

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ –
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ
А.И. БУРНАЗЯНА» ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО
АГЕНТСТВА РОССИИ

На правах рукописи

Бадыкова Ксения Михайловна

**Верификация риска снижения минеральной плотности костной ткани
у пациентов с лимфомой Ходжкина после 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 – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Остеопороз: клинико-эпидемиологические особенности.....	18
1.2. Остеопороз у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина.....	20
1.2.1. Общепопуляционные факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина.....	23
1.2.2 Специфические факторы риска развития остеопении и остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина.....	39
1.3. Профилактика остеопороза у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц	48
2.2. Методы исследования.....	59
2.2.1. Общеклинические методы	60
2.2.2. Изучение факторов риска развития низкоэнергетических переломов при анализе данных, полученных в результате анкетирования.....	63
2.2.3. Изучение состояния минеральной плотности костной ткани посредством денситометрии.....	64
2.2.4. Методы статистической обработки полученных результатов.....	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	70
3.1. Распространенность факторов риска развития остеопоротических переломов, выявленных по данным анкетирования, у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоетических стволовых клеток дополнительно к стандартной полихимиотерапии, и группы контроля.....	70
3.1.1. Результаты оценки факторов риска развития остеопоротических переломов посредством анкетирования у пациентов с лимфомой	

Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопозитических стволовых клеток и группы контроля	71
3.1.2. Результаты оценки факторов риска развития остеопоротических переломов посредством анкетирования у женщин с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопозитических стволовых клеток, и группы контроля	78
3.1.3. Результаты оценки факторов риска развития остеопоротических переломов посредством анкетирования у мужчин с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопозитических стволовых клеток, и группы контроля	82
3.2. Показатели денситометрической оценки минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопозитических стволовых клеток дополнительно к полихимиотерапии, и группы контроля.....	86
3.2.1. Результаты денситометрической оценки параметров костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопозитических стволовых клеток, и группы контроля.....	87
3.2.2. Результаты денситометрической оценки параметров костной ткани у женщин с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопозитических стволовых клеток, и группы контроля.....	95
3.2.3. Результаты денситометрической оценки факторов риска развития osteoporotic процесса у мужчин с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопозитических стволовых клеток, и группы контроля.....	103
3.3. Результаты применения математических моделей прогноза необходимости проведения профилактических мероприятий osteoporotic процесса у пациентов, получивших аутологичную трансплантацию гемопозитических стволовых клеток в дополнение к полихимиотерапии, и группы контроля.....	107

3.3.1. Математическая модель прогноза необходимости профилактики остеопоротического процесса на основании анкетирования у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток дополнительно к полихимиотерапии	107
3.3.2. Математическая модель прогноза необходимости профилактики остеопоротического процесса на основании денситометрических показателей у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток дополнительно к полихимиотерапии.....	111
3.4. Клинические случаи.....	114
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
ВЫВОДЫ	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146
ПРИЛОЖЕНИЕ А	172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественное новообразование, происходящее из клеток лимфоретикулярной системы, представляющее собой локальную или распространенную пролиферацию малигнизированных В-клеток [31, 122]. На фоне всех злокачественных опухолей рассматриваемая нозология встречается в 0,5% случаев, а в общей популяции – с частотой 2,2 на 100 тысяч в год [31, 122]. Возрастной охват ЛХ широк, однако заболеваемость демонстрирует бимодальную динамику: первый максимум – в возрасте 16–35 лет, второй – после 60 лет. Это свидетельствует о том, что ЛХ чаще всего выявляется у молодых представителей трудоспособного контингента [31, 122].

Применение инновационных методов патогенетической терапии, включающих обширный выбор режимов полихимиотерапии (ПХТ) с применением цитостатических, иммунологических и гормональных препаратов, позволяет значительно увеличить количество ремиссий. Однако у пациентов с ЛХ с рефрактерно-рецидивирующим течением в ходе достижения ответа на терапию одним из основных направлений является проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Следовательно, благодаря новым подходам в патогенетической терапии ЛХ 5-летняя общая выживаемость у данной категории пациентов достигает 90%, что делает вопросы профилактики осложнений чрезвычайно важными [25, 33, 51, 119].

Актуальной проблемой для современной онкогематологии является снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), обусловленное применяемыми подходами патогенетического лечения, такими как цитостатическая, иммунологическая и лучевая терапия, оказывающие негативное воздействие на костный метаболизм [38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 188]. При этом у пациентов молодого возраста с ЛХ происходит снижение костной массы, что, в

свою очередь, ассоциируется с повышенным риском развития остеопоротического процесса и ухудшением качества жизни [33, 115, 145, 188].

Остеопороз – это обменное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся потерей минеральной плотности и снижением физической прочности кости [120]. По данным литературы, проблема остеопороза у молодых пациентов с ЛХ является весьма актуальной в гематологии [14, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 188]. Лица с данным заболеванием имеют снижение МПК и, как следствие, повышение риска развития переломов при минимальном механическом воздействии [4, 5, 6, 14, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 188].

Как известно, патогенез остеопороза у лиц с ЛХ является многофакторным и обусловлен, во-первых, влиянием цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, интерлейкин-6), выделяющихся опухолевыми клетками, на костную ткань, вызывающих стимуляцию активности остеокластов, способствующих повышению активности процессов остеорезорбции [26, 39, 48, 53, 119]. Во-вторых, противоопухолевое лечение оказывает влияние на остеобласты, подавляя их активность и снижая активность процессов формирования кости [145, 188]. В-третьих, проведение аутоТГСК у пациентов с рефрактерно-рецидивирующим течением ЛХ индуцирует более серьезное повреждение костной ткани, обусловленное высокой суммарной токсичностью проводимого патогенетического лечения, включающего, в том числе, ранее проведенные схемы ПХТ [42, 43, 188].

Оценка факторов риска уменьшения МПК у пациентов с ЛХ, получавших стандартное патогенетическое лечение, позволяет выявлять наличие универсальных прогностических маркеров остеопороза, характерных для общей популяции (неспецифических), таких как пол, возраст, динамика индекса массы тела (ИМТ), наличие семейного анамнеза, привычные формы интоксикаций, уровень физической активности и особенности питания [3, 4, 6, 38, 42, 44, 45].

По данным литературных источников установлено, что снижение МПК у пациентов с ЛХ после противоопухолевого лечения обусловлено рядом специфических причин – включая остеотропное влияние самой опухоли,

отрицательное действие цитостатиков и глюкокортикостероидов (ГКС), а также побочные эффекты сопутствующей фармакотерапии, включая ингибиторы протонной помпы (ИПП) и психотропные препараты [3-6, 42-45].

К сожалению, остаются неясными возможности ранних диагностических и коррекционных мероприятий нарушений МПК у пациентов молодого возраста с ЛХ после патогенетического лечения. При этом влияние воспалительных цитокинов и клеток самой опухоли, цитостатических препаратов и ГКС, длительная иммобилизация, нарушение нутритивного статуса у лиц с ЛХ являются важными факторами риска развития остеопоротического процесса [3, 4, 14, 44].

Таким образом, весьма актуальной задачей является идентификация факторов риска снижения МПК и разработка персонализированных стратегий для раннего выявления и профилактики остеопороза у молодых пациентов с ЛХ, которым после завершения стандартного курса патогенетического лечения была выполнена аутоТГСК.

Степень разработанности темы исследования

В настоящий момент опубликовано небольшое количество исследований, посвященных развитию остеопении и остеопороза у молодых пациентов с ЛХ после проведения патогенетического лечения, включая аутоТГСК, что обусловлено дефицитом данных в отношении комплексной оценки состояния костного метаболизма у данной категории пациентов. При этом количество работ, посвященных изучению факторов риска остеопороза у пациентов с данной нозологией, остается недостаточным для формирования доказательных рекомендаций [4-6, 41-46].

Согласно немногочисленным исследованиям, у молодых пациентов с ЛХ после патогенетического лечения наблюдается повышенный риск снижения МПК и развития низкоэнергетических переломов [4, 5, 6, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 188]. Так, Китаева Ю.С. с коллегами построили многофакторную прогностическую

модель риска остеопороза у больных ЛХ, включив в анализ денситометрические данные, особенности терапии, пол и курение [38, 41, 42, 43, 44, 45, 46]. Однако в доступной литературе практически отсутствуют данные о раздельном анализе специфических и неспецифических факторов риска у данной когорты пациентов, а гендерные аспекты их распространенности остаются малоизученными. Недостаточно сведений и о характере деминерализации в различных отделах костной системы, равно как и о возможной связи степени снижения МПК со стадией онкогематологического заболевания.

Несмотря на существующее разнообразие прогнозных методик, проблемы, связанные с увеличением частоты остеопороза у молодых пациентов с ЛХ, по-прежнему не решены, а задача оценки риска низкоэнергетических переломов у данной группы требует дальнейшего изучения и внедрения инновационных методик решения.

Из вышеизложенного вытекает, что совершенствование стратегий ранней диагностики предикторов остеопороза у молодых пациентов с ЛХ после достижения ремиссии гемобластоза является важной клинической задачей.

Цель исследования

Определение патогенетической роли факторов риска развития остеопороза, верифицированных у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина после проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту верифицированных специфических (связанных с патогенетической терапией) и неспецифических (популяционных) факторов риска остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

2. Определить факторы риска остеопороза, имеющие гендерные особенности распространенности среди пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

3. Оценить степень выраженности процесса деминерализации в разных отделах костной системы, верифицированного у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

4. Изучить соотношение степени снижения минеральной плотности костной ткани разных областей исследования в зависимости от стадии заболевания у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина, получивших патогенетическую терапию.

5. Разработать на основе методов математического моделирования алгоритм принятия решения о необходимости профилактики остеопороза с учетом степени риска его развития после проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина.

Научная новизна

В рамках диссертационной работы впервые в российской выборке лиц молодого возраста с ЛХ, наряду с факторами патогенетической терапии, верифицированы наиболее значимые факторы риска остеопороза, как специфические, так и общепопуляционные. В частности, низкий уровень физической активности в группе лиц с ЛХ регистрировался чаще (29%), чем в группе контроля (3%).

В дополнение к факторам риска, не имеющим гендерных особенностей в распространении среди пациентов с ЛХ, выделены предикторы, преобладающие в женской и мужской группах: у женщин при данном заболевании в 76% случаев имела место аменорея, а среди мужчин число курильщиков было больше, чем в контрольной группе (70% против 41%, $p < 0,05$).

В популяции пациентов с ЛХ, получивших цитостатическую терапию и аутоТГСК, также впервые продемонстрирована неравномерность степени утраты массы костной ткани в различных отделах скелета на основании денситометрической оценки состояния костей. Определены наиболее ценные области DXA-сканирования в рамках диагностики остеопении/остеопороза. В большей степени снижение минеральной плотности наблюдается в области шейки бедра, его проксимального отдела и составляет 0.82 [0.54;1.12] и 0.87 [0.62;1.07] г/см³ соответственно. В этих же областях снижение МПК регистрируется с большей частотой (в 86% и 81% случаев соответственно). В поясничном отделе позвоночника, напротив, данный показатель составляет 1.01 [0.66;1.18] г/см³, а частота случаев его снижения – 50%.

В то же время проведена оценка межстадийных различий МПК у пациентов молодого возраста с ЛХ после проведения аутоТГСК. Более выраженное снижение МПК у пациентов с распространенными стадиями заболевания удалось выявить лишь на уровне поясничного отдела позвоночника, отличающегося сравнительно меньшей степенью деминерализации.

В ходе работы были разработаны новые подходы математического моделирования, созданные на основании машинного обучения, представляющие собой алгоритмы принятия решений касательно необходимости ранней диагностики и начала профилактических мероприятий остеопоротического процесса у категории пациентов молодого возраста с ЛХ после патогенетического лечения. Разработанные модели прогнозирования могут использоваться для определения необходимости профилактических вмешательств при риске снижения МПК у пациентов с ЛХ, перенесших химиотерапию и аутоТГСК. Их применение возможно как на основе анамнеза (в условиях недостаточного инструментального оснащения), так и с интеграцией данных денситометрии. По результатам оценки работы на тестовой выборке математическая модель обладает хорошими параметрами точности (71.4%), чувствительности (75.0%), а также удовлетворительной специфичностью (66.7%) при использовании ее с учетом данных денситометрического исследования. В случаях недоступности

денситометрических данных значения точности при использовании данной модели составляют 71.4%, чувствительности – 75.0%, специфичности – 66.7%.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования продиктована необходимостью подтверждения клинико-гематологических факторов, увеличивающих вероятность возникновения остеопороза у молодых пациентов, завершивших патогенетическую терапию ЛХ, включая аутоТГСК. Полученные в ходе исследования данные позволили углубить знания и представления о роли общепопуляционных и специфических факторов риска потери МПК у данной когорты пациентов. Верифицирован факт влияния на состояние костной ткани цитостатических препаратов, ГКС, препаратов сопроводительной терапии у пациентов с ЛХ, получивших ПХТ и аутоТГСК. Определена градация факторов риска остеопороза с учетом проводимого патогенетического лечения, что способствует повышению качества диагностики снижения МПК.

Были определены наиболее значимые для диагностики остеопороза области денситометрического измерения посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) у категории пациентов молодого возраста с ЛХ, завершивших патогенетическое лечение.

Практическая значимость научной работы продиктована объективными данными о наиболее релевантных факторах снижения МПК, что позволило определить ранние маркеры нарушения костной микроархитектоники у лиц молодого возраста с ЛХ, прошедших комбинированное лечение, включавшее стандартную цитостатическую терапию и аутоТГСК. Интеграция полученной информации в клиническую практику врачей-терапевтов, ревматологов и гематологов может способствовать более эффективному прогнозированию и профилактике нарушений МПК и их последствий.

На основании данных диссертационного исследования разработаны инновационные прогностические модели, предназначенные для верификации

показаний к профилактике остеопороза у пациентов с ЛХ после осуществления патогенетического лечения, в том числе аутоТГСК. Для построения моделей использовались результаты комплексного обследования пациентов, включающего стандартизированные анкеты и количественную оценку МПК методом денситометрии.

Две взаимодополняющие математические модели, разработанные на основе денситометрических показателей и в условиях недоступности оценки последних, были интегрированы в клиническую практику. Данные модели позволят оптимизировать отбор пациентов для ранней диагностики и профилактики, принимать обоснованные решения при ограниченной диагностической базе, персонифицировать подход к ведению данной категории пациентов.

Полученные в ходе исследовательской работы результаты продемонстрировали наличие большой распространенности остеопении и остеопороза у лиц с ЛХ после патогенетической терапии, получивших дополнительно аутоТГСК, что подчеркивает важность внедрения программ обеспечения ранних диагностических и профилактических мероприятий снижения МПК у данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

В процессе работы была использована общенаучная методология, основанная на системном анализе и включающая формально-логические, общенаучные и специальные методы исследования. Начальный этап диссертационной работы представлен анализом доступных к изучению опубликованных научных изысканий, изучающих вопросы костного ремоделирования и распространенность факторов риска потери МПК у пациентов с ЛХ. При этом анализу было подвергнуто 209 источников, из них отечественных – 117, зарубежных – 92.

Далее производился отбор пациентов и их обследование с целью формирования пула исследовательских материалов. Согласно критериям

включения и исключения была сформирована исследуемая группа численностью 63 человека. Участники исследования имели достоверный диагноз ЛХ, получили патогенетическую химиотерапию и аутоТГСК. Группу сравнения составили 30 здоровых человек. Процедура обследования пациентов включила в себя физикальное (общий осмотр, оценка антропометрических показателей), лабораторное (общий, биохимический анализ периферической крови) обследование, а также оценку состояния костной ткани посредством ДХА-сканирования. Производился анализ анамнестических данных пациентов: стадия и вариант заболевания, наличие симптомов интоксикации в дебюте, проведенные курсы ПХТ и их количество, ответ на проводимую терапию, а также наличие в личном и семейном анамнезе факторов риска снижения МПК.

Третий этап диссертационного исследования включил комплексный анализ полученных результатов посредством статистических методов обработки данных, оценку денситометрических показателей в исследуемой группе. На основании собранной информации были сформированы две математические модели прогноза необходимости проведения профилактических мероприятий, которые могут быть использованы как в условиях наличия, так и отсутствия возможности денситометрической оценки состояния костной ткани у пациентов с ЛХ, после завершения лечения по стандартным схемам химиотерапии с последующим проведением аутоТГСК.

Положения, выносимые на защиту

1. Лица молодого возраста с лимфомой Ходжкина имеют повышенный риск снижения минеральной плотности костной ткани, ассоциирующийся с применением специфической патогенетической (включая цитостатические, глюкокортикостероидные препараты) и сопроводительной (в частности, прием ингибиторов протонной помпы) терапии, низким уровнем физической активности, а также указанием на переломы костей любой локализации, имевшие место в анамнезе, аменореей – у женщин и курением – у мужчин.

2. Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших стандартную полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, носит неравномерный характер: в большей степени выражено и чаще регистрируется в области шейки бедренной кости и проксимального отдела бедра в сравнении с поясничным отделом позвоночника.

3. Степень деминерализации поясничного отдела позвоночника более выражена у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, а в областях более выраженного снижения минеральной плотности костной ткани (шейка бедра и его проксимальный отдел) межстадийные различия данного параметра не выявлены.

4. Необходимость проведения профилактических мероприятий снижения минеральной плотности костной ткани у лиц молодого возраста с лимфомой Ходжкина возможно определить с помощью математической модели, основанной на количественной оценке выявленных факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани, а также степени их предиктивной значимости в отношении вероятности развития остеопороза.

Степень достоверности и апробация диссертации

Научная обоснованность и достоверность результатов определяется пристальным вниманием к выбору первичной литературы, применением высокоточных статистических подходов с использованием современных технологий обработки информации, логичностью суждений и выводов. Все практические рекомендации имеют прочную научно-доказательную основу и непосредственно обусловлены результатами проведенного исследования.

Материалы исследования получили широкое обсуждение в научном сообществе на различных авторитетных площадках как российского, так и международного уровня. Материалы исследования были представлены в виде устных и постерных докладов на Международном научно-практическом форуме

молодых ученых и специалистов «Ильинские чтения» (Москва, 2022 и 2023 гг.), V Научно-практической конференции с международным участием «Научный Авангард» (Москва, 2023 г.), а также на 18-м и 19-м Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2023 и 2024 гг.).

Особое значение имело представление результатов исследования по теме «Верификация факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина» на XVII Всероссийской ежегодной научно-практической конференции с международным участием в г. Казань (октябрь 2024 г.) и 19-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, ноябрь 2024 г.).

Результаты исследования нашли отражение в серии публикаций в рецензируемых научных изданиях, включая статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных. Научная новизна и практическая значимость работы подтверждены тремя свидетельствами о государственной регистрации баз данных, а также успешным внедрением разработанных прогностических моделей в клиническую практику ведущих медицинских учреждений.

Основные положения и результаты исследования были апробированы 26 сентября 2025 года на совместном заседании кафедр терапии, восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, а также 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».

Личный вклад автора

Автором был выстроен и реализован весь цикл научного поиска – начиная с обоснования актуальности и формулирования цели, разработки методологии и плана, и заканчивая практическим применением результатов. Персональный вклад автора включал проведение систематического анализа научной литературы, создание оригинальной базы данных, непосредственное участие в сборе

клинического материала, проведение статистической обработки с применением современных подходов и интерпретацию результатов анализа.

