в группе аутоТГСК констатирована зависимость снижения МПК от используемых дозировок ГКС. Если при использовании суммарных дозировок ГКС до 700 мг показатели МПК на уровне шейки бедра составили 0.81 [0.76;0.88], а на уровне L1-L4 – 0.98 [0.91; 1.07], то при достижении суммарной дозы ГКС 7000 мг и более значения МПК оказались достоверно ниже и составили на данных уровнях 0.72 [0.64;0.78] и 0.91 [0.82;1.02] соответственно. 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 целом изложенное свидетельствует, что высокие дозы ГКС являются фактором риска снижения МПК у пациентов с ЛХ, получающих патогенетическую терапию.

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. 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 (таблица 2).

При этом в группе ПХТ и аутоТГСК отмечено снижение МПК до остепении/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. У женщин с сохраненной менструальной функцией снижение МПК до остепении/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 остепении/остеопороза, чем у женщин с сохраненной менструальной функцией. При анализе Z-критерия до остепении/остеопороза в группах патогенетической терапии не выявлено значимых различий. Значение дополнительного параметра – Т-критерия у пациенток в постменопаузе в группах исследования находится в пределах нормы.

Таблица 2 – Характеристика МПК у женщин в постменопаузе в исследуемых группах

Область оценки	Признак	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	p
1	2	3	4	5
Количество женщин		11	19	–
Шейка бедра	МПК (г/см²)	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/см²)	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/см²)	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

Таким образом, снижение денситометрических показателей у женщин с вторичной постцитостатической аменореей в группе стандартной ПХТ свидетельствует о широкой распространенности снижения МПК, что ассоциируется с возрастанием риска развития остеопении/остеопороза.

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 и 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 (таблица 3).

Как показано в таблице 3, 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 (L1-L4) ($p < 0.05$). 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 Т-критерия в подгруппе без поражения костного мозга наблюдается в пределах нормы, в подгруппе сравнения выявлена тенденция к снижению Т-критерия во всех областях денситометрического исследования.

Таблица 3 – 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
1		2	3	4
Количество пациентов		12	7	–
Шейка бедра	МПК (г/см ²)	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/см ²)	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/см ²)	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

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

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.

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 4.

Таблица 4 – Значения ТКИ в группах патогенетической терапии и группе контроля

Категория	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа Контроль	р
Количество пациентов	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 4, 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 между собой существенно не различались, что вероятно связано с различными схемами противоопухолевой терапии, применяемыми в лечении ЛХ. При этом в группах патогенетической терапии наблюдается снижение показателя ТКИ до значений, характеризующих промежуточный и высокий риск развития низкоэнергетических переломов.

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.

Проанализируем значения ТКИ у пациентов с ЛХ в группах патогенетической терапии в зависимости от риска развития низкоэнергетических переломов, показанные в таблице 5.

Как следует из таблицы 5, имеют место особенности распределения рисков развития МПК-независимых переломов 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).

Таблица 5 – Значения ТКИ в группах пациентов с ЛХ в соответствии с риском развития низкоэнергетических переломов

Риск перелома	Группа ПХТ			Группа аутоТГСК		
	Количество пациентов	Значение	р	Количество пациентов	Значение	р
Низкий риск (1.31 и выше)	26 (59%)	1,43 [1,32; 1,55]	p1-2=0,049 p1-3<0,012 p2-3=0,001	25 (57%)	1,42 [1,31; 1,52]	p1-2=0,007 p1-3=0,027 p2-3=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. 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

Таким образом, 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.

Прогностическая модель профилактики остеопороза и остеопении у пациентов с ЛХ на фоне патогенетической терапии

Для характеристики комбинированных эффектов изучаемых факторов риска остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, был применен алгоритм машинного обучения (обучающая и тестовая выборки: случайный отбор 80% и 20% соответственно). Разработан алгоритм, структура которой соответствует алгоритму принятия решения о необходимости проведения профилактических мероприятий у данной категории пациентов.

Для построения модели прогнозирования снижения МПК использовались такие данные, как демографические и антропометрические показатели, результаты денситометрии и патогенетической терапии (курсы ПХТ). Результатом применения указанной модели выступает один из вариантов принятия решения (итоговый параметр): 0 – профилактические мероприятия не показаны, 1 – профилактические мероприятия показаны.

Как показано на рисунке 1, наиболее вероятна необходимость профилактики снижения МПК у пациентов мужского пола с продвинутыми стадиями заболевания (III-IV стадия),

проводимой ПХТ (курсы ПХТ, кроме АВVD), а также уровнем ТКИ (с промежуточным или высоким риском переломов).

Менее вероятно, необходимость профилактических мероприятий у пациентов с уровнем ТКИ, соответствующего низкому риску переломов, а также у пациентов женского пола, со II стадией заболевания, получивших курсы ПХТ по схеме АВVD.

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

Таблица 6 – Информативность модели наличия необходимости проведения профилактики (0 – не нужна, 1 - нужна)

Критерии качества модели	Показатель	Валидация
Чувствительность (recall)	100,0%	100,0%
TPR (Чувствительность = точность предсказания 1)	100,0%	100,0%
Точность (accuracy)	98,6%	100,0%
Точность (precision)	97,4%	100,0%
TNR (Специфичность = точность предсказания 0)	97,0%	100,0%
Гипердиагностика (FPR)	3,0%	0,0%
Гиподиагностика (FNR)	0,0%	0,0%

При оценке эффективности построенной модели (таблица 6) показано, что она 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.