Ключевым результатом работы можно считать разработку двух уникальных моделей прогноза, позволяющих определить потребность в профилактике остеопороза у пациентов с ЛХ после ПХТ и аутоТГСК. Автором также проведен сравнительный анализ полученных данных с современными научными публикациями, подготовлены практические рекомендации для клинического применения.

Все научные публикации и доклады на российских и международных конференциях были подготовлены автором лично. Полный текст диссертационного исследования, включая формулировку заключений и прикладных рекомендаций, подготовлен автором самостоятельно.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. «Внутренние болезни» (области исследования 3, 4 и 5).

Публикации

По материалам диссертационного исследования автором опубликовано 11 научных работ, включая 6 статей в рецензируемых научных журналах из перечня ВАК при Минобрнауки России (из них 3 – в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных) и 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Научная новизна и практическая значимость работы подтверждены 3 свидетельствами о государственной регистрации баз данных.

Внедрение результатов исследования

Разработанные в ходе исследования прогностические модели и методические рекомендации внедрены в клиническую практику отделения гематологии ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (г. Екатеринбург).

Структура и объем диссертации

Работа структурирована по общепринятому научному формату и включает введение, литературный обзор, описание материалов и методов, изложение и обсуждение собственных результатов, выводы, практические рекомендации, перечень условных обозначений и библиографический список. Объем диссертационного исследования составляет 176 страниц машинописного текста на русском языке. Эмпирическая база представлена 25 таблицами и 27 рисунками. Библиография охватывает 209 источников, из них 117 – российские, 92 – иностранные.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Остеопороз представляет собой патологию, характеризующуюся нарушением метаболических процессов в костной ткани и изменением ее структуры на микроуровне, что соотносится с уменьшением механической прочности кости [110]. Формирование остеопороза сопряжено с влиянием комплекса взаимосвязанных факторов, в котором определяющее значение принадлежит наследственной предрасположенности, возрасту, особенностям образа жизни, эндокринному статусу и степени коморбидности [6, 110].

1.1. Остеопороз: клинико-эпидемиологические особенности

Остеопороз выступает в качестве системного заболевания, в рамках которого могут возникать нарушения внутрикостных метаболических процессов. Его ключевыми особенностями являются снижение костной массы, нарушение механизмов костного ремоделирования и изменение структуры микроархитектоники кости. Данные изменения приводят к уменьшению механической прочности костной ткани и значительному увеличению риска возникновения переломов при минимальном воздействии [87, 110]. В настоящий момент данную нозологию называют скрытой эпидемией XXI века, и с каждым годом уровень заболеваемости становится все выше [87]. Являясь медленно прогрессирующим заболеванием, остеопороз зачастую выявляется случайно – при обращении пациента за медицинской помощью в связи с переломом, произошедшим при незначительной нагрузке [35].

Прочность кости определяется не только степенью ее минерализации, но и такими параметрами, как структурная целостность и качество костной ткани, которое обусловлено микроархитектурой, особенностями метаболизма, скоплением микротравм и уровнем минерализации [62]. При этом прочность кости является отражением баланса двух разнонаправленных процессов:

формирования и разрушения костной ткани (остеосинтеза и остеорезорбции соответственно), протекающих непрерывно [120].

Процессы моделирования и ремоделирования обуславливают постоянную реструктуризацию костной ткани [35, 85]. Моделирование определяет пространственную координацию процессов остеорезорбции и костеобразования, параллельно происходящих в разных участках кости [85, 152], а также обеспечивает развитие и организацию микроархитектоники костной ткани как в периоде роста, так и при регенерации после повреждения [85, 108]. Процесс ремоделирования представляет собой цикл, включающий резорбцию поврежденных или устаревших участков кости и их замещение свежей, вновь сформированной костной тканью [1].

Современные представления указывают на многокомпонентность регуляции структурно-функционального состояния костного матрикса, в которую вовлечены кальций-фосфорный обмен, гормональная регуляция со стороны паращитовидных и щитовидной желез, витамин D, кальцитонин, половые стероиды, а также внутриклеточные метаболические и сигнальные механизмы. Особое значение в патогенезе нарушений костного метаболизма имеют канонический Wnt/ β -катениновый сигнальный путь, контролирующий процессы остеобластогенеза, и система RANKL/RANK/OPG, регулирующая дифференцировку и активность остеокластов [110]. Изменение костной микроархитектоники с параллельной потерей костной массы вызвано нарушениями в экспрессии молекулярных регуляторов вышеописанных процессов под влиянием негативных факторов. Это, в свою очередь, существенно уменьшает механическую прочность кости и повышает вероятность развития патологических переломов [120].

Традиционно остеопороз считается болезнью пожилых людей, а старение населения ведет к значительному увеличению количества остеопоротических переломов [12]. Помимо всего прочего, рост заболеваемости данной нозологией обусловлен и увеличением продолжительности жизни во всем мире [27]. Согласно результатам некоторых эпидемиологических исследований, в России у

каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины старше 50 лет выявляется остеопороз. При этом у 40% лиц обоего пола обнаруживаются признаки остеопении [12]. При сохранении нынешних темпов роста продолжительности жизни населения и прироста количества пожилых людей к 2050 году частота остеопоротических переломов предположительно увеличится в 2,4 раза [163].

В связи с этим большинство научных источников традиционно фокусируются на проблеме остеопороза у пожилых людей, особенно среди женщин в постменопаузальном периоде. Несмотря на это, в последние годы отмечается тревожная динамика «омоложения» остеопороза: число случаев снижения МПК среди молодых людей, а также лиц детского и юношеского возраста увеличивается [15, 89]. У детей и подростков в России признаки остеопении или остеопороза, согласно данным, полученным некоторыми исследователями, обнаруживаются вплоть до 43% случаев [107]. Тем не менее, проблема остеопороза у лиц молодого возраста, на сегодняшний день, изучена недостаточно, что подчеркивает актуальность изучения причин и механизмов снижения МПК у молодого населения, формируя одну из ключевых задач современной науки.

1.2. Остеопороз у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина

Как правило, развитие остеопороза у молодых людей имеет вторичный характер и обусловлено воздействием широкого спектра предрасполагающих факторов [110]. Их можно классифицировать различным образом: например, модифицируемые и немодифицируемые, специфические и общепопуляционные.

К наиболее широко известным предикторам потери МПК у лиц различных возрастных групп относятся возраст 65 лет и старше, женский пол, низкая масса тела, наличие предшествующих переломов, семейный анамнез остеопороза, дефицит половых гормонов как у мужчин, так и у женщин. Факторами, поддающимися коррекции, выступают низкий уровень физической активности и

длительная иммобилизация, наличие вредных привычек, дефицит кальция в рационе. Также значимым предиктором развития остеопоротического процесса, согласно современным представлениям, является системный прием ГКС длительностью более 3 месяцев [110].

Помимо прочего, процессы костного метаболизма могут быть нарушены вследствие течения патологических процессов: хронических заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной и других систем, а также злокачественных новообразований, в том числе поражающих лимфоидную ткань.

ЛХ способствуют формированию дисбаланса активности клеточных элементов костной ткани посредством комплексного влияния на все обменные процессы и организм человека в целом.

Развитие патологии со стороны костной системы у пациентов с ЛХ после окончания программной ПХТ, а именно выраженной потери МПК до степени остеопороза и возникновения патологических травматических осложнений, на сегодняшний день является довольно актуальной проблемой. Несмотря на потенциальную клиническую важность нарушений костного ремоделирования у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, эта проблема остается слабо освещенной в научной литературе [4,-6, 41-46, 188].

ЛХ является сравнительно распространенным онкологическим заболеванием. Согласно последним статистическим данным, заболеваемость ЛХ в Российской Федерации составляет 1,90 случая на 100 тысяч населения в год (выявлено 2927 новых случаев), смертность – 0,28 на 100 тысяч (632 летальных исхода) [31]. В структуре онкологической заболеваемости ЛХ занимает 9–10 место среди всех злокачественных новообразований, что подчеркивает его значимость в системе здравоохранения [23].

ЛХ может развиваться в любом возрасте, однако характеризуется бимодальным распределением по возрастным группам: первый пик заболеваемости приходится на молодой возраст – 16–35 лет (наиболее часто – 30–34 года), второй – на лиц старше 50–60 лет [31].

Что касается гендерных различий, ранее отмечалось преобладание заболеваемости среди мужчин. Вместе с тем современные эпидемиологические данные демонстрируют незначительное превышение показателей заболеваемости у женщин по сравнению с мужчинами – 1,94 и 1,89 случая на 100 тысяч населения в год соответственно [31]. При этом прослеживается возрастная динамика: среди молодых пациентов (16–35 лет) преобладает женский пол, тогда как в более старших возрастных группах (старше 50–60 лет) – мужской [25, 31].

На современном этапе онкогематология относится к числу наиболее динамично развивающихся разделов клинической медицины, демонстрируя значительный прогресс в диагностике, лечении и понимании патогенеза заболеваний. За последние годы разработана широкая палитра схем этиопатогенетической терапии гемобластозов, в особенности - ЛХ. В настоящее время при использовании современных протоколов химиотерапии в сочетании с высокодозной ХТ и аутоТГСК удается достичь полной реконвалесценции более чем у 90% пациентов с ранними стадиями ЛХ [187]. Даже при обширном опухолевом поражении и далеко зашедших стадиях заболевания пятилетняя выживаемость пациентов с ЛХ достигает 50–60% [149], что отражает высокую чувствительность лимфомы к химио- и лучевой терапии и выделяет ЛХ среди других онкологических заболеваний.

Несмотря на высокую чувствительность ЛХ к терапии, рецидив заболевания в первое десятилетие после окончания лечения регистрируется у 15–30% пациентов, причем подавляющее число этих больных умирают от рецидива опухолевого процесса или токсических осложнений интенсивной химиотерапии [51]. Среди таких последствий можно выделить осложнения со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной системы, развитие вторых опухолей [33], а также поражение костно-суставного аппарата, развивающееся на фоне нарушений минерального метаболизма, вызванных комплексным воздействием внешних и внутренних факторов.

Как отмечалось выше, остеопороз у представителей молодого возраста, как правило, возникает как результат влияния специфических и неспецифических

факторов риска, патологических состояний или медикаментозной терапии, то есть имеет установленные предикторы [111]. Пациенты молодого возраста с диагнозом ЛХ составляют уникальную группу, крайне редко фигурирующую в подобных исследованиях. На основании немногочисленных данных литературы для пациентов с ЛХ можно выделить две категории факторов риска развития остеопоротического процесса – неспецифические (общепопуляционные) и специфические. Неспецифические факторы с различной частотой имеют место в общей популяции лиц, не имеющих в анамнезе ЛХ или других онкологических заболеваний. Среди таких факторов: возраст, пол, отклонения ИМТ, наличие хронических заболеваний, уже свершившиеся в анамнезе переломы у самих пациентов и их близких родственников, уровень ежедневной физической активности, привычная интоксикация никотином (курение), недостаток кальция в рационе. Специфические предикторы характерны для пациентов с онкологическим заболеванием, в данном случае – с ЛХ; это непосредственное влияние самого опухолевого процесса и отдаленные эффекты после проводимой патогенетической и сопроводительной терапии [3, 4, 6, 38, 44].

1.2.1. Общепопуляционные факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина

Гендерная принадлежность

К сожалению, гендерные закономерности в развитии остеопоротического процесса среди пациентов с гемобластомами активно не изучались. Согласно результатам некоторых эпидемиологических исследований, у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины старше 50 лет в России выявляется остеопороз. В то же время, при исследовании МПК признаки остеопении обнаруживаются у 40% лиц независимо от пола [12]. По данным других исследований, у женщин снижение МПК диагностируется в 6 раз чаще, чем у мужчин [61]. Известно, что после набора пиковой величины к 35-40 годам

костная масса начинает постепенно снижаться [11]. Причем у женщин скорость потери МПК значительно выше, что продиктовано дефицитом половых гормонов в период пери- и постменопаузы [88]. Однако, несмотря на большую распространенность остеопороза среди женщин, каждый третий новый перелом переносят именно мужчины [18]. При этом для мужчин характерен вторичный остеопороз и более тяжелые последствия переломов [18, 88]. Таким образом, хоть и не в равной степени, остеопороз поражает и мужчин, и женщин, в том числе молодого возраста.

У молодых женщин с ЛХ механизмы развития остеопении весьма многообразны и имеют различное происхождение.

У женщин остеопороз развивается преимущественно в постклимактерический период, характеризующийся прогрессирующим снижением уровня эстрогенов [56]. У молодых женщин с ЛХ часто наблюдается преждевременная менопауза – постцитостатическая аменорея, обуславливающая форсирование потери МПК и повышающая вероятность развития низкоэнергетических переломов в дальнейшем [24].

Эстрогены играют ключевую роль в поддержании костной массы за счет экспрессии своих рецепторов на всех популяциях костных клеток, включая остеобласты, остеокласты и остециты [88]. Их влияние на остеокласты заключается в подавлении резорбтивной активности. При снижении уровня эстрогенов, связанном с гипофункцией яичников любой этиологии, происходит дезингибирование остеокластов и активация костных ремоделирующих единиц, что сопровождается ускоренной утратой костной ткани. Ряд исследователей предполагают, что активация остеорезорбции связана с дефицитом кальцитонина – физиологического ингибитора костной резорбции [88]. Особое значение данный механизм приобретает в условиях эстрогенной недостаточности.

Важным патогенетическим звеном является также нарушение кальциевого обмена, обусловленное эстроген-дефицитным состоянием. Угнетение почечного гидроксилирования витамина D₃ приводит к угнетению синтеза его активной формы (1,25(OH)₂D₃) и снижает интенсивность кишечной абсорбции кальция.

Кроме того, имеются данные о том, что эстрогены регулируют число рецепторов к паратгормону на поверхности остеоцитов, управляя коллагеназной активностью макрофагов и процессами резорбции костной ткани [85].

В мужской популяции остеопороз также имеет место, хотя и с меньшей распространенностью, а одной из ведущих причин при этом выступает эндокринный дисбаланс [28]. Вместе с тем, у мужчин в 4 раза чаще, чем у женщин встречается вторичный остеопороз [61].

У мужчин в патогенезе остеопороза значимую роль имеет уменьшение уровня андрогенов [139, 178]. Постепенное снижение уровня тестостерона у мужчин с возрастом протекает менее выражено, чем резкое уменьшение эстрогенов у женщин в климактерическом периоде [61]. При этом значительная часть эстрогенов (около 80%), участвующих в регуляции костного метаболизма, синтезируется экстраовариально – за счет ароматизации тестостерона в жировой, костной и другой периферической ткани [193]. Это подчеркивает, что эстрогены, независимо от пола, играют центральную роль в поддержании костной массы, а у мужчин их уровень напрямую зависит от доступности тестостерона, определяющего эффективность ароматазной конверсии [20].

Вместе с тем, с возрастом у лиц обоих полов отмечается повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что способствует уменьшению доли свободного, биологически активного тестостерона в циркулирующей крови [142]. Недостаток свободного тестостерона рассматривается как один из ключевых факторов, способствующих развитию саркопении – возрастной атрофии скелетной мускулатуры и снижению мышечной массы [141].

Таким образом, половая принадлежность, определяя гормональный профиль пациента, оказывает дифференцированное влияние на минеральный обмен, активируя процессы костного ремоделирования и способствуя развитию остеопороза в зависимости от полоспецифических паттернов, в том числе и у пациентов с ЛХ.

Индекс массы тела

Жировая ткань и адипоциты выполняют большое количество функций. Среди них присутствуют такие как механическая защита, термоизоляция, накопление энергетических ресурсов и влияние на гормональный обмен [55]. Оценить степень соответствия массы тела ростовым показателям позволяет ИМТ – параметр, характеризующий пропорциональность массы человека его антропометрическим данным [63]. Нарушение количества жировой массы – как ее недостаток, так и избыток – ассоциировано с изменениями в костном метаболизме [55, 129].

Достоверным фактором риска снижения МПК, в соответствии с классическими концепциями, является дефицит массы тела (ИМТ $<18,5$ кг/м²), что подтверждается многочисленными клиническими исследованиями [110, 199]. Однако в последние годы накоплены данные о парадоксальном протективном влиянии адипозной ткани на костный метаболизм, что требует пересмотра традиционных взглядов. С одной стороны, достаточное количество жировой ткани укрепляет кортикальную кость за счет механической нагрузки [114]. С другой – современные исследования демонстрируют, что жировая ткань может оказывать как протективное, так и повреждающее действие на костный метаболизм, что делает ее роль в остеорегуляции спорной и требующей дальнейшего изучения.

В работе Bing-Yan Xiang и соавт. (2017) проведен анализ взаимосвязи между ИМТ и частотой переломов, в ходе которого не было обнаружено достоверного повышения риска скелетных повреждений у пациентов с низким ИМТ. Полученные данные противоречат результатам ряда других исследований, что указывает на необходимость уточнения роли ИМТ в оценке остеопоротического риска [208].

Жировая ткань представляет собой активный эндокринный орган, секретирующий широкий спектр биологически активных веществ, продуцируемых адипоцитами. К ним относятся эстрогены, лептин, адипонектин,

ангиотензиноген, простагландины, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), резистин, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) и другие медиаторы [189]. Благодаря этому адипозная ткань реализует многочисленные эндокринные, паракринные и аутокринные функции, в том числе способствует стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы – гормона, обладающего костно-анаболическим действием и участвующего в регуляции минеральной плотности костной ткани [24].

Тем не менее, на сегодняшний день клиническая значимость адипокинов в контексте костного метаболизма изучена недостаточно. Имеющиеся данные об их влиянии на костную ткань носят противоречивый характер: одни адипокины (например, лептин, адипонектин) могут оказывать как протективное, так и повреждающее действие в зависимости от концентрации, метаболического статуса и локализации жировой массы. Это свидетельствует о сложности межорганной коммуникации между жировой и костной тканями и требует дальнейших исследований для уточнения патофизиологических и клинических аспектов этих взаимодействий [114]. Некоторые научные изыскания демонстрируют снижение уровней биохимических маркеров костного формирования (таких как пропептид коллагена I типа) у женщин с ожирением, что косвенно указывает на угнетение активности синтеза новых коллагеновых структур [128].

В большом количестве жировые клетки присутствуют и в костном мозге. В избыточном количестве они ингибируют остеобластогенез и стимулируют остеорезорбцию. Это обусловлено синтезом адипоцитами провоспалительных цитокинов, индуцирующих активность остеокластов [179]. Повышенное содержание жировой ткани в костном мозге связано с увеличением риска низкоэнергетических переломов. Таким образом, жировая инфильтрация костного мозга оказывает пагубное влияние на процессы ремоделирования костной ткани, способствуя потере МПК [16].

Лица, страдающие злокачественными заболеваниями, часто подвержены прогрессивной потере массы тела, вплоть до кахексии, обусловленной действием опухолевого процесса, развитием анорексии (полного отсутствия аппетита), возникающей в результате снижения потребления пищи и нарушения процессов метаболизма, что сопровождается расстройствами белково-энергетического обмена [103].

Таким образом, продолжает накапливаться информация о том, что избыток жировой ткани способствует снижению МПК. В свою очередь, влияние низкой массы тела на состояние костной ткани и степень рисков развития остеопоротических переломов у лиц обоего пола не является столь значительным. Опираясь на вышеизложенное, можно заключить, что взаимосвязь между избытком/недостатком массы тела и риском патологических переломов требует дополнительного изучения [189].

Хронические сопутствующие заболевания

Как было отмечено ранее, остеопороз является комплексным заболеванием. Множество факторов, включая соматическое и эндокринное состояние организма при наличии сопутствующих заболеваний, оказывают значительное влияние на процессы костного ремоделирования. В литературе существует множество свидетельств о повышении активности костной резорбции на фоне различных хронических заболеваний [101]. Однако некоторые данные весьма неоднозначны и требуют дальнейшего изучения показателей прочности костной ткани и риска переломов у данной категории коморбидных пациентов.

В рамках инициации потери МПК большую роль играет эндокринный профиль пациента. Наличие какого-либо гормонального дисбаланса неизбежно приведет к нарушению равновесия остеомоделирующих процессов [101]. Так, существуют данные, демонстрирующие факт того, что при сахарном диабете присутствует тенденция к потере костной массы и изменению ее

микроархитектоники. Патологическое ремоделирования костной ткани часто включают в группу хронических осложнений сахарного диабета [47, 113].

Известно, что инсулин оказывает анаболическое влияние на метаболизм костной ткани и прямое стимулирующее действие на синтез коллагена и гиалуроната [102]. Инсулин увеличивает всасывание кальция в кишечнике и включение его в костную ткань, что создает условия для дифференцировки остеобластов. Абсолютный или относительный дефицит инсулина форсирует развитие остеопении. Кроме того, у больных сахарным диабетом снижается реабсорбция магния в почках, дефицит которого может ухудшать функцию паращитовидных желез [10]. В то же время, среди предполагаемых механизмов остеопении при сахарном диабете большое значение придают диабетическим микроангиопатиям, ухудшающим кровоснабжение костей. Установлено, что у пациентов с сосудистыми осложнениями наблюдается достоверное снижение МПК в сравнении с пациентами без осложнений [102, 181].

Нарушение микроциркуляции также выражено и у лиц с диагнозом артериальная гипертензия. Оно влияет на состояние перфузии внутренних органов, в том числе костной ткани. Так, согласно результатам исследования, проведенного на крысах, существует корреляция трансформации параметров микроциркуляции в костной ткани и ремоделирования костной ткани после овариэктомии и экспериментальных переломов [81].

В то же время известно, что между артериальной гипертензией и остеопорозом имеется тесная связь, что подтверждается рядом научных наблюдений. Исследования подтверждают тесную взаимосвязь между артериальной гипертензией и остеопорозом: у 95% гипертоников выявляются факторы риска снижения МПК [57]. Установлена ассоциация низкой МПК и переломов с сердечно-сосудистой патологией [155].

Предположить, что низкий обмен костной массы, вызванный гипертонией, может быть одним из механизмов, лежащих в основе остеопороза, позволило перекрестное исследование [144]. Оно показало, что артериальная гипертензия связана с низкими уровнями 25-гидроксивитамина D и остеокальцина [144].

Кроме того, предыдущие исследования продемонстрировали, что ренин-ангиотензиновая система, приводя к усилению костной резорбции, играет значительную роль в развитии остеопороза [200]. С одной стороны, на локальный кровоток и кровоснабжение костей оказывает влияние вазоконстрикторный эффект микроциркуляторного русла. В то же время имеет место прямое влияние на синтез ангиотензина (фактора, стимулирующего пролиферацию остеокластов) что, в свою очередь, активирует остеорезорбтивные процессы [190].

Таким образом, артериальная гипертензия также является одним из существенных факторов, способствующих прогрессированию остеопении и остеопороза.

Остеопороз также часто наблюдается у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта (панкреатит, билиарная дисфункция, синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника и т.д.) [19, 121].

Потеря костной массы при патологии органов пищеварения обусловлена в большей степени синдромами мальдигестии и мальабсорбции с нарушением всасывания минеральных и органических веществ. Минеральный дефицит также может быть связан с необходимостью соблюдения такими пациентами строгой диеты, приемом препаратов, подавляющих секрецию, или оперативными вмешательствами [19, 144, 201]. Особое значение при этом имеет баланс кальция.

Неоспорима роль желудочно-кишечного тракта в поддержании кальциевого гомеостаза. Таким образом, нарушение работы и хронические заболевания любого пищеварительного органа окажут негативное влияние на метаболизм кальция, способствуя развитию гипокальциемии и, в итоге, снижению МПК.

Выраженная потеря МПК наблюдается и при хронических заболеваниях печени [2, 130, 136]. Нарушение метаболизма костной ткани является одним из осложнений далеко зашедших стадий заболеваний печени [77]. По данным некоторых исследований, роль печени в минеральном обмене обусловлена участием в процессах всасывания, распределения, депонирования и выделения минеральных веществ [77].

Таким образом, костная ткань подвергается неблагоприятному влиянию патологических состояний в органах пищеварительного тракта при участии многочисленных биохимических, метаболических и эндокринных расстройств. В связи с этим пациенты с хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта представляют группу риска развития вторичного остеопороза.

Среди эндокринных патологий, оказывающих выраженное влияние на состояние костной ткани, также выделяют нарушения функции щитовидной и паращитовидных желез.

Известно, что нарушение функции щитовидной железы приводит к дисбалансу метаболизма костной ткани. Гормоны щитовидной железы необходимы для достижения максимальной костной массы [124].

Клетки костной ткани экспрессируют рецепторы гормонов щитовидной железы, что означает прямое влияние щитовидной железы на кость [202]. Одни рецепторы регулируют хондрогенез и минерализацию костей, другие активируют пролиферацию, дифференцировку и апоптоз остеобластов [124, 206]. Дефицит или дисфункция этих рецепторов может приводить к задержке роста, замедлению костного старения, нарушению минерализации кости и снижению МПК [124, 146].

Рецепторы к тиреотропному гормону также расположены на остеобластах и остеокластах. Тиреотропный гормон напрямую действует на костную ткань, что приводит к активации ремоделирования кости и остеопорозу [205].

У взрослых явный гипертиреоз приводит к ускорению резорбции костной ткани и потере минеральной плотности на 10-20%, в основном в кортикальной кости, что, в свою очередь, увеличивает вероятность возникновения переломов [198]. В противоположность этому, гипотиреоз вызывает общее замедление метаболических процессов в организме [180].

Подводя итог, можно подчеркнуть, что при тиреотоксикозе наблюдается интенсификация резорбционных процессов в костной ткани, а при гипотиреозе – замедление костного метаболизма с нарушением ремоделирования костей [67].

В свою очередь, гиперфункция паращитовидных желез также оказывает влияние на костный метаболизм. Поражение костей скелета является одним из ведущих проявлений гиперпаратиреоза. Избыток паратгормона активирует витамин D в почках, что ведет к повышению активности остеокластов и, как следствие, стимуляции процессов костного ремоделирования. Таким образом, при гиперпаратиреозе постоянный высокий уровень паратгормона ведет к стимуляции остеокластогенеза и активации остеокластов, что влечет за собой уменьшение костной массы и увеличивает риск переломов [83].

Особое место среди заболеваний, способных явиться причиной вторичного остеопороза, занимает ревматоидный артрит. Активация иммунных процессов, гиперпродукция провоспалительных и дефицит противовоспалительных цитокинов, а также дисбаланс в регуляторной системе RANKL/RANK/OPG активируют остеокластогенез и обуславливают потерю МПК у лиц с аутоиммунными заболеваниями [115].

Известно, что потеря МПК и увеличение продукции биохимических маркеров костной резорбции соотносится со степенью активности ревматоидного артрита [76]. При этом отмечается связь снижения МПК с длительностью болезни, активностью процесса и проводимой терапией.

Кроме того, особое значение в рамках патогенеза остеопоротического процесса у пациентов с ревматоидным артритом имеет терапия ГКС, которая, как известно, оказывает значительное влияние на костную микроархитектонику [137].

Таким образом, развитие остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом обусловлено различными факторами, и на сегодняшний день до конца не установлено, какой из факторов является ведущим.

Итак, согласно существующим данным, разного рода хронические патологии оказывают значимое влияние на костную ткань. Нарушение работы сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунологической системы активируют процессы костного ремоделирования и способствуют развитию остеопении и остеопороза посредством различных механизмов, вплоть до возникновения низкоэнергетических переломов. Однако ЛХ, как известно, подвержены люди

молодого возраста (до 35 лет), не имеющие, как правило, на момент установки диагноза тяжелой соматической патологии, что позволяет переместить данный фактор риска потери МПК по значимости на второй план.

Семейный анамнез остеопороза и предшествующие переломы

Как отмечалось выше, остеопороз является полиэтиологическим заболеванием, и одним из факторов его патогенеза выступает наследственная детерминация.

Некоторые исследователи в своих работах демонстрируют высокую роль генетического фактора изменчивости МПК – около 80% популяции [147]. Генетически детерминируемыми предикторами патологических переломов в значительной степени выступают геометрия кости и костный обмен [17].

Генетическая предрасположенность играет ключевую роль в формировании пиковой костной массы, что наиболее полно доказано в исследованиях с использованием близнецового метода. Меньшая вариабельность показателей костной массы у монозиготных по сравнению с дизиготными близнецами подтверждает высокую степень наследуемости этого параметра [52]. Помимо этого, установлено, что лица с семейным анамнезом остеопороза характеризуются более низкими значениями МПК [65]. Гендерные и расовые особенности распространенности и клинических проявлений [148], а также семейная склонность к повторным переломам и высокий уровень конкордантности патологии у однояйцевых близнецов [140] в совокупности свидетельствуют о наследственной предрасположенности к остеопорозу.

Опираясь на вышеизложенное, можно заключить, что воздействие генетических факторов на костную массу и формирование остеопороза исключительно велико. Наследственный компонент при этом стал объектом максимального интереса в рамках масштабных научных исследований: к настоящему времени выявлено несколько генов, которые потенциально обуславливают склонность к остеопорозу [8].

Как фактор риска развития посттравматической остеопении и последующих переломов, особую роль имеют предшествующие травматические повреждения опорно-двигательной системы [86]. Лица, имеющие переломы в анамнезе, входят в группу повышенного риска по остеопорозу [29].

У лиц с уже свершившимися переломами любой локализации риск последующего перелома возрастает в 2,2 раза [168]. При этом имеют значение количество и локализация переломов. Так, предшествующие переломы позвонков повышают риск последующих переломов в 4 раза, а пациенты с множественными переломами имеют 85% риск повторного перелома в течение года [168].

Развитие повторных низкоэнергетических переломов у пациентов с остеопорозом объясняется тем, что факторы риска потери МПК продолжают действовать на костную ткань, а свершившиеся переломы не полностью обратимы из-за снижения костной массы [114].

При оценке риска низкоэнергетических переломов следует подчеркнуть важность предшествующих переломов в области бедра, позвоночника, предплечья и плечевой кости [168].

Таким образом, личный и семейный анамнез низкоэнергетических переломов различных локализаций имеет значимую роль в отношении потери МПК, остеопороза и развития последующих переломов у лиц вне зависимости от наличия злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

Снижение уровня физической активности

Значимым фактором уменьшения костной массы выступает гипокинезия и длительное ограничение подвижности. При состоянии обездвиженности скорость деминерализации превышает аналогичные параметры, спровоцированные иными факторами, в 5–20 раз [99]. Указанный фактор достоверно является ключевой причиной выраженной и стремительной потери минеральных компонентов костной структуры.

Потеря костной массы при гиподинамии в первую очередь обусловлена дефицитом механической стимуляции, приводящим к нарушению баланса между образованием и резорбцией костной ткани. Ключевым механизмом является локальное подавление остеобластогенеза на ранних этапах дифференцировки клеток-предшественников в преостеобласты. Одновременно наблюдается увеличение остеорезорбции – как абсолютное, так и относительное – что усугубляет негативные изменения в костной массе [70, 99]. В противовес этому, дозированная механическая нагрузка оказывает протективное действие: она стимулирует синтез костной ткани, особенно в зонах прикрепления мышечных волокон, где механические напряжения достигают максимальных значений [99].

Длительная гиподинамия меняет степень активности кальцийтропных гормонов – паратгормона и кальцитонина [71]. Согласно данным ряда исследований, у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, отмечается повышение концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке крови, а также тенденция к снижению уровня кальцитонина [36]. Эти эндокринные сдвиги способствуют активации процессов костной резорбции: паратгормон стимулирует высвобождение кальция из лабильных костных депо через остециты, расположенные на поверхности костной ткани. Таким образом, наряду с недостатком механической нагрузки, формирование отрицательного кальциевого баланса выступает одним из ключевых патогенетических механизмов снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) при гиподинамии.

Пациенты с ЛХ, особенно с распространенными стадиями заболевания, подвержены влиянию опухоли, а также высоких доз химиопрепаратов на организм, что чревато длительными периодами гиподинамии и даже акинезии, в частности во время программной ПХТ. Тяжелая интоксикация на фоне основного заболевания и цитостатической терапии, провоцирующая выраженную слабость, отсутствие аппетита, ухудшение общего состояния, обуславливает ограничение двигательной активности пределами постели. Таким образом, стоит предположить, что снижение физической активности имеет значимое влияние на

состояние костной микроархитектоники и темпы потери МПК у пациентов молодого возраста с ЛХ.

Курение

На сегодняшний день накоплено значительное количество научных работ, посвященных анализу влияния табакокурения на костную систему и вероятности возникновения патологических переломов [16].

Многочисленные исследования у женщин с участием представительниц различных возрастных категорий показали, что табакокурение по-разному воздействует на минеральную плотность костей в зависимости от стадии репродуктивного цикла. В частности, в период постменопаузы курение связано с существенным уменьшением минеральной плотности, в то время как в пременопаузальный этап эти различия остаются незначительными [16]. Кроме того, курение у молодых женщин выступает как фактор, способствующий утрате костной массы при наступлении менопаузы. В то же время у мужчин курение провоцирует снижение минеральной плотности костей вне зависимости от возрастных параметров [16].

В одном из недавних научных исследований дезоксипиридинолин утренней мочи использовался как индикатор остеорезорбции, а остеокальцин рассматривался в качестве маркера остеогенеза. В когорте лиц, употребляющих табак, значительно преобладало сочетание сниженных уровней как остеокальцина, так и дезоксипиридинолина. Следовательно, на оба эти компонента костного ремоделирования было зафиксировано тормозящее влияние курения [94].

Механизмы, посредством которых табакокурение снижает плотность костной ткани, по-прежнему недостаточно исследованы [16]. Установлено, что курение оказывает антиэстрогенное действие, нарушая печеночный метаболизм эстрадиола. Под влиянием токсических компонентов табачного дыма, включая никотин, активируется система цитохрома P450, что приводит к преобладающей

конверсии эстрогенов в метаболически инертную форму – 2-гидроксиэстрон [137, 158]. Поскольку эстрогены играют ключевую роль в поддержании костной массы, их функциональная недостаточность при курении приобретает особое патогенетическое значение. У курящих женщин отмечается значительное снижение продукции эстрогенов по сравнению с некурящими, а также более раннее наступление менопаузы, что усугубляет риск развития остеопороза.

Кроме того, проводились исследования взаимосвязи между табакокурением и уменьшением минеральной плотности с последующим развитием переломов бедра. Согласно полученным результатам, у представительниц женского пола отмечался более высокий риск снижения минеральной плотности костей по сравнению с мужской популяцией [16]. При этом повышение вероятности формирования остеопороза у лиц, употребляющих табак, было зафиксировано независимо от гендерной принадлежности.

Следовательно, на основе многочисленных исследований можно с уверенностью утверждать, что продолжительное воздействие никотина ассоциировано с выраженным нарушением метаболических процессов в костной ткани. Оно стимулирует чрезмерную активность костных ремоделирующих единиц, приводит к снижению минеральной плотности и создает предпосылки для развития остеопороза и патологических переломов.

Дефицит кальция в рационе

Ключевым фактором, необходимым для поддержания костного гомеостаза, является кальций [98]. Кальций представляет собой основной минеральный компонент, критически важный для формирования и поддержания минеральной структуры кости [191]. Примерно 99% от всего запаса кальция в организме содержится в костях [58]. Кальций принимает участие во множестве процессов, что объясняется его универсальной функцией по передаче и реализации гормональных и цитокиновых сигналов [58].

Недостаток кальция вызывает дисбаланс минерального состава костной ткани, способствует нарушению важнейших функций и процессов организма. Значимость нарушений кальциевого гомеостаза в развитии остеопороза не подвергается сомнению и подтверждается многими исследованиями [125].

Снижение уровня кальция в крови, как правило, компенсируется активацией его всасывания из кишечника, увеличением реабсорбции в почках и вымыванием из костей [124].

Таким образом, увеличение потребления пищевых продуктов, богатых кальцием, является особенно ценным средством по предотвращению остеопороза, а также компонентом схемы его лечения [124].

В данном контексте чрезвычайно полезными являются молоко и молочные продукты, которые представляют собой источник кальция и белков, способствующих его всасыванию [173]. Известно, что употребление достаточного количества кисломолочных продуктов способствует снижению уровня маркеров резорбции кости [191]. Включение в рацион молочных и кисломолочных продуктов является одним из лучших способов поддержания достаточного уровня кальция [94]. Кефир, йогурт, сыр также имеют в своем составе пробиотики, улучшающие всасывание кальция [191].

В условиях стационарного лечения на фоне химиотерапии диета пациентов с ЛХ может быть весьма ограничена (в особенности употребление молочных и кисломолочных продуктов) с целью профилактики и лечения энтеропатии, не говоря о потере аппетита и отказе от пищи самим пациентом.

Достаточное потребление кальция является значимым общеизвестным фактором, необходимым для достижения необходимого пика костной массы, поддержания его в дальнейшем. Недостаток кальция активизирует костную резорбцию и способствует снижению МПК, что в конечном итоге ведет к повышению риска развития остеопороза.

1.2.2. Специфические факторы риска развития остеопении и остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина

Специфическими факторами риска считаются те, что характерны только для лиц с перенесенной ЛХ в анамнезе и не наблюдаются в широкой популяции. Говоря о пациентах с гемобластозами, большее значение в патогенезе развития остеопоротических изменений отдают именно этой группе предикторов [4, 14, 44-45, 188].

Опухолевый процесс

У пациентов с ЛХ, наряду с общепопуляционными (неспецифическими) факторами риска уменьшения МПК, имеет место непосредственное патологическое влияние злокачественного процесса на структуру костной ткани.

Опухолевые клетки синтезируют значительное количество биологически активных соединений, включая ряд цитокинов, то есть характеризуются высокой биологической активностью. Цитокины – это полипептидные молекулы, выступающие в качестве медиаторов иммунных реакций и участвующие в регуляции множества физиологических процессов. Основной особенностью цитокинов является их многофункциональность – они обладают способностью индуцировать разнообразные физиологические эффекты в широком спектре клеточных мишеней [39]. Возникновение нарушений в регуляции цитокинов с неадекватной экспрессией их биологической активности служит фундаментальным маркером формирования злокачественных опухолей [48] и способно в нормальных и патологических условиях модулировать костный метаболизм [26].