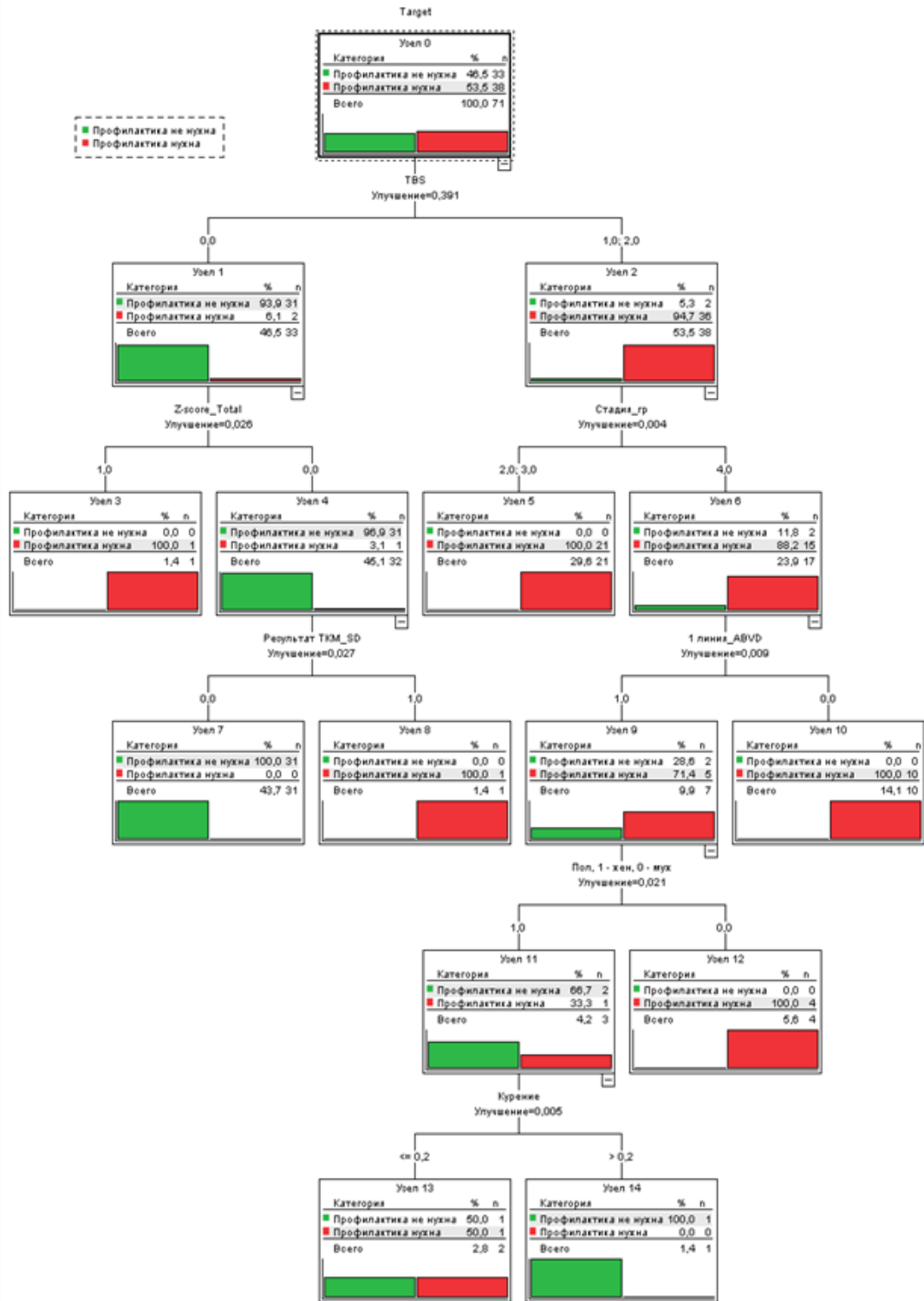


Рисунок 1 – Алгоритм профилактических мероприятий

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

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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Китаева, Ю.С.** 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.

2. **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. [**Web of Science, Scopus, PubMed**].

3. **Китаева, Ю.С.** 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.

4. **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.

5. **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.

6. **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.

7. **Китаева, Ю.С.** Аутотрансплантации 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.

8. **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. [**Web of Science, Scopus, PubMed**].

9. **Китаева, Ю.С.** Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией / Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий // **Архивъ внутренней медицины.** – 2023. – Т.13, № 1. – С. 36 – 45. [**Web of Science, Scopus, PubMed**].

10. **Патент** о государственной регистрации базы данных – «База данных клинических исследований факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина» RU 2022622359 от 27.09.2022 г./ правообладатель **Китаева Ю.С.**, соавтор Праскурничий Е.А.

11. **Патент** о государственной регистрации базы данных – «Параметры алгоритма оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после патогенетической терапии» RU2022621666 от 08.07.2022 г./ правообладатель **Китаева Ю.С.**, соавтор Праскурничий Е.А.

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