Изучению цитокинового фона при формировании гемобластозов посвящено ограниченное количество публикаций. Согласно актуальным представлениям, в ряду маркеров онкогенеза и предиктивных факторов при злокачественных

новообразованиях цитокины обладают наибольшим потенциалом, в частности интерлейкины-1-бета, -2, -4, -6 (IL-1 β , IL-2, IL-4 и IL-6), а также фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерферон-гамма (IFN- γ) [48].

Влияние IL-1 (IL-1 α и IL-1 β) на костную ткань реализуется по двойному механизму: непосредственно – через рецепторы на остеокластах, и опосредованно – путем индукции экспрессии RANKL в остеобластах и стромальных клетках. Активация RANKL/RANK-системы приводит к дифференцировке остеокластов и усилению их функциональной активности, что в совокупности способствует интенсификации процессов резорбции [176].

TNF- α активирует остеокластогенез через прямое и опосредованное воздействие, повышая реактивность остеокластов к дифференцировочным сигналам и выступая как катализатор и содействующий элемент процессов костного разрушения [50]. Также TNF- α ингибирует остеобластогенез и минерализацию костной ткани, что способствует нарушению баланса в пользу резорбции [53].

IL-4 оказывает сложное регулирующее воздействие на остеобластогенез: он активирует пролиферацию и хемотаксис клеток-предшественников остеобластов, но в то же время подавляет их дифференцировку, что ограничивает эффективность остеогенеза [203].

IL-6 влияет на размножение и созревание различных клеточных популяций, контролирует процесс превращения преостеокластов в функционально зрелые остеокласты [170].

IFN- γ подавляет активность и формирование остеокластов, индуцирует апоптоз зрелых клеток, активирует синтез оксида азота II в остеобластах – вещества, угнетающего резорбцию, и блокирует прорезорбтивное действие TNF- α [156, 204], что делает IFN- γ важным регулятором костного гомеостаза.

Патогенетическая терапия

Используемые в лечении ЛХ химиотерапевтические протоколы включают комплексное воздействие на опухолевый процесс с применением высоких доз ГКС и разнообразных цитостатиков, что лежит в основе современной этиопатогенетической стратегии.

На сегодняшний день отсутствует полное представление о патогенезе опосредованного химиотерапией влияния на состояние костной системы. Предполагается, что миелотоксичность цитостатиков может затрагивать не только гемопоэтические, но и мезенхимальные клетки, включая предшественники остеобластов, что нарушает их пролиферацию и дифференцировку и, в конечном счете, приводит к нарушению равновесия в системе костного ремоделирования [14]. В то же время химиотерапевтические средства подавляют активность костного метаболизма посредством сокращения популяции остеобластов [157].

Основным механизмом снижения МПК под действием химиотерапевтических препаратов выступает их гонадотоксическое влияние, заключающееся в угнетении продукции репродуктивных гормонов. Таким образом применение ПХТ способствует возникновению временного или постоянного бесплодия, а также индуцирует раннюю менопаузу [127, 192, 195]. Цитотоксическое действие на яичники и семенники носит дозозависимый характер, причем наиболее выраженным потенциалом токсичности обладает прокарбазин [192]. Дефицит костной массы, обусловленный химиотерапевтически индуцированной аменореей, в несколько раз превосходит аналогичные потери при спонтанной менопаузе у женщин [147].

У мужчин стандартная схема первой линии терапии ЛХ – ABVD (включающая доксорубин, блеомицин, винкристин и прокарбазин) – обладает низким гонадотоксическим эффектом, что позволяет практически всем пациентам восстановить активность сперматозоидов после лечения [186]. В то же время использование химиотерапевтических протоколов COPP (циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) и MOPP (хлорметин, винкристин,

прокарбазин, преднизолон) может привести к развитию бесплодия с более высокой частотой – 77-100%. При этом еще до начала патогенетической терапии нарушенный сперматогенез имеют до 28% мужчин с диагнозом ЛХ [186]. У женщин же применение химиотерапевтических режимов, таких как МОРР и СОРР, в 77% случаев сопровождается нарушением менструального цикла или его аменореей, при этом вероятность спонтанного восстановления овариальной функции остается низкой [150, 165]. В то же время, при использовании более современных и менее агрессивных схем, в частности АВVD, даже после шести стандартных циклов терапии не отмечается значительного повреждения гонад, что указывает на относительно низкий риск нарушения репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин [150, 165].

Экспериментальные исследования демонстрируют, что миелосупрессивное действие высокодозной ПХТ сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани у мышей. Механизм этого явления включает активацию костной резорбции, опосредованную повышением продукции провоспалительных цитокинов в условиях нарушения гомеостаза [175].

Вследствие низкой селективности цитостатические препараты оказывают токсическое воздействие на быстро делящиеся клетки здоровых тканей, что создает предпосылки для формирования оксидативного стресса. Этот процесс сопровождается дисбалансом между продукцией активных форм кислорода и способностью организма к их нейтрализации, что приводит к повреждению клеточных структур [50]. Неконтролируемое течение оксидативного стресса стимулирует активность резорбтивных процессов в кости и приводит к формированию остеопороза [97].

Для антрациклинов, например, были продемонстрированы прямые негативные эффекты на костную ткань, снижая количество предшественников остеобластов. Циклофосфамид, в свою очередь, проявляет прямое остеорезорбтивное действие, ингибируя процессы формирования костной ткани, что продемонстрировали некоторые исследования на мышах [183].

Однако непосредственные патогенетические связи остеорезорбтивного эффекта цитотоксических препаратов требуют дополнительного изучения, а их многообразие создает широкие возможности для будущих научных изысканий.

ГКС, входящие в состав большинства протоколов лечения ЛХ, играют значительную роль в развитии вторичного остеопороза. Их прямое воздействие на остеобласты включает индукцию апоптоза и угнетение продукции коллагена I типа, что нарушает формирование костного матрикса. Параллельно ГКС изменяют синтез и активность локальных медиаторов (цитокинов, интерлейкинов, факторов роста), нарушая регуляцию остеобластической функции и способствуя преобладанию резорбции [7, 196].

Подавляя синтез OPG – естественного ингибитора RANKL – ГКС способствуют связыванию RANKL с RANK на мембране предшественников остеокластов [196]. В условиях одновременной ГКС-индуцированной гиперпродукции макрофаг-колониестимулирующего фактора это приводит к активации остеокластогенеза и нарушению нормального цикла апоптоза остеокластов, что усугубляет костную резорбцию [7].

В то же время ГКС влияют на костную ткань не только напрямую, но и опосредованно – за счет подавления продукции половых гормонов, уменьшения кишечной абсорбции кальция и повышения его выведения с мочой [157].

Роль ГКС в развитии остеопороза у пациентов с ЛХ, проходящих патогенетическое лечение, является несомненной. Тем не менее, данные пациенты получают ГКС курсами короткой продолжительности, что существенно ограничивает суммарные дозы этих препаратов за весь период терапии. В результате их общее воздействие на костную ткань оказывается менее значительным относительно пациентов, получающих длительную терапию ГКС в связи с наличием, например, ревматоидного артрита. Таким образом, применение ГКС не является определяющим фактором потери МПК у молодых пациентов с ЛХ, а остеопороз в данной категории больных нельзя рассматривать исключительно как глюкокортикоидиндуцированное явление.

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

На фоне стандартных курсов ПХТ не все пациенты способны достичь стойкой ремиссии. У части пациентов заболевание прогрессирует после проведения терапии 1 или 2 линии, у части наступает ранний или поздний рецидив. АутоТГСК на сегодняшний день является эффективным способом, повышающим шансы достижения пациентом длительной ремиссии [25, 122].

К сожалению, патогенетические механизмы потери МПК у пациентов после аутоТГСК до конца не изучены. Пациенты при этом получают высокие дозы химиопрепаратов, подвергаются воздействию многих процессов: снижение уровня физической активности, мальабсорбция и нутритивный дефицит, вызванное ГКС снижение образования костной ткани и концентрации 1,25-дигидроксивитамина D₃, а также гипогонадизм, вызванный химиотерапией [171]. Все это приводит к нарушению гормональной и цитокиновой регуляции процессов костного ремоделирования (инсулиноподобного фактора роста-1, трансформирующего фактора роста β , морфогенных костных белков), что способствует повышению остеорезорбции [68]. Одной из основных причин посттрансплантационной потери костной массы выступает также гипо-/акинезия и гиподинамия [68, 184].

Согласно некоторым исследованиям, после ТГСК растет уровень биохимических маркеров костной резорбции, а маркеров костеобразования напротив – падает, что создает условия, способствующие чистой потере костной массы [171].

Таким образом, пациенты, получившие аутоТГСК, подвержены риску развития остеопороза вследствие потери костной массы, связанной с основным заболеванием и химиотерапией. Особенно часто потеря МПК наблюдается у женщин-реципиентов [171].

На фоне высокотоксичной ПХТ пациентам зачастую требуется проведение сопроводительной терапии с целью профилактики развития нежелательных явлений после применения цитостатических или гормональных препаратов. Так

как курсы патогенетической терапии ЛХ включают в себя ежедневный прием ГКС, неотъемлемой частью лечения являются ИПП, используемые с целью гастропротекции.

Известно, что ИПП (омепразол, пантопрозол) оказывают стимулирующее влияние на резорбцию кости, что способствует снижению ее массы и повышает риск развития остеопении и остеопороза.

Несколько масштабных исследований было проведено с целью оценки влияния группы ИПП на состояние МПК [167, 198]. Полученные данные указывали на ассоциацию применения ИПП с увеличением относительного риска переломов. Данный эффект впоследствии оказался дозо- и времязависимым. Действие ИПП на костную ткань объясняется их способностью ингибировать не только H^+/K^+ -АТФазу париетальных клеток желудка, но и вакуолярную H^+ -АТФазу, присутствующую в остеокластах [21, 167, 198], и их длительное применение ассоциировано с повышенным риском остеопороза и переломов. Это, вероятно, обусловлено, в том числе, косвенными механизмами: гипохлоргидрия снижает всасывание кальция в кишечнике, нарушается ацидификация мочи и фагоцитарная активность лейкоцитов – что в совокупности способствует формированию отрицательного кальциевого баланса и нарушению ремоделирования кости [21, 167, 198].

Таким образом, длительное использование ИПП в высоких дозах является важным звеном нарушения костного метаболизма [21], и включение при лечении ЛХ ИПП в режимы ПХТ в качестве сопутствующей терапии увеличивает риск развития остеопороза у данной категории пациентов.

1.3. Профилактика остеопороза у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина

Главной задачей профилактики и лечения остеопороза является предупреждение развития травматических осложнений – низкоэнергетических переломов, как впервые возникших, так и повторных. Изначально

профилактические мероприятия предполагают коррекцию образа жизни, питания и устранение иных причин, способствующих потере МПК (включая заместительную гормональную терапию при индуцированной менопаузе у женщин или андрогенном дефиците у мужчин).

Считается, что обязательным профилактическим подходом является прием препаратов кальция и витамина D [91]. Некоторые авторы отмечают, что монотерапия солями кальция или витамина D менее эффективна, чем их комбинация. Поэтому для профилактики предпочтительнее использовать комбинированную терапию препаратами кальция и витамина D [47]. При этом стоит подчеркнуть, что такая комбинация применяется не только в профилактических целях, но также является обязательной составляющей при лечении остеопороза в сочетании со специальными лекарственными препаратами [91].

Препараты, используемые в терапии остеопороза, делятся на две основные группы: антирезорбтивные и анаболические. Антирезорбтивные препараты, включая бисфосфонаты и деносуаб, подавляют процесс костной резорбции за счет воздействия на остеокласты. К анаболическим средствам относится терипаратид, стимулирующий костеобразование [47].

Препаратами стартовой терапии остеопороза являются бисфосфонаты (например, золедроновая кислота). Антирезорбтивное действие при этом обусловлено ингибацией активности остеокластов и активацией их программированного аутолиза [126]. Также появляются данные о том, что бисфосфонаты взаимодействуют с остеобластами, увеличивая активность их пролиферации и экспрессии генов, участвующих в костеобразовании [69].

Еще один препарат – деносуаб – представляет собой человеческие моноклональные антитела к RANKL. Связываясь с RANKL, они блокируют образование комплекса RANKL-RANK, что приводит к угнетению образования остеокластов и снижению интенсивности резорбции кости [47]. В отличие от бисфосфонатов, деносуаб не накапливается в костной ткани, поэтому он эффективен только во время лечения [64].

Терипаратид – высокоэффективный препарат анаболического действия для лечения тяжелого и резистентного остеопороза. Эффект терипаратида реализуется через остеобласт. На фоне лечения терипаратидом костный обмен усиливается, начинает преобладать костеобразование, активируются процессы формирования новой молодой кости [9].

Список препаратов для профилактики и лечения остеопороза значительно шире представленного выше. Тем не менее, важно отметить, что большинство существующих методов терапии применимы только к определенным группам пациентов (например, с постменопаузальным, сенильным или ГКС-индуцированным остеопорозом) и не имеют регистрации для использования у молодых пациентов с ЛХ, получивших ПХТ и аутоТГСК. Патогенез потери костной массы у данной категории пациентов весьма разнообразен и имеет множество точек приложения, что существенно затрудняет выбор адекватной антиостеопоротической терапии, особенно при наличии некоторых противопоказаний или осложнений на фоне основного заболевания и проводимой ПХТ.

Итак, в современной медицине проблема возникновения остеопороза у пациентов молодого возраста с диагнозом ЛХ сохраняет свою актуальность и требует дальнейшего изучения. Многофакторное влияние специфических и неспецифических факторов риска снижения МПК обуславливает развитие остеопоротического процесса у данной категории пациентов. Однако вклад факторов риска, оказывающих непосредственное влияние на равновесие процессов костного ремоделирования и потерю МПК, остается не изученным. Не до конца ясно, ввиду каких причин у молодых лиц с ЛХ начинает запускаться остеокластогенез, какие факторы риска являются определяющими в данном процессе, обуславливая ведущий механизм развития остеопороза. Тем не менее, современные протоколы лечения ЛХ у молодых пациентов требуют интеграции мероприятий по оценке риска и профилактике остеопороза как обязательного компонента сопроводительной терапии, направленного на минимизацию долгосрочных последствий противоопухолевого лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проводилось на кафедре терапии Медико-биологического университета Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства. Клинический раздел работы предусматривал формирование группы участников согласно установленным критериям и проведение комплексного лабораторно-инструментального обследования, которое выполнялось в отделении онкогематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1» (г. Екатеринбург).

Исследование выполнялось в строгом соблюдении этических положений Хельсинкской декларации. Исследовательский протокол получил одобрение локального Этического комитета.

Исследование являлось одномоментным. У пациентов, принявших участие в исследовании, посредством гистологических и иммуногистохимических методов был установлен диагноз ЛХ. Количество участников основной исследуемой группы составило 63 человека. В качестве контроля была сформирована группа, состоящая из 30 условно здоровых добровольцев. Все участники подписали добровольное информированное согласие, включающее разрешение на обработку персональных данных и использование полученных результатов в научных целях.

2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц

Сбор материала для диссертационного исследования осуществлялся в течение 2018–2023 гг. в отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга Свердловской областной клинической больницы №1. В работу

были включены 63 молодых пациента (в возрасте 17 – 35 лет) с верифицированным диагнозом ЛХ, получившим аутоТГСК в дополнение к стандартным курсам химиотерапии. Вместе с тем была укомплектована группа контроля, состоящая из 30 здоровых добровольцев.

Диагноз ЛХ у участников исследования был идентифицирован на основе достоверных диагностических критериев: гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата периферического лимфоузла или трепанобиоптата подвздошной кости, при наличии показаний к проведению аутоТГСК дополнительно к стандартным курсам ПХТ.

Критерием исключения пациентов с ЛХ из исследования стало наличие в анамнезе тяжелых хронических патологий в стадии декомпенсации, оказывающих влияние на костную ткань: нарушений работы эндокринной системы (щитовидной железы или надпочечников), аутоиммунные и системные воспалительные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие), а также других злокачественных новообразований, кроме ЛХ и вторых опухолей.

Основную исследуемую группу пациентов с ЛХ (n=63) составили 30 мужчин (48%) и 33 женщины (52%), при этом медиана возраста участников составила 30 лет [17;45]. Средняя величина ИМТ среди пациентов с ЛХ составила 25 кг/м² [18;38].

Группу сравнения (n=30) составили 18 женщин (60%) и 12 мужчин (40%), которые не имели опухолевых процессов или активных проявлений хронических заболеваний. Медиана возраста у лиц из группы контроля составила 30 лет [25;38], ИМТ – 24 кг/см² [18;33].

Сформированные группы исследования были сопоставимы по росту-весовым, а также расовым и возрастным показателям. Сведения о составе и характеристиках изучаемых групп приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика и состав исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с Лимфомой Ходжкина	Группа контроля	P
Численность участников, n	63	30	-
Пол			
Мужской	30 (48 %)	12 (40 %)	0,490
Женский	33 (52 %)	18 (60 %)	
Средний возраст	30 [17;45]	30 [25;38]	1,000
Индекс массы тела, кг/м²	25 [18;38]	24 [18;33]	0,328
Клиническая стадия лимфомы Ходжкина			
II	22 (35 %)	-	-
III	20 (32 %)	-	
IV	21 (33 %)	-	
Симптомы опухолевой интоксикации			
А (бессимптомная форма)	22 (35 %)	-	-
В (интоксикационная форма)	41 (65 %)	-	
Гистологический вариант лимфомы Ходжкина			
Нодулярный склероз	59 (94 %)	-	-
Смешано-клеточный	3 (5 %)	-	
Лимфоидное истощение	1 (2 %)	-	
Наличие сопутствующих заболеваний			
Сахарный диабет	2 (3 %)	-	0,453
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	13 (21 %)	6 (20 %)	
Гипертоническая болезнь	6 (10 %)	3 (10 %)	
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Как видно из Таблицы 1, обе исследуемые группы сопоставимы по полу и возрасту. Сравнительный анализ исследуемых групп также продемонстрировал их сопоставимость по наличию и характеру сопутствующих заболеваний. В основной и контрольной группах наблюдалась сходная распространенность гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа, хронических патологий гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта.

Количество случаев II, III и IV стадий заболевания среди пациентов с ЛХ исследуемой группы было соразмерным: 22 (35%), 20 (32%) и 21 пациент (33%) соответственно. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании

трепанобиоптата подвздошной кости у 12 пациентов (19%) в дебюте заболевания было диагностировано поражение костного мозга опухолевыми клетками. Количество пациентов, имевших в дебюте заболевания симптомы опухолевой интоксикации, превалировало в исследуемой группе: В-симптомы выявлены у 41 пациента (65%), бессимптомная стадия – у 22 пациентов (35%). В исследуемой группе преобладающим гистологическим вариантом оказался нодулярный склероз, выявленный у 59 пациентов (94% случаев). Смешанно-клеточный вариант диагностирован у 3 пациентов (5%), тогда как вариант лимфоидного истощения встречался крайне редко - лишь у 1 пациента (2%).

Все пациенты с ЛХ получили патогенетическую терапию, включающую стандартные курсы ПХТ с последующей аутоТГСК, согласно национальным клиническим рекомендациям [25]. В качестве стартовой противоопухолевой терапии у пациентов, участвующих в исследовании, использовались следующие режимы химиотерапии: АВВД: доксорубицин (25 мг/м²), блеомицин (10 мг/м²), винбластин (6 мг/м²), дакарбазин (375 мг/м²); ВЕАСОРР-14: циклофосфамид (650 мг/м²), доксорубицин (25 мг/м²), этопозид (100 мг/м²), дакарбазин (375 мг/м²), блеомицин (10 мг/м²), винкристин (1,4 мг/м²), преднизолон (40 мг/м²); escВЕАСОРР: циклофосфамид (1250 мг/м²), доксорубицин (35 мг/м²), этопозид (200 мг/м²), дакарбазин (250 мг/м²), блеомицин (10 мг/м²), винкристин (1,4 мг/м²), преднизолон (40 мг/м²); СОРДАС: преднизолон (40 мг/м²), винкристин (1,5 мг/м²), дакарбазин (250 мг/м²), циклофосфамид (500 мг/м²) [25] (Рисунок 1).

Как видно на Рисунке 1, в первую линию терапии по схеме ВЕАСОРР-14 лечение получили 37 пациентов (59%), АВВД – 15 пациентов (24%), escВЕАСОРР – 10 пациентов (16%).

В соответствии с клиническими рекомендациями, тактика терапии лиц с ЛХ и выбор количества курсов ПХТ определялись персонально для каждого пациента с учетом распространенности опухолевого процесса в дебюте заболевания, а также достигнутого ответа на уже проводимое ранее лечение.

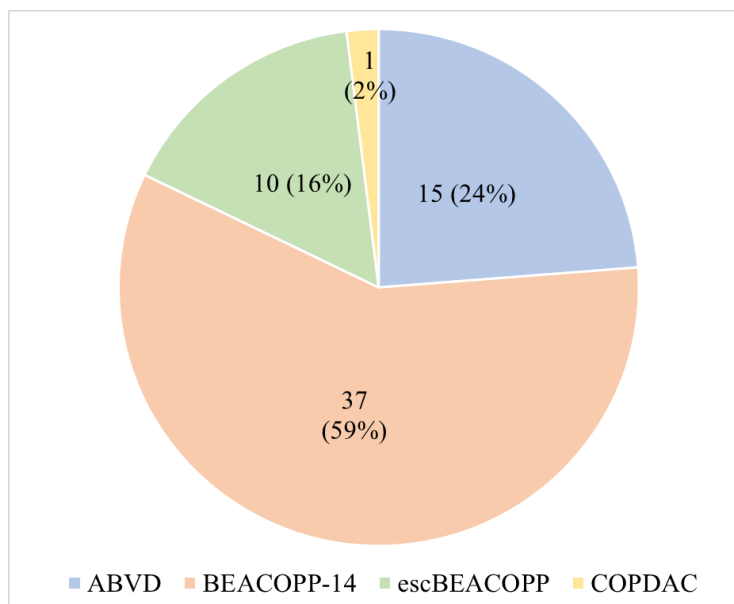


Рисунок 1 – Схемы химиотерапии 1 линии у пациентов с лимфомой Ходжкина

При проведении оценки эффективности проводимой терапии первой линии ПХТ у пациентов с ЛХ частичной ремиссии достигли 34 пациента (54%), полной ремиссии – 9 пациентов (14%), стабилизации – 12 (19%). У 8 (13%) больных ЛХ отмечено рефрактерно-прогрессирующее течение заболевания (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Оценка эффективности первой линии терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина

Как демонстрирует Рисунок 2, всего 21 пациент (33%) достигли полной и частичной ремиссии в результате первой линии патогенетической терапии. У всех вышеуказанных пациентов отмечался рецидив заболевания в ранние или отдаленные сроки.

По принятой классификации, рецидив в течение 12 месяцев после завершения индукционного лечения расценивается как ранний [25]. Анализ показал, что среди пациентов, достигших полной ремиссии, рецидивы были значительно реже: ранние – у 6 пациентов, поздние – у 3. В то же время у лиц с частичной ремиссией рецидивы наблюдались чаще: 20 случаев раннего и 14 – позднего (Рисунок 3), что указывает на прогностическое значение глубины ответа на терапию.

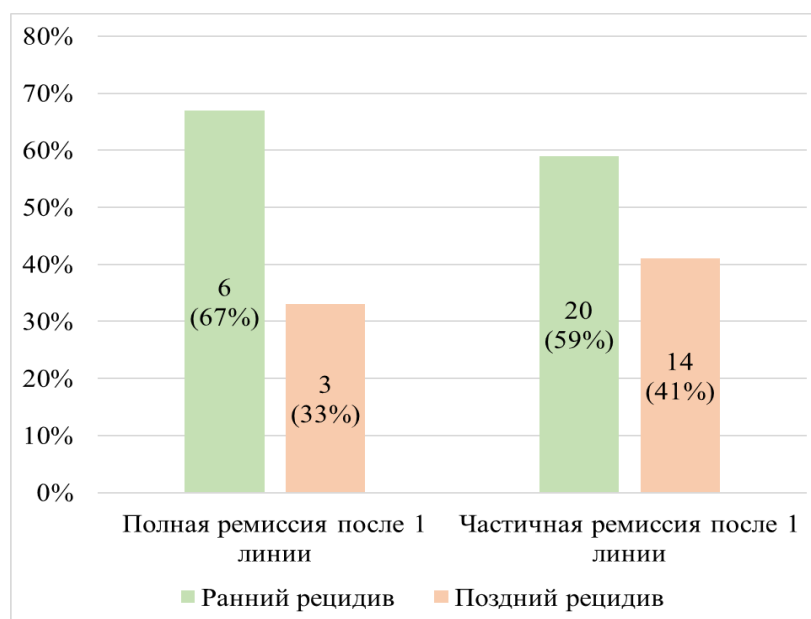


Рисунок 3 – Структура развития ранних и поздних рецидивов у пациентов с лимфомой Ходжкина после достижения ремиссии в результате терапии 1 линии

Таким образом, в результате терапии 1 линии у 20 человек (32%) со стабилизацией и прогрессированием процесса было констатировано рефрактерное течение заболевания. 42 пациента (68%) утратили ремиссию в течение 12 месяцев или позднее после завершения индукционной терапии.

Известно, что показаниями для проведения высокодозной ХТ и аутоТГСК является достижение полной ремиссии после лекарственной противоопухолевой

терапии II линии, выполненной при первично-рефрактерном течении заболевания (не достигнута частичная ремиссия после окончания ХТ 1 линии), первом раннем рецидиве, первом позднем рецидиве с большой массой опухоли, втором позднем рецидиве. Таким образом, было принято решение о проведении высокодозной ХТ и аутоТГСК всем пациентам исследуемой группы.

С целью достижения ремиссии и проведения в дальнейшем аутоТГСК, все пациенты с рефрактерно-рецидивирующим течением заболевания получили терапию резерва, включающую в себя курсы 2 и последующих линий [25]. Применялись схемы ПХТ, включающие препараты, не имеющие перекрестной резистентности с лекарственными средствами первой линии (такие как ICE, ДехаВЕАМ, ДНАР и другие). Данная стратегия в клинической практике обеспечивает достижение ремиссии у 30–50% пациентов с рефрактерным течением или ранним рецидивом заболевания [2, 25, 51].

Пациентам исследуемой группы с рефрактерно-рецидивирующим течением ЛХ применялись схемы терапии резерва: escВЕАСОРР, ДНАР (дексаметазон 40 мг/м², цисплатин 100 мг/м², цитарабин 2 г/м²), ДехаВЕАМ (дексаметазон 24 мг, кармустин 60 мг/м², цитарабин 100 мг/м², этопозид 200 мг/м², мелфалан 20 мг/м²), гемзар-содержащие курсы, в том числе GemP (гемцитабин 1000 мг/м², цисплатин 100 мг/м², метилпреднизолон 1000 мг), GemsarCys (гемцитабин 1000 мг/м², цисплатин 70 мг/м²), GPD (цисплатин 100 мг/м², гемцитабин 1000 мг/м², дексаметазон 40 мг), а также ICE (вепезид 100 мг/м², ифосфамид 5000 мг/м², карбоплатин 400 мг/м²), HdCpH (6000-7000 мг/м²), бендамустин (70-90 мг/м²), ниволумаб (3 мг/кг), брентуксимаб (1,8 мг/кг) [25] (Рисунок 4).

Как показано на Рисунке 4, в качестве терапии резерва режим ДНАР получили 44 пациента (70%), escВЕАСОРР – 13 пациентов (21%), гемзар-содержащие схемы – 24 (38%). 1 пациент (2%) был подвергнут терапии высокими дозами циклофосфамида. У 6 человек (9%) использовались препараты моноклональных антител (ниволумаб, брентуксимаба ведотин).

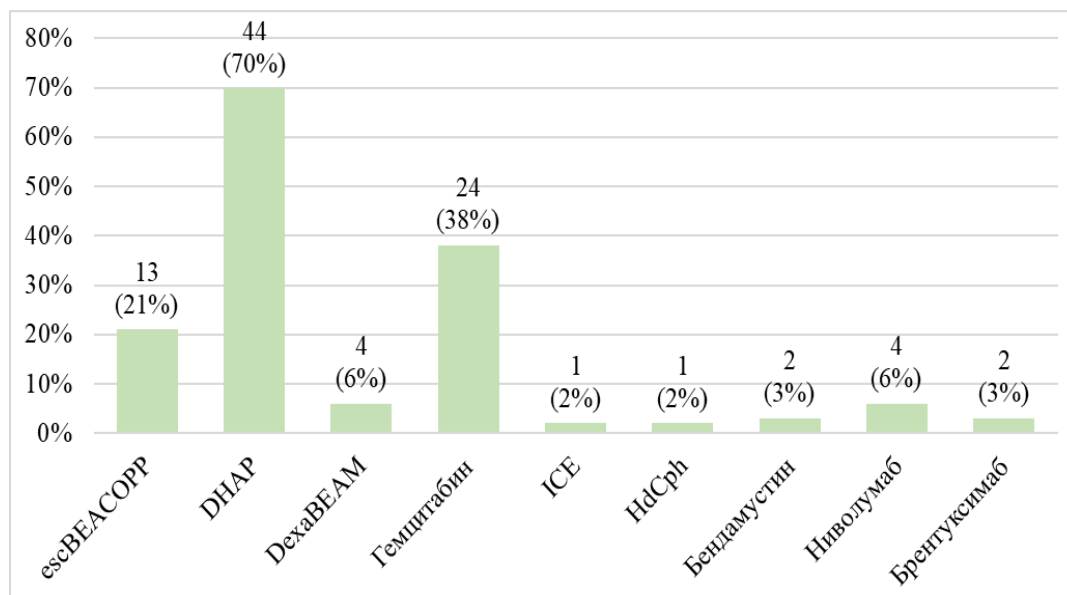


Рисунок 4 – Схемы терапии резерва у пациентов с лимфомой Ходжкина

Применение курсов 2 линии обеспечило положительный эффект у 85% пациентов: частичная ремиссия достигнута в 71% случаев (45 пациентов), полная – в 14% (9 пациентов). Стабилизация отмечена у 10% больных (6 случаев), прогрессирование - лишь у 5% (3 пациента). Таким образом, проведение ПХТ 2-й линии, по сравнению с терапией 1 линии, увеличило количество частичных ремиссий на 17%, уменьшило количество стабилизаций – на 9%, и прогрессирования – на 8% (Рисунок 5).

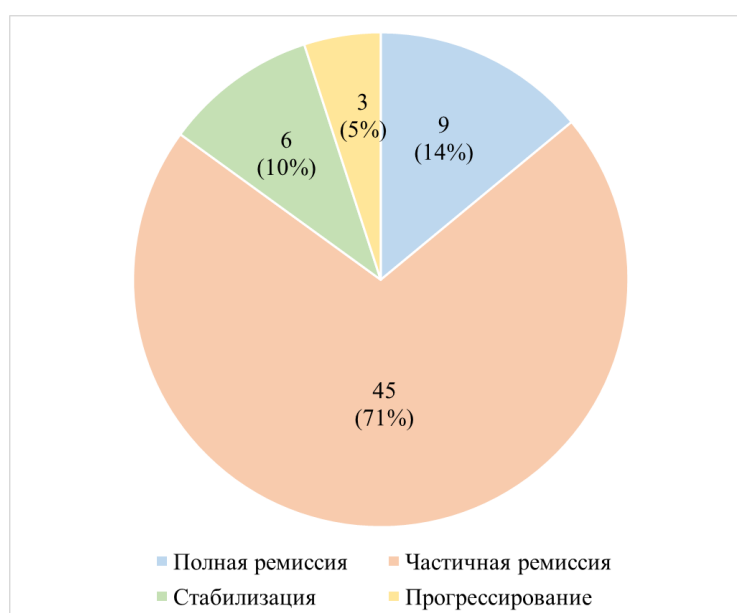


Рисунок 5 – Оценка эффективности терапии резерва у пациентов с лимфомой Ходжкина

В то же время, терапия 3 и последующих линий позволила достичь полной ремиссии всем пациентам, не достигшим ее ранее. Таким образом, на момент проведения высокодозной ПХТ и аутоТГСК у всех пациентов была констатирована полная ремиссия ЛХ. Среднее количество курсов резерва (включая длительную иммунотерапию) до достижения полной ремиссии составило 6 [2; 24].

Известно, что пациентам с рефрактерно-рецидивирующим течением ЛХ, согласно национальным клиническим рекомендациям, в качестве консолидирующего лечения показано проведение аутоТГСК [93, 118]. Как было отмечено ранее, показаниями для аутоТГСК являются: первично-рефрактерное течение заболевания; рецидивирующее течение заболевания; II поздний рецидив; достижение полной ремиссии после лекарственной противоопухолевой терапии второй и последующих линий [25].

В качестве протоколов кондиционирования в рамках подготовки к проведению аутоТГСК у пациентов с ЛХ применялись схемы: BEAM (кармустин 300 мг/м², цитарабин 200 мг/м², этопозид 200 мг/м², мелфалан 140 мг/м²), LEAM (ломустин 200 мг/м², цитарабин 200 мг/м², этопозид 200 мг/м², мелфалан 140 мг/м²) и CVB (кармустин 300 мг/м², этопозид 125 мг/м², циклофосфамид 1500 мг/м²) [25] (Рисунок 6).

Как показано на Рисунке 6, режим кондиционирования BEAM получило подавляющее большинство пациентов исследуемой группы (56 пациентов (89%)), в меньшем количестве использовались режимы CVB (6 пациентов (9%)) и LEAM (1 пациент (2%)).

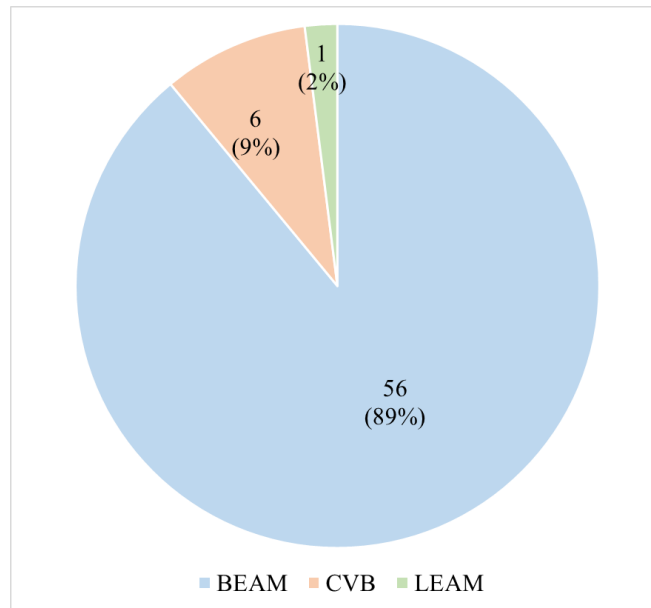


Рисунок 6 – Режимы кондиционирования перед аутологичной трансплантацией костного мозга у пациентов с лимфомой Ходжкина

Среднее время от начала лечения до проведения аутоТГСК составило 7 месяцев [3;24]. В качестве трансплантата использовались преимущественно периферические стволовые клетки (46 пациентов – 73%), в меньшей степени комбинированный трансплантат костного мозга и периферических стволовых клеток (17 пациентов – 27%). Среднее количество периферических стволовых клеток при заборе трансплантата (CD34+) составило $7,8 \times 10^6/\text{кг}$ [0.21;18]. Восстановление гранулоцитов до уровня $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ заняло в среднем 16 дней [8;56], восстановление тромбоцитов до уровня $>50 \times 10^9/\text{л}$ составило в среднем 20 дней [25;68]. Случаев проведения аутоТГСК, завершившихся летальным исходом, в исследуемой группе не наблюдалось.

Согласно некоторым литературным данным, проведение аутоТГСК позволяет улучшить показатели длительной безрецидивной выживаемости более чем в 2 раза [2].

Оценим результаты оценки эффективности, проведенной аутоТГСК у пациентов с ЛХ, отображенные на Рисунке 7.



Рисунок 7 – Оценка эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфомой Ходжкина

Как видно из Рисунка 7, по результатам рестадирирования после проведения аутоТГСК полная ремиссия ЛХ сохранялась у 33 пациентов (52%), а частичная ремиссия отмечена у 30 пациентов (48%). Проведение аутоТГСК позволяет увеличить количество полных ремиссий у пациентов с рефрактерно-рецидивирующим течением, а также пролонгировать период ремиссии, увеличивая срок длительной безрецидивной выживаемости. Согласно полученным данным, после проведения высокодозной ХТ и аутоТГСК наблюдается большее количество полных и частичных ремиссий в сравнении с результатами терапии 1 линии в дебюте заболевания.

Схемы ПХТ и общее число курсов определялись с учетом особенностей распространения заболевания, общего состояния пациента и результатов оценки эффективности противоопухолевого лечения. В среднем пациенты получили 8 курсов терапии [4; 88], а продолжительность всего лечения составила в среднем 10,5 месяцев [4; 53], включая поддерживающие курсы иммунологическими препаратами. При этом лучевая терапия на остаточные очаги не проводилась, поскольку клинические показания к ее применению отсутствовали.

2.2. Методы исследования

Известно, что у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в частности с ЛХ, получавших программную химиотерапию, высок риск развития различных осложнений. Патологическому влиянию подвергаются органы желудочно-кишечного тракта, дыхательной и эндокринной систем, а также опорно-двигательный аппарат [3, 4, 5, 6, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46].

Осложнения со стороны костной системы часто возникают в отдаленном периоде под воздействием ряда причин и характеризуются разряжением плотности костной ткани с развитием остеопороза. На снижение МПК влияет непосредственно сам опухолевый процесс, программная химиотерапия, а также семейный анамнез и образ жизни пациента [3, 4, 5, 6, 38, 44, 45].

Наличие у пациентов предикторов развития остеопороза было оценено нами в ходе работы с помощью интервьюирования [45]. Используемая анкета включала в себя ряд вопросов, касающихся данных семейного анамнеза, а также определенных факторов, способствующих снижению МПК. Выявление предикторов остеопороза и определение риска развития низкоэнергетических переломов у молодых пациентов с ЛХ стало одной из ключевых задач в ходе интервьюирования и данной работы в целом.

Всем пациентам с ЛХ и лицам группы контроля была проведена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (ДРА, DXA-сканирование, денситометрия) в качестве «золотого стандарта» оценки МПК [13, 185]. При этом на основании полученных параметров рассчитывались относительные показатели, позволяющие провести более подробную оценку состояния костной микроархитектоники – T- и Z-критерии [5, 13].

Определение ключевых в данной когорте пациентов факторов риска снижения МПК и развития остеопороза, а также оценка статуса процессов костного ремоделирования у молодых пациентов с ЛХ стали возможными

благодаря данным, собранным в ходе общеклинических и инструментальных исследований [5].

Обработанный с помощью методов параметрической и непараметрической статистики полученный материал послужил основой для формирования математических моделей прогноза, открывающих путь к более практичным и унифицированным методам диагностики и планирования профилактики у молодых пациентов с ЛХ после патогенетической терапии, включающей аутоТГСК.

2.2.1. Общеклинические методы

Все пациенты с ЛХ получили комплекс физикальных и лабораторно-инструментальных обследований, необходимых для установления диагноза, оценки ответа на проводимое лечение и мониторинга жизненно важных функций внутренних органов и систем на фоне химиотерапии с целью раннего выявления осложнений.

Диагноз ЛХ установлен на основании исследования гистологического препарата периферического лимфоузла, полученного при эксцизионной биопсии, или трепанобиоптата заднего верхнего крыла подвздошной кости. Наличие клеток Рид-Березовского-Штернберга со специфическим фенотипом, выявленное при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании материала лимфатического узла, является диагностическим критерием установки диагноза ЛХ [25].

У каждого пациента в ходе диагностического поиска был собран полный анамнез заболевания и жизни, проведено физикальное обследование с оценкой функции жизненно важных органов, включая стандартные методы: общий осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию.

Было выполнено антропометрическое обследование, а именно измерение роста и массы тела пациентов. На основании полученных данных вычислена площадь поверхности тела для каждого пациента с целью расчета доз

химиопрепаратов в рамках программной патогенетической терапии. Площадь поверхности тела (S , m^2) была рассчитана по формуле Мостеллера: $\sqrt{(\text{рост} \times \text{масса тела} / 3600)}$ [174].

Помимо площади поверхности тела для каждого пациента также был рассчитан ИМТ. Он рассчитывался по формуле Кетле (Adolphe Quetelet, 1869): $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ [93].

Для оценки нутритивного статуса использовалась международная классификация индекса массы тела (Physical Status, 1995). Согласно ей, значения ИМТ ниже $18,5 \text{ кг/м}^2$ расценивались как дефицит массы тела, в диапазоне $18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$ – нормальная масса, $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ – избыточная масса тела, а $30,0 \text{ кг/м}^2$ и выше свидетельствовали о наличии ожирения [182].

В рамках лабораторного обследования были выполнены: общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БАК) с определением стандартного перечня. ОАК выполнен с помощью автоматического гематологического анализатора «BC 5800» («Mindray», Китай) и включал в себя показатели: количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, индекс распределения эритроцитов, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, количество тромбоцитов. БАК проводился на аппарате PLab Taurus («Instrumentation Laboratory S.P.A.», Италия). Исследовались такие общеклинические показатели как уровни общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина и его фракций, аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, уровня электролитов [25, 84, 122].

Для точного определения стадии заболевания, в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, применялись современные методы визуализации: мультиспиральная КТ с контрастированием и ПЭТ/КТ всего тела. Данные методы позволяют оценить как структурные изменения, так и метаболическую активность опухолевой ткани [25, 84, 122].

КТ занимает центральное место в алгоритме диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса при ЛХ [22, 25, 122]. Лучшая визуализация и дифференцировка мягкотканых структур возможна при использовании внутривенного введения рентгенконтрастных веществ [22].

В последние годы более широкое распространение в рамках диагностики, стадирования и рестадирования ЛХ нашел метод совмещенной КТ и ПЭТ (ПЭТ/КТ). Гибридный метод предоставляет как функциональную, так и анатомическую информацию о патологическом процессе, что позволяет более точно определить локализацию очагов заболевания и дифференцировать их от зон с физиологически повышенным накоплением радиофармпрепарата (РФП). Качество толкования результатов исследований существенно возрастает при использовании именно гибридного подхода, поскольку чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ превышают аналогичные показатели ПЭТ [143]. Более того, ПЭТ/КТ считается одним из наиболее чувствительных методов диагностики и служит надежным критерием оценки ответа опухоли на проводимое лечение [160]. При диагностике лимфом данная технология характеризуется высокой точностью выявления патологических изменений [112].

ПЭТ/КТ широко используется в клинической онкологии и гематологии. Этот метод соединяет в себе анатомическую и функциональную диагностику, предоставляя тем самым количественную и качественную информацию о метаболической активности опухоли путем оценки стандартизированного уровня накопления РФП [161]. ПЭТ/КТ является надежным инструментом для определения стадии ЛХ у пациентов, а также оценки ответа на лечение с визуализацией при использовании 5-точечной шкалы Deauville [209]. ПЭТ/КТ также используется как метод адаптивного подхода к терапии [162]. Промежуточная ПЭТ/КТ выполнялась пациентам после 2-4 циклов химиотерапии с целью оценки ответа на лечение и проведения коррекции терапии.

2.2.2. Изучение факторов риска развития низкоэнергетических переломов при анализе данных, полученных в результате анкетирования

Все участники исследования, как из основной группы, так и из контрольной, заполнили анкету «Карта изучения факторов риска переломов», разработанную на основе европейского стандартизированного опросника [45]. Интервью производилось в присутствии врача, который консультировал пациента по затруднительным вопросам.

Анкета состояла из 7 следующих разделов, включающих разное количество вопросов: социально-демографические данные, состояние здоровья, акушерско-гинекологические данные, физическая нагрузка, потребление кальция, статус курения, а также включала антропометрические данные пациента [45].

Раздел социально-демографической информации анкеты включал вопросы о поле, возрасте, семейном статусе и уровне образования участников. В дополнение к основным вопросам, анкета включала пункты для выявления хронических сопутствующих заболеваний (эндокринные нарушения щитовидной и паращитовидных желез, диабет инсулинзависимый и инсулиннезависимый, заболевания аутоиммунной природы, артериальная гипертензия, патологии гепатобилиарной системы и хронические воспалительные процессы желудочно-кишечного тракта) [45]. В то же время, анкета включала вопросы о приеме лекарственных средств, таких как снотворные препараты, противосудорожные средства, гормоны и антациды, содержащие алюминий. Кроме того, особый акцент был сделан на сбор данных о наличии переломов в анамнезе как самого пациента, так и его родителей после 50 лет [45, 100].

Женщины ответили на вопросы, освещающие акушерско-гинекологический анамнез, включая возраст менархе, возраст начала менопаузы (при наличии оной), количество беременностей. Были учтены следующие факторы: длительное отсутствие менструации (более 6 месяцев), не связанное с беременностью или наступлением менопаузы, использование заместительной гормональной терапии

(ЗГТ) или гормональных средств контрацепции на протяжении 3 месяцев и более, а также случаи хирургической резекции яичников [45].

Участники ответили на вопросы касательно уровня своей физической активности, возраста начала трудовой деятельности с указанием тяжести нагрузки в разные периоды жизни, а также количество ежедневной активности в настоящее время. Актуальный уровень физической активности был разделен на 3 уровня: низкий (менее 30 минут ходьбы в день), средний (от 30 минут до 2 часов физической активности) и высокий (более 2 часов активности ежедневно) [45].

Уровень потребления кальция оценивался исходя из частоты употребления молочных продуктов (сыра, кефира, молока, творога) в неделю в различные периоды жизни участников исследования. Достаточным уровнем потребления кальция с пищей считался при употреблении вышеупомянутых кальцийсодержащих продуктов 3 раза в неделю и чаще. Раздел определения статуса курения включал сам факт никотиновой зависимости в настоящий момент или ранее.

Вышеописанный опросник является методом скрининга остеопороза у молодых пациентов с ЛХ. Данная анкета применима у любого пациента без каких-либо половых, возрастных, расовых или других ограничений. Данный опросник полностью унифицирован и не требует никакого специального оснащения или оборудования. Интервью не занимает большого количества времени и может быть осуществлено одновременно на приеме любого врача. Результаты опроса отражают основные неспецифические факторы риска снижения МПК и позволяют решить вопрос о начале профилактических мероприятий остеопороза и низкоэнергетических переломов.

2.2.3. Изучение состояния минеральной плотности костной ткани посредством денситометрии

В соответствии с позицией Международного общества по клинической денситометрии (ISCD), разработанной в 2003 году в Цинциннати (штат Огайо)

[79], скрининг остеопороза с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) рекомендуется для женщин в возрасте 65 лет и старше; постменопаузальным женщинам моложе этого возраста при наличии факторов риска; мужчин в возрасте 70 лет и выше; лиц с наличием остеопоротических переломов в анамнезе; лиц с заболеваниями, способствующими снижению МПК; лиц, получающих препараты, способствующие потере костной массы; лиц, не получающих лечение остеопороза в настоящее время, но тех, кто, вероятно, будет получать лечение в будущем [36, 82]. Таким образом молодым лицам с диагнозом ЛХ, получавшим цитостатическую и глюкокортикоидную терапию, показано проведение исследования состояния костной ткани.

В рамках данного исследования всем пациентам как основной, так и контрольной группы для оценки наличия и степени снижения МПК была проведена ДРА. Исследование проводилось на оборудовании фирмы «HOLOGIC» (Hologic Inc, Bedford, United States). Исследование минеральной плотности костной ткани осуществлялось в трех типичных локализациях: поясничном отделе позвоночника (сегменты L1 – L4) и проксимальной части бедренной кости, включая шейку бедра, – участках, наиболее чувствительных к изменениям, связанным с остеопорозом.

На сегодняшний день DXA-сканирование является «золотым стандартом» неинвазивной диагностики остеопоротических изменений [13, 185]. Для проведения исследований предпочтительно используются рентгеновские денситометры, поскольку они обладают рядом преимуществ по сравнению с фотонными устройствами: отсутствие необходимости в использовании изотопов, более высокие показатели разрешающей способности при одновременном снижении лучевой нагрузки. Повышенная точность вышеуказанных методов сканирования обеспечивается благодаря принципу прохождения рентгеновских лучей через костную ткань [32]. Посредством денситометрического исследования осуществляется оценка двухмерной МПК, представляющей собой количество минерализованной костной ткани в единице сканируемой площади, измеряющейся в г/см² [47, 110, 111]. При этом оценивается общая МПК как

трабекулярной, так и кортикальной частей кости. Полученные в ходе исследования результаты сравниваются с базой значений МПК, заданных для данной денситометрической системы [30].

В рамках DXA-сканирования с целью диагностики степени потери МПК исследуются центральные отделы скелета. Наиболее полное представление о состоянии кортикальной и трабекулярной части кости дает одновременное исследование позвоночника и проксимальной части бедренной кости [13]. Таким образом, основными областями измерения МПК с целью анализа состояния костной системы считаются шейка бедра, проксимальная часть бедренной кости и поясничный отдел позвоночника.

Оценить микроархитектонику кости позволяет денситометрическое исследование в области поясничного отдела позвоночника, так как больше половины структуры позвонков составляет трабекулярная (губчатая) ткань (около 66%) [13]. Оценка кортикальной кости осуществляется посредством измерения МПК в проксимальном отделе бедра, а основные исследуемые зоны локализуются в проксимальной части бедренной кости – шейке и области вертела [13]. В других областях (к примеру, в предплечье) DXA-сканирование может быть проведено при трудностях исследования в стандартных зонах (при наличии гиперпаратиреоза или выраженного морбидного ожирения) [13].

Состояние костной микроархитектоники у участников исследования оценивалось с учетом степени снижения МПК, выявленной при DXA-сканировании и отнесенной к референтным значениям, характерным для применяемой денситометрической системы (Рисунок 8).

Для оценки наличия или отсутствия остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии и участников группы контроля использовались интервалы величины МПК, представленные на Рисунке 8.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в основу диагностики остеопороза положена величина стандартного отклонения от соответствующего среднего значения МПК бедра, поясничного отдела позвоночника или предплечья в контрольной популяции [95].

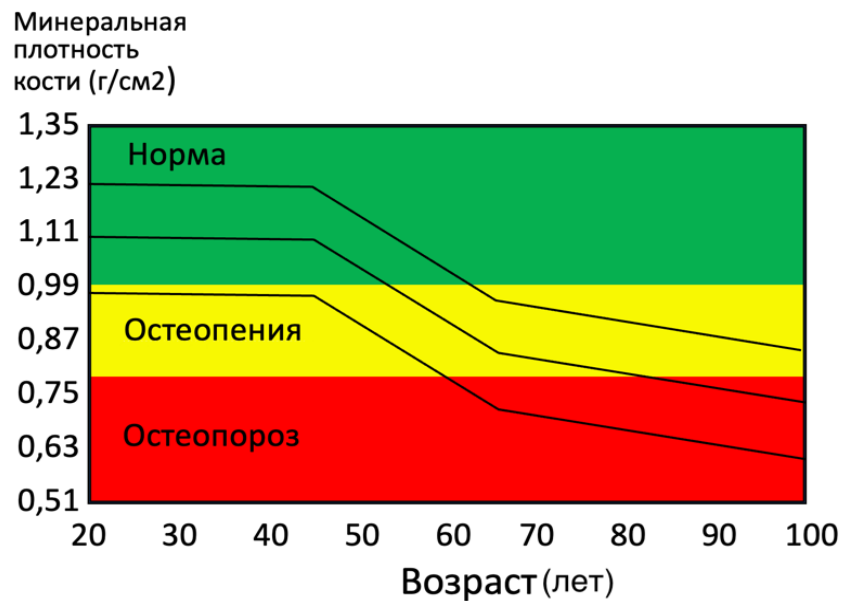


Рисунок 8 – Критерии оценки минеральной плотности костей при денситометрии на аппарате «HOLOGIC»

Наиболее информативно при оценке МПК использование Т- и Z-критериев [13, 36, 95, 110, 159], отражающих степень снижения минеральной плотности относительно нормальных значений. Данные параметры также были рассчитаны для каждого участника настоящего исследования. Т-критерий – стандартизированный показатель, отражающий отклонение минеральной плотности костной ткани (МПК) от пиковых значений у молодых женщин (20-29 лет) в единицах стандартного отклонения (SD). Согласно критериям ВОЗ, при оценке минеральной плотности костной ткани значения Т-критерия от $-1,0$ до $-2,5$ SD интерпретируются как остеопения, а менее $-2,5$ SD – как остеопороз. Такой подход применяется в качестве стандартного метода диагностики у постменопаузальных женщин и мужчин старше 50 лет и используется для прогнозирования вероятности переломов. Интерпретация требует учета стандартных точек измерения (L1-L4, шейка бедра) и клинических факторов риска. При этом использование Т-критерия у лиц молодого возраста целесообразно только при наличии дополнительных факторов риска снижения минеральной плотности кости, таких как у пациентов с ЛХ.

Согласно рекомендациям ISCD, предпочтительнее использовать Z-критерий, скорректированный с учетом этнических и расовых особенностей,

вместо T-критерия [36]. Z-критерий демонстрирует количество стандартных отклонений (SD) от среднего значения МПК у мужчин и женщин того же возраста без сопутствующей патологии [110]. Этот параметр служил для оценки дефицита минеральной плотности кости у участников исследования. Пониженная МПК относительно хронологического возраста выявлялась при Z-критерии ниже $-2,0$ SD [110].

2.2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

Для систематизации и анализа данных использовались электронные таблицы Microsoft Excel (Microsoft Office 365) и язык программирования Python (версия 3.9) с применением библиотек Statsmodels.api, Sklearn, Imblearn и Scipy. Нарушение нормальности распределения, подтвержденное критерием Шапиро–Уилка, определило выбор непараметрических методов статистического анализа. Сравнение независимых совокупностей проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Описание номинальных признаков включало абсолютные частоты, доли (в процентах) и 95% доверительные интервалы для долей. Для анализа различий в распределении категориальных переменных между группами использовался критерий χ^2 . При наличии ячеек с ожидаемой частотой менее 10 для анализа применялся точный тест Фишера, обеспечивающий корректность статистических выводов при малых выборках.

Дихотомический характер зависимой переменной обуславливает применение однофакторной логистической регрессии с целью оценки риска определенного исхода в зависимости от количественной переменной. В то же время независимые переменные охватывают категориальные и количественные параметры.

Показатель отношения шансов (ОШ) использовался для сравнения качественных (дихотомических) показателей в качестве количественной меры эффекта. Чтобы экстраполировать полученные значения ОШ на генеральную

совокупность, были рассчитаны границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистическая значимость взаимосвязи между исходом и фактором признавалась доказанной, если доверительный интервал не включал значение 1, что соответствует отсутствию эффекта.

Для предотвращения деления на ноль при расчете стандартного отклонения к каждому значению четырехпольной таблицы до вычисления отношения шансов (или их логарифмов) добавлялось 0,5. Различия между группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В рамках исследования проведена комплексная оценка риска развития остеопороза у пациентов с верифицированным диагнозом ЛХ, получивших патогенетическую терапию, а также у здоровых добровольцев контрольной группы. Оценка осуществлялась на основе анализа факторов, способствующих снижению МПК, с использованием стандартизированного анкетирования. Параллельно выполнялось объективное исследование состояния костной ткани методом ДРА. При проведении денситометрии осуществлялась оценка костной ткани в клинически наиболее значимых анатомических областях – поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и проксимальном отделе бедренной кости, включая шейку бедра, – в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии (ISCD) [5, 72].

В рамках исследования решалась также задача разработки и оптимизации диагностических алгоритмов выявления снижения МПК у молодых пациентов с ЛХ. На основании полученных данных были построены прогностические математические модели, позволяющие своевременно оценивать риск остеопении и остеопороза и оптимизировать принятие решений о назначении профилактических мероприятий, направленных на предотвращение патологических переломов у данной категории пациентов.

3.1. Распространенность факторов риска развития остеопоротических переломов, выявленных по данным анкетирования, у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток дополнительно к стандартной полихимиотерапии, и группы контроля

Идентификация потенциальных предикторов снижения МПК и возникновения остеопоротических переломов в рамках настоящего исследования

всем участникам исследования (пациенты с ЛХ и контрольная группа) была проведена на основании анкетирования с использованием стандартизированного опросника «Карта изучения факторов риска переломов» [45]. Данный метод позволил систематизировать и количественно оценить индивидуальные факторы риска снижения МПК у пациентов, перенесших аутоТГСК в сочетании с химиотерапией.

3.1.1. Результаты оценки факторов риска развития остеопоротических переломов посредством анкетирования у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и группы контроля

Согласно данным литературных публикаций определены наиболее значимые предикторы развития остеопороза и остеопоротических переломов. В ходе настоящего исследования были рассмотрены основные группы факторов риска развития остеопоротических переломов у пациентов с ЛХ, получивших аутоТГСК [5, 72].

Как известно, причиной развития остеопоротических изменений костной ткани могут служить сопутствующие и фоновые заболевания, такие как системные воспалительные процессы, патологии щитовидной железы, гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем. Рассмотрим распространенность хронических заболеваний, потенциально способных оказывать влияние на костную ткань, представленных в Таблице 2.

Таблица 2 – Частота встречаемости хронических заболеваний, связанных с нарушением минерализации скелета, среди участников исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
1	2	3	4
Численность участников, n	63	30	-
Тиреотоксикоз	2 (3%)	0 (0%)	1,000
Сахарный диабет	2 (3%)	0 (0%)	1,000
Хронические заболевания печени	3 (5%)	2 (7%)	0,656

Продолжение Таблицы 2

1	2	3	4
Гипертоническая болезнь	6 (10%)	3 (10%)	1,000
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Анализ сопутствующей патологии (Таблица 2) выявил отсутствие статистически значимых различий в частоте хронической артериальной гипертензии, гепатобилиарных заболеваний, сахарного диабета и тиреотоксикоза между основной и контрольной группами. При этом, несмотря на потенциальное влияние хронических заболеваний печени на костный метаболизм, их низкая распространенность (5% в группе ЛХ и 7% в контроле) не позволяет сделать достоверные выводы о вкладе этих состояний в снижение МПК. Показатели распространенности гипертонической болезни в исследуемых выборках практически совпадали: 6 участников (10%) в основной группе против 3 участников (10%) в группе сравнения. При анализе не принимались во внимание степень тяжести и стадия артериальной гипертензии, а также сроки заболевания. Распространенность случаев тиреотоксикоза не имеет различий в исследуемых группах. Таким образом, наиболее частые патологии, способные теоретически повышать вероятность остеопороза, отличались низкой распространенностью в изучаемых выборках, что не позволило установить значимость какого-либо конкретного заболевания в патогенезе остеопороза [5, 6, 72].

Значимым фактором риска остеопороза является наличие переломов костей в анамнезе, выступающее в качестве предиктора повышенного риска остеопоротических переломов в будущем. Проанализируем частоту и локализацию переломов трубчатых костей у пациентов с ЛХ и группы контроля, представленную в Таблице 3.

По данным Таблицы 3, переломы регистрировались в равном соотношении у пациентов с ЛХ и группы контроля – 13 (21%) и 6 случаев (20%) соответственно.

Таблица 3 – Частота случаев и локализация переломов трубчатых костей среди участников исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
Численность участников, n	63	30	-
Количество переломов	13 (21%)	6 (20%)	1,000
Переломы шейки бедра в анамнезе	2 (3%)	0 (0%)	1,000
Переломы предплечья	4 (6%)	1 (3%)	1,000
Переломы голени	1 (2%)	0 (0%)	1,000
Переломы ребер	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Другие переломы	6 (9%)	3 (10%)	0,055
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Согласно данным анкетирования, указанные переломы были получены пациентами в детском и юношеском возрасте в результате внешнего воздействия и являлись травматическими. Переломы предплечья отмечены у 4 (6%) пациентов с ЛХ и 1 (3%) участника контрольной группы. Отдельные случаи переломов шейки бедра, ребер и голени зафиксированы только среди больных ЛХ. В контрольной группе переломов данных локализаций не отмечено.

Наследственная предрасположенность играет важную роль в определении риска развития остеопороза. Известно, что наличие в семейном анамнезе случаев снижения МПК, особенно у родителей, значительно повышает вероятность развития этого заболевания у потомков [17, 52, 110]. Как правило, необходимо учитывать не только сам факт развития остеопоротического процесса у родственников, но и наличие у них переломов, возникших в результате незначительной травмы [47, 52, 110, 147, 148]. Иными словами, развитие низкоэнергетических переломов у родителей или других близких родственников в возрасте старше 50 лет является серьезным предиктором для оценки состояния костной ткани у их потомков. К сожалению, оценить данный параметр у участников исследования не представляется возможным ввиду незначительной распространенности переломов у их родителей, что не позволило определить степень влияния наследственной предрасположенности в развитии переломов у исследуемых. Следовательно, наличие переломов у родителей в анамнезе не было

ассоциировано с увеличением риска переломов у их детей в данной группе пациентов.

Согласно литературным данным, дефицит половых гормонов, возникающий в результате угасания функции яичников, оказывает влияние на метаболизм костной ткани у женщин, ускоряет потерю костной массы и повышает риск остеопороза у женщин [56, 88, 91, 141]. У пациенток с ЛХ, получивших химиотерапию, аналогичные изменения часто возникают вследствие постцитостатической аменореи, которая ассоциирована с дефицитом эстрогенов и является важным фактором риска снижения МПК [92, 117, 192]. Рассмотрим частоту встречаемости нарушений менструального цикла у женщин исследуемых групп, показанную в Таблице 4.

Таблица 4 – Частота нарушений менструального цикла среди участниц исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
Численность участников, n	33	8	-
Прерывание менструаций на срок более 6 месяцев	25 (76%)	0 (0%)	<0,001
Возраст начала нарушений менструального цикла, лет	29 [18; 38]	-	-
Количество женщин в менопаузе	8 (24%)	0 (0%)	<0,001
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Как показано в Таблице 4, в группе пациенток с ЛХ после ПХТ и аутоТГСК менопауза развилась у 8 (24%) женщин, вторичная постцитостатическая аменорея – у 25 (76%) женщин. Медиана возраста начала нарушений менструального цикла у лиц женского пола с ЛХ составила 29 лет. В группе контроля у всех женщин менструальная функция оставалась сохранной. У женщин с ЛХ вторичная аменорея является частым осложнением патогенетической терапии и связана с повреждением яичников, снижением уровня эстрогенов и утратой фертильности [5, 6, 72]. По сравнению с контрольной группой, ее частота достоверно выше, что

создает предпосылки для развития гипоэстрогенического остеопороза и повышает риск скелетных осложнений.

Активация остеорезорбции и нарушение костного ремоделирования обусловлены рядом неблагоприятных факторов, таких как образ жизни, уровень физической активности, уровень потребления кальция с пищей, а также табакокурение в анамнезе. Проанализируем частоту основных факторов риска, способствующих снижению МПК и повышению вероятности остеопороза, среди участников исследования. Данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Частота встречаемости ключевых факторов риска, связанных с нарушением минерализации скелета, среди участников исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	р
Численность участников, n	63	30	-
Низкая двигательная активность	18 (29%)	1 (3%)	0,005
Средняя двигательная активность	30 (48%)	15 (50%)	0,830
Высокая двигательная активность	15 (24%)	9 (30%)	0,614
Недостаточное поступление кальция с пищей	15 (24%)	8 (27%)	0,800
Табакокурение	35 (56%)	16 (53%)	0,840
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Данные Таблицы 5 демонстрируют значимые различия в уровне физической активности между пациентами с ЛХ, получившими патогенетическую терапию, и здоровыми добровольцами из контрольной группы. Среди пациентов с ЛХ достоверно чаще регистрируется низкий уровень физической активности по сравнению с контрольной группой. В группе контроля наблюдается тенденция к преобладанию среднего и высокого уровня физической нагрузки в сравнении с низким. Недостаточное потребление кальция с пищей встречалось с одинаковой частотой в обеих исследуемых группах: у 15 пациентов (24%) с ЛХ и у 8 человек (27%) из контрольной выборки, что не имело достоверных различий. Показатели

курения в основной и контрольной группах были сопоставимы между собой. Таким образом, воздействие табакокурения на формирование остеопороза и, соответственно, на возникновение переломов при низкоэнергетическом воздействии, проявлялось одинаково в обеих анализируемых группах.

Полученные данные свидетельствуют о более высокой распространенности сниженной физической активности в когорте пациентов с ЛХ после лечения. Длительная иммобилизация, часто сопутствующая онкологическому процессу и его терапии, оказывает негативное влияние на костную ткань, нарушая баланс ремоделирования и увеличивая вероятность остеопоротических осложнений [5, 6, 72]. Факт курения и недостаточное потребление кальция с пищей в равной степени способствовали развитию снижения МПК и увеличению риска остеопоротических переломов в исследуемых группах.

Важнейшую роль в нарушении баланса метаболизма костной ткани играет применение цитостатических препаратов и ГКС, а также средств сопроводительной терапии в рамках программных курсов ПХТ. Современные лекарственные препараты, используемые в патогенетической терапии ЛХ, существенно повышают вероятность развития остеопоротических изменений и переломов, возникающих при минимальной травме, что обусловлено их негативным воздействием на костную ткань, основанным на усилении процессов остеорезорбции и ослаблении костеобразования [26, 53, 105]. Оценим наиболее часто применяемые классы лекарственных препаратов, включаемых в протоколы противоопухолевого и сопутствующего лечения, которые ассоциированы со снижением минеральной плотности костей у участников анализируемых групп. Результаты представлены в Таблице 6.

По данным Таблицы 6, в рамках основного лечения пациенты с ЛХ получали цитостатики, ГКС и ИПП, способствующие повышению риска развития остеопороза, что соотносится с другими научными работами, освещающими проблему влияния химиотерапии на костную ткань [45, 97, 157, 183, 192]. Химиотерапевтические препараты, используемые при ЛХ, имеют значимую роль в отношении снижения МПК [4, 5, 6, 38, 40, 41, 42, 43, 44].

Таблица 6 – Частота использования средств противоопухолевой и сопроводительной терапии, связанных с нарушением минерализации скелета, среди участников исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	р
Численность участников, n	63	30	-
Заместительная гормональная терапия	14 (22%)	8 (27%)	0,795
Ингибиторы протонной помпы	63 (100%)	0 (0%)	<0,001
Антиконвульсанты	2 (3%)	0 (0%)	1,000
Снотворные и седативные препараты	9 (14%)	6 (20%)	0,551
Гликопептидный антибиотик	62 (98%)	0 (0%)	<0,001
Ингибитор топоизомеразы II	56 (89%)	0 (0%)	<0,001
Иммунотерапия	8 (13%)	0 (0%)	0,051
Антиметаболит группы аналогов пириимидина	24 (38%)	0 (0%)	<0,001
Глюкокортикостероиды	63 (100%)	0 (0%)	<0,001
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Таким образом, терапия высокими дозами цитостатиков и ГКС как компонентов патогенетического лечения, а также ИПП значительно увеличивает риски развития остеопороза с последующим ростом вероятности развития низкоэнергетических переломов. Ключевые статистически значимые предикторы развития остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, включающую проведение аутоТГСК, были проанализированы с помощью однофакторной логистической регрессии, представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Результаты однофакторного регрессионного анализа ключевых факторов риска развития остеопороза среди пациентов с лимфомой Ходжкина, прошедших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Параметры	B	Exp (B) [95% CI]	р	Pseudo R-squ
Прием глюкокортикостероидов	-28,946	0,0 [0,0, inf]	0,999	0,924
Прием ингибиторов протонной помпы	-28,946	0,0 [0,0, inf]	0,999	0,924
Прерывание менструаций на срок более 6 месяцев	-62,532	0,0 [0,0, inf]	1,000	0,202
Низкий уровень активности	-2,451	0,086 [0,011, 0,681]	0,020	0,086
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$				

Результаты однофакторного регрессионного анализа, представленные в Таблице 7, свидетельствуют о статистически значимой ассоциации между снижением минеральной плотности костной ткани и приемом ГКС, ИПП, наличием постцитостатической аменореи, а также недостаточной физической активностью ($p < 0,05$). Особое внимание привлекает низкий уровень физической нагрузки, который оказался наиболее значимым предиктором нарушений костного метаболизма, подчеркивая важность включения двигательного режима в комплексную профилактику остеопороза у пациентов после лечения ЛХ.

Таким образом, анализ анкетирования участников исследования не выявил существенных различий в представленности основных факторов риска развития остеопороза между исследованными группами. Однако, применение ГКС в схемах ПХТ, ИПП и длительная постцитостатическая аменорея у женщин репродуктивного возраста значимо повышают вероятность формирования остеопороза и переломов при низкоэнергетическом воздействии.

3.1.2. Результаты оценки факторов риска развития остеопоротических переломов посредством анкетирования у женщин с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, и группы контроля

У пациенток с ЛХ, подвергшихся патогенетической терапии с использованием аутоТГСК, наблюдается развитие вторичной постцитостатической аменореи, вызванной противоопухолевым лечением, и уменьшение овариальной функции, обусловленное дефицитом эстрогена [92, 117, 141, 192]. Известно, что потеря МПК является следствием ранней менопаузы у женщин. В связи с указанными данными нами проведено анкетирование с целью выявления ключевых факторов риска снижения МПК у женщин в группах с ЛХ, а также в контрольной группе, сопоставимой по возрасту и ИМТ [3, 4, 5, 6, 42, 43, 44].

Как известно, влияние хронических заболеваний на костную ткань является сложным и многогранным процессом, включающим в себя воспаление, мальабсорбцию питательных веществ, побочные эффекты лекарственных препаратов, снижение физической активности и эндокринные нарушения. Иными словами, развитие остеопороза у женщин с ЛХ носит многофакторный характер. Рассмотрим распределение данных хронических заболеваний, оказывающих потенциальное влияние на костную ткань, у женщин в исследуемых группах, представленное в Таблице 8.

Таблица 8 – Частота встречаемости хронических заболеваний, связанных с нарушением минерализации скелета, среди женщин-участниц исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
1	2	3	4
Численность участников, n	33	18	-
Тиреотоксикоз	1 (3%)	0 (0%)	1,000
Сахарный диабет	1 (3%)	0 (0%)	1,000
Хронические заболевания печени	2 (6%)	1 (6%)	1,000
Гипертоническая болезнь	3 (9%)	2 (11%)	1,000
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Как видно из Таблицы 8, среди женщин исследуемых групп не выявлено значимых различий в распределении по данным хроническим заболеваниям. С одинаковой частотой зарегистрированы заболевания эндокринной системы (тиреотоксикоз, сахарный диабет), хронические заболевания печени и гипертоническая болезнь у молодых женщин в исследуемой группе и группе контроля. Иными словами, ввиду низкой распространенности хронических заболеваний, повышающих риск развития остеопороза, у участниц исследования оказалось невозможным оценить влияние данного фактора на состояние костной ткани у молодых женщин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию ЛХ.

Как известно, наличие переломов в анамнезе у женщин молодого возраста является важным фактором риска остеопороза, который необходимо учитывать при оценке предикторов для развития будущих переломов [8]. Нами была

рассмотрена распространенность свершившихся переломов различных локализаций у женщин исследуемых групп, данные которых представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Частота случаев и локализация переломов трубчатых костей среди женщин-участниц исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
Численность участников, n	33	18	-
Количество переломов	7 (21%)	4 (22%)	1,000
Переломы шейки бедра в анамнезе	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Переломы предплечья	1 (3.0%)	1 (6.0%)	0,560
Переломы голени	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Переломы ребер	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Другие переломы	6 (18%)	2 (11%)	0,078
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Частота свершившихся переломов (Таблица 9) не различалась между исследуемой и контрольной группами. Преимущественно переломы носили посттравматический характер и возникали в молодом возрасте. Тем не менее, наличие перелома в анамнезе может рассматриваться как предиктор повышенного риска остеопении и будущих остеопоротических осложнений.

Модифицируемые факторы риска, такие как гиподинамия, дефицит кальция и курение, играют важную роль в патогенезе остеопороза, нарушая равновесие процессов ремоделирования костной ткани в сторону резорбции. Анализ данных Таблицы 10 позволяет оценить частоту этих факторов у женщин с ЛХ и в контрольной группе, выявить различия и определить потенциальные мишени для профилактических мероприятий.

Как следует из Таблицы 10, у пациенток с ЛХ, прошедших патогенетическую терапию, значимо чаще наблюдается низкий уровень потребления кальция с пищей и физической активности, чем у женщин из контрольной группы. Однако количество курящих в обеих группах сопоставимо, что позволяет исключить его ключевое влияние на костную ткань.

Таблица 10 – Частота встречаемости ключевых факторов риска, связанных с нарушением минерализации скелета, среди женщин-участниц исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
Численность участников, n	33	18	-
Низкая двигательная активность	8 (24%)	1 (6%)	0,049
Средняя двигательная активность	15 (45%)	10 (56%)	0,060
Высокая двигательная активность	10 (30%)	7 (39%)	0,192
Низкий уровень потребления кальция	6 (33%)	4 (12%)	0,042
Табакокурение	15 (45%)	9 (50%)	0,372
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Таким образом, у пациенток с ЛХ, получавших патогенетическое лечение, отрицательное влияние на костную ткань в большей мере оказывают недостаток физической активности и недостаточное потребление кальция в рационе.

Нарушения костного метаболизма у пациентов с ЛХ во многом обусловлены компонентами патогенетической терапии. Цитостатики и ГКС, входящие в современные протоколы лечения, оказывают токсическое влияние на остеобласты, стимулируют резорбцию кости и нарушают ремоделирование, что способствует снижению минеральной плотности и увеличивает вероятность остеопоротических переломов. В Таблице 11 представлен анализ наиболее часто используемых лекарственных препаратов, которые способствуют потере МПК и входящих в схемы противоопухолевой и сопроводительной лекарственной терапии.

Как представлено в Таблице 11, среди женщин с ЛХ не выявлено высокой частоты использования снотворных, седативных и противосудорожных средств. Однако, терапия цитостатическими препаратами, ГКС и ИПП у женщин с ЛХ связана с увеличением вероятности потери минеральной плотности. Согласно уже полученным ранее данным, патогенетическая терапия ЛХ является значимым фактором риска снижения МПК [45, 97, 157, 183, 192].

Таблица 11 – Частота использования средств противоопухолевой и сопроводительной терапии, связанных с нарушением минерализации скелета, среди женщин-участниц исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
Численность участников, n	33	18	-
Заместительная гормональная терапия	1 (3,0%)	0 (0%)	1,000
Ингибиторы протонной помпы	30 (100,0%)	0 (0%)	<0,001
Антиконвульсанты	1 (3,0%)	0 (0%)	1,000
Снотворные и седативные препараты	5 (17,0%)	3 (25,0%)	0,588
Гликопептидный антибиотик	30 (100,0%)	0 (0%)	<0,001
Ингибитор топоизомеразы II	25 (83,0%)	0 (0%)	<0,001
Иммунотерапия	4 (13,0%)	0 (0%)	<0,001
Антиметаболит группы аналогов пиримидина	14 (47,0%)	0 (0%)	p<0,001
Глюкокортикостероиды	33 (100,0%)	0 (0%)	p<0,001
Примечание – все различия значимы при p < 0,05			

У женщин с ЛХ, которым проводилась аутоТГСК, нарушение менструального цикла после цитостатической терапии связано с повышенным риском снижения МПК и, как следствие, с повышенным риском переломов, возникающих при минимальной травме.

3.1.3. Результаты оценки факторов риска развития остеопоротических переломов посредством анкетирования у мужчин с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, и группы контроля

Остеопороз у мужчин составляет значительную долю пациентов, у которых свершился перелом, хотя снижение МПК у женщин диагностируется значительно чаще [61]. Остеопоротический процесс у мужчин имеет многофакторную природу, среди которых недостаток половых гормонов, генетическая предрасположенность, недостаточная физическая активность и курение [20, 28, 61, 139, 178].

Формирование остеопороза у молодых мужчин с ЛХ обусловлено сочетанным воздействием опухоли, токсичности химиотерапии и терапевтически индуцированного гипогонадизма. Дефицит тестостерона, в свою очередь, способствует снижению остеобластогенеза и усилению резорбции кости. Для оценки дополнительных факторов риска (включая образ жизни, питание, физическую активность) в обеих группах было проведено анкетирование.

Хронические соматические заболевания, такие как эндокринные расстройства, гипертоническая болезнь и печеночная патология, рассматриваются как возможные факторы, способствующие развитию остеопении. Анализ данных Таблицы 12 направлен на выявление различий в частоте этих заболеваний между пациентами с ЛХ и контрольной группой.

Таблица 12 – Частота встречаемости хронических заболеваний, связанных с нарушением минерализации скелета, среди мужчин-участников исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	Р
Численность участников, n	30	12	-
Тиреотоксикоз	1 (3%)	0 (0%)	1,000
Сахарный диабет	1 (3%)	0 (0%)	1,000
Хронические заболевания печени	1 (6%)	1 (8%)	1,000
Гипертоническая болезнь	3 (10%)	1 (8%)	0,779
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Из Таблицы 12 видно, что в единичных случаях у мужчин исследуемых групп диагностированы заболевания гепатобилиарной и эндокринной системы, а также гипертоническая болезнь. Иными словами, заболевания, потенциально повышающие риск развития остеопороза у мужчин исследуемых групп, оказались невысоки, и оценить их влияние на снижение МПК из-за малого количества наблюдений невозможно.

Переломы в анамнезе считаются важным маркером повышенного риска остеопороза. Частота и локализация переломов трубчатых костей у мужчин в обеих исследуемых группах представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Частота случаев и локализация переломов трубчатых костей среди мужчин-участников исследуемых групп

Параметры	Группа пациентов с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
Количество пациентов, n	30	12	-
Количество переломов	6 (20%)	2 (17%)	1,000
Переломы шейки бедра в анамнезе	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Переломы предплечья	3 (10%)	0 (0%)	0,840
Переломы голени	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Переломы ребер	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Другие переломы	3 (10%)	1 (11%)	1,000
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Согласно данным Таблицы 13 видно, что переломы у мужчин с ЛХ в анамнезе встречались с той же частотой, что и в группе контроля. Как известно, большинство переломов у лиц мужского пола исследуемых групп произошли в результате травмы в детском и юношеском возрасте. Переломы шейки бедра, предплечья, голени и ребер наблюдались в единичном количестве случаев.

Существенное влияние на состояние костной ткани оказывает недостаток физической активности, недостаточное потребление кальция с пищей, а также факт курения в анамнезе. Анализ частоты встречаемости ключевых факторов риска, связанных с нарушением минерализации скелета у мужчин исследуемых групп, представлен в Таблице 14.

Таблица 14 – Частота встречаемости ключевых факторов риска, связанных с нарушением минерализации скелета, среди мужчин-участников исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
1	2	3	4
Численность участников, n	30	12	-
Низкая двигательная активность	11 (37%)	0 (0%)	<0,001
Средняя двигательная активность	14 (47%)	10 (83%)	0,041

<i>Продолжение Таблицы 14</i>			
1	2	3	4
Высокая двигательная активность	1 (4%)	2 (17%)	0,051
Низкий уровень потребления кальция	5 (17%)	2 (17%)	0,148
Табакокурение	21 (70%)	5 (41%)	0,042
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Из Таблицы 14 следует, что мужчины с ЛХ достоверно чаще имеют низкую физическую активность и табакокурение в анамнезе по сравнению с группой контроля, что, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском развития остеопоротического процесса. Лица мужского пола из группы контроля, напротив, значимо чаще демонстрируют хороший уровень физической активности. К сожалению, недостаточное потребление кальция с пищей наблюдается в исследуемых группах в одинаковом количестве случаев (5 (17%) и 2 (17%) соответственно). Следовательно, мужчины с ЛХ после получения противоопухолевой терапии, включающей ПХТ и аутоТГСК, имеют снижение физической активности и наличие факта табакокурения в анамнезе, значительно увеличивающие вероятность развития остеопороза.

Как утверждают некоторые немногочисленные публикации, актуальные на сегодняшний день схемы этиопатогенетической терапии ЛХ, включающие химиотерапевтические средства, а также ГКС, оказывают выраженное негативное влияние на состояние костной ткани, стимулируя остеорезорбционную активность [7, 14, 157]. Применяемые при этом цитостатические препараты увеличивают вероятность потери минеральной плотности и возникновения низкоэнергетических переломов, вызванных незначительными травмами [50, 97]. В связи с этим, нами был проведен анализ наиболее распространенных препаратов противоопухолевой и сопроводительной терапии, которые способствуют уменьшению МПК у участников исследования (Таблица 15).

Таблица 15 – Частота использования средств противоопухолевой и сопроводительной терапии, связанных с нарушением минерализации скелета, среди мужчин-участников исследуемых групп

Параметры	Группа лиц с лимфомой Ходжкина	Группа контроля	р
Численность участников, n	33	18	-
Заместительная гормональная терапия	1 (39%)	8 (44%)	0,827
Ингибиторы протонной помпы	30 (100%)	0 (0%)	<0,001
Антиконвульсанты	1 (3%)	0 (0%)	1,000
Снотворные и седативные препараты	4 (15%)	3 (17%)	0,637
Гликопептидный антибиотик	32 (97%)	0 (0%)	<0,001
Ингибитор топоизомеразы II	31 (94%)	0 (0%)	<0,001
Иммунотерапия	4 (12%)	0 (0%)	p<0,001
Антиметаболит группы аналогов пириимидина	10 (30%)	0 (0%)	p<0,001
Глюкокортикостероиды	30 (100%)	0 (0%)	p<0,001
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Как следует из имеющихся данных [45, 97, 157, 183, 192], цитостатики, ГКС и ИПП, применяемые у пациентов с ЛХ, оказывают суммарное токсическое влияние на костную ткань, способствуя развитию остеопении и повышая вероятность скелетных осложнений.

Таким образом, совокупность терапевтических и поведенческих факторов – включая использование цитостатиков, ГКС, ИПП, снижение физической активности, курение и переломы в анамнезе – значительно увеличивает риск снижения МПК и развития остеопоротических осложнений у молодых мужчин с ЛХ после патогенетического лечения.

3.2. Показатели денситометрической оценки минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток дополнительно к полихимиотерапии, и группы контроля

Для оценки состояния костной микроархитектоники всем участникам исследования – пациентам с ЛХ после аутоТГСК и лицам контрольной группы –

была проведена денситометрия методом ДРА в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, включая шейку бедра. Особое внимание уделено гендерным различиям в изменениях МПК у пациентов, прошедших комплексное противоопухолевое лечение.

3.2.1. Результаты денситометрической оценки параметров костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, и группы контроля

Для анализа состояния костной ткани у пациентов с ЛХ и здоровых добровольцев проведено DXA-сканирование в стандартизированных зонах: поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости – регионах, наиболее информативных для диагностики остеопении и остеопороза. Полученные показатели минеральной плотности отражены в Таблице 16.

Как видно из Таблицы 16, пациенты с ЛХ имеют значимое снижение МПК в сравнении с группой контроля во всех исследуемых областях ($p < 0.05$).

Таблица 16 – Показатели минеральной плотности костной ткани при денситометрическом исследовании среди участников исследуемых групп

Область измерения		Группа лиц с Лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
Численность участников, n		63	30	-
Минеральная плотность костной ткани, г/см ²	Шейка бедренной кости	0,82 [0,54;1,12]	1,02 [0,98;1,24]	0,003
	Проксимальный отдел бедра	0,87 [0,62;1,07]	1,06 [0,99;1,22]	0,001
	Поясничный отдел позвоночника	1,01 [0,66;1,18]	1,04 [0,96;1,16]	0,027
Z -критерий	Шейка бедренной кости	-0,49 [-2,1;2,5]	-0,42 [-1,8;2,6]	0,351
	Проксимальный отдел бедра	-0,51 [-2,4;1,9]	-0,48 [-2,3;1,6]	0,333
	Поясничный отдел позвоночника	-0,77 [-3,3;1,7]	-0,33 [-2;1,4]	0,030
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$				

В то же время, с целью оценки отдела скелета, наиболее подверженного остеопоротическим изменениям нами был проведен дополнительный анализ (Рисунок 9).

Согласно полученным данным, более выраженная потеря МПК у лиц с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, наблюдается в области шейки и проксимального отдела бедра, различия значений МПК которых достоверны в сравнении с данным показателем поясничного отдела позвоночника ($p < 0.05$).

Рисунок 10 демонстрирует частоту выявления остеопении и остеопороза в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедра у пациентов с ЛХ после патогенетического лечения, включавшего аутоТГСК.

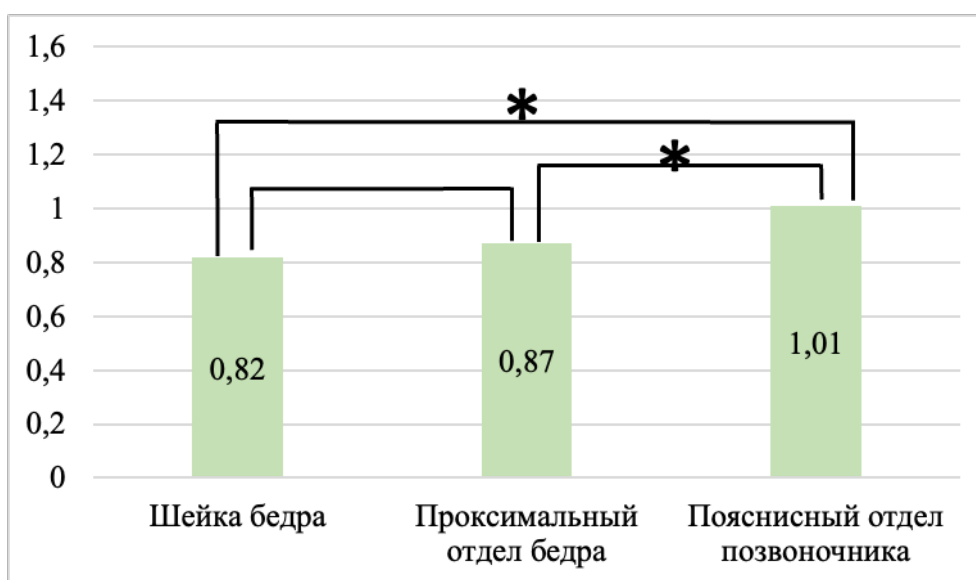


Рисунок 9 – Выраженность снижения минеральной плотности костной ткани в разных областях измерения у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии

Примечание – * – все различия по выраженности снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при $p < 0.05$

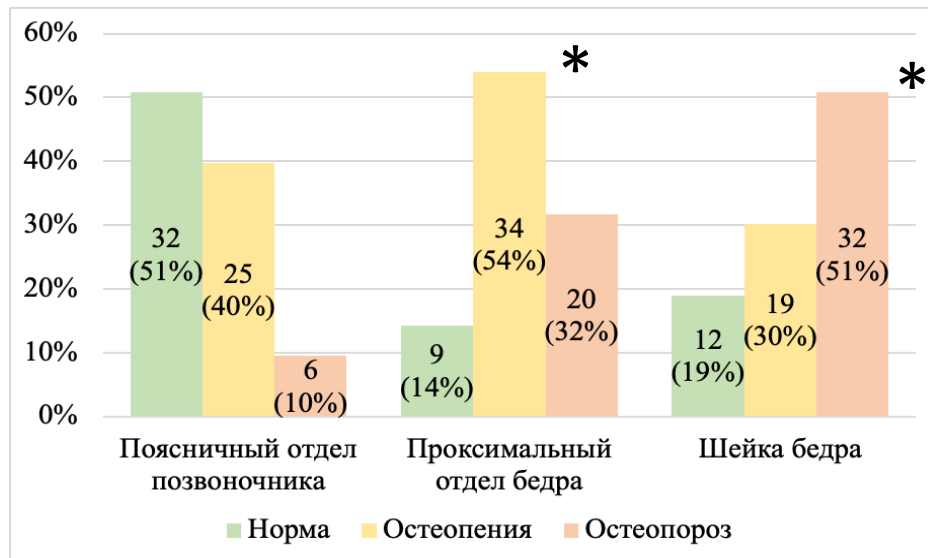


Рисунок 10 – Частота остеопении и остеопороза по данным денситометрии у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии в зависимости от области измерения.

Примечание – * – все различия по выраженности снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при $p < 0.05$

Рисунок 10 демонстрирует, что у пациентов с ЛХ, получавших лечение по протоколам ПХТ при дополнении аутоТГСК, снижение МПК в ключевых областях бедренной кости – шейке и проксимальном отделе – носит наиболее массовый характер. Эти зоны особенно уязвимы к остеопоротическим изменениям и связаны с высоким риском переломов, что требует проактивного подхода к профилактике.

В проксимальном отделе бедра остеопения выявлена у 54% пациентов, остеопороз – у 32%. В шейке бедра остеопороз диагностирован чаще – у 51%, остеопения – у 30%. Это свидетельствует о более выраженных нарушениях минеральной плотности в шейке бедра.

Таким образом, в шейке бедра преобладает выраженное снижение минеральной плотности, соответствующее остеопорозу, тогда как в проксимальном отделе чаще регистрируется умеренное снижение – на уровне остеопении.

На Рисунке 11 показана частота остеопении и остеопороза по Z-критерию у пациентов с ЛХ после терапии с аутоТГСК. Анализ основан на данных денситометрии трех клинически значимых областей скелета: поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (включая шейку бедра).

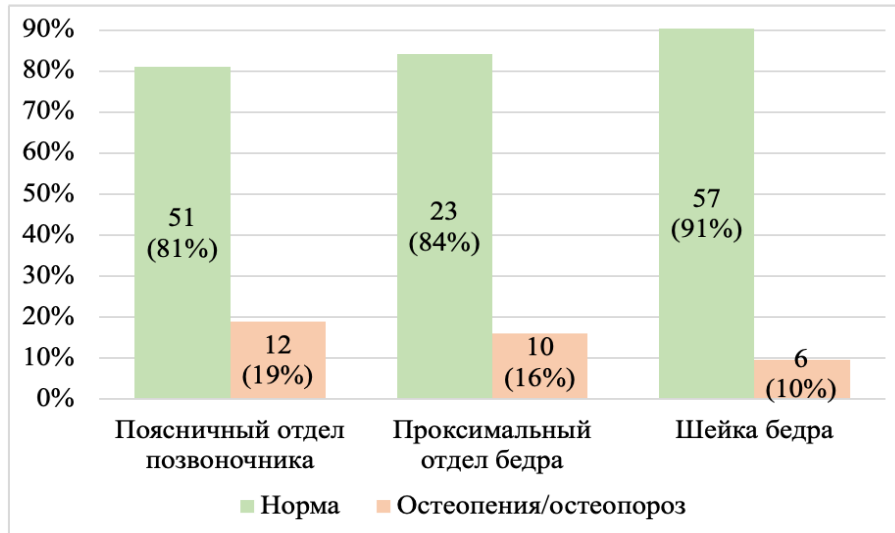


Рисунок 11 – Частота остеопении/остеопороза по данным Z-критерия у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии в зависимости от области измерения

Анализ Z-критерия (Рисунок 10) показал, что наиболее выраженные отклонения от возрастной нормы встречаются в поясничном отделе позвоночника (19%) и проксимальном отделе бедра (16%), тогда как в шейке бедра снижение МПК зафиксировано реже – у 6 (10%) пациентов. Различия в 6 процентных пунктов между проксимальным отделом и шейкой бедра могут отражать разную чувствительность этих зон к посттерапевтическим метаболическим нарушениям у молодых пациентов.

Для определения наиболее информативной области денситометрического исследования при выявлении снижения МПК у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии был использован однофакторный регрессионный анализ. Полученные результаты представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Результаты однофакторной логистической регрессии

Область измерения	B	Exp (B) [95 % CI]	p	Pseudo R-squ
Шейка бедренной кости	0,184	1,202 [0,074, 19,6]	0,897	0,000
Проксимальный отдел бедра	5,020	151,411 [3,164,245,634]	0,011	0,062
Поясничный отдел позвоночника	0,215	1,24 [0,083, 18.545]	0,876	0,000
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$				

Как видно из Таблицы 17, выявленная посредством однофакторного регрессионного анализа статистически значимая потеря МПК в проксимальном отделе бедра увеличивает шанс верификации остеопоротического процесса. Коэффициент детерминации, равный 0.062, свидетельствует о достаточной валидности зависимости величины МПК от области денситометрической оценки состояния костной ткани в проксимальном отделе бедра. Однофакторный анализ выявил, что проксимальный отдел бедренной кости достоверно ассоциирован со снижением МПК у пациентов с ЛХ после интенсивной терапии. Это делает данную зону предпочтительной для денситометрического обследования в целях раннего выявления остеопении и оценки риска патологических переломов.

У пациентов с ЛХ особое влияние на состояние костной ткани имеет непосредственно сам злокачественный процесс [72], потенцирующий активность процессов костного ремоделирования и способствующий ускорению опухолевой пролиферации [35]. Между тем, при злокачественных заболеваниях имеет место дисбаланс половых и кальцийрегулирующих гормонов, дефицит важных для костного метаболизма микроэлементов (кобальта, меди, хрома, цинка) с одновременным ростом продукции остеокальцина и остеопонтинина, продуцируемых остеобластами и играющих ключевую роль в реконструкции костной структуры [54]. Соответственно, при большей распространенности опухоли процессы костного ремоделирования протекают интенсивнее.

В то же время, наличие симптомов опухолевой интоксикации является значимым маркером высокой активности патологического процесса. Появление В-симптомов (лихорадка, ночные поты, потеря массы тела) при ЛХ является

следствием гиперпродукции провоспалительных цитокинов, что отражает цитокиновый «шторм», обусловленный биологической активностью заболевания, и является важным прогностическим фактором [26, 39, 48, 53, 119].

Определим соотношение степени снижения денситометрических показателей в разных областях измерения в зависимости от стадии заболевания у лиц исследуемой группы с ЛХ. Результаты представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Показатели минеральной плотности костной ткани при денситометрическом исследовании среди лиц с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии в зависимости от стадии заболевания

Локализация	Признак	Группа пациентов с ЛХ			
		II (A и B)	III (A и B)	IV (A и B)	p
Стадия лимфомы Ходжкина					
Численность участников, n		22	20	21	–
Шейка бедренной кости	МПК, г/см ²	0,86 [0,64;1,21]	0,83 [0,54;1,24]	0,80 [0,60;1,22]	p _{1,2} =0,145 p _{1,3} =0,165 p _{2,3} =0,177
	Z-критерий	-0,5 [-2,1;1,4]	-0,7 [-2,7; 1,5]	-0,7 [-2,1;1,4]	p _{1,2} =0,838 p _{1,3} =0,072 p _{2,3} =0,970
Численность участников, n		22	20	21	–
Проксимальный отдел бедра	МПК, г/см ²	0,87 [0,66;1,06]	0,83 [0,62;1,09]	0,86 [0,64;1,12]	p _{1,2} =0,693 p _{1,3} =0,152 p _{2,3} =0,683
	Z-критерий	-0,7 [-2,7;1,5]	-1,1 [-2,7;1,6]	-1,0 [0,67;1,40]	p _{1,2} =0,793 p _{1,3} =0,317 p _{2,3} =0,134
Поясничный отдел позвоночника	МПК, г/см ²	1,06 [0,80;1,37]	1,00 [0,67;1,40]	0,99 [0,68;1,28]	p _{1,2} =0,001 p _{1,3} =0,001 p _{2,3} =0,001
	Z-критерий	-0,5 [-2,4;1,6]	-0,7 [-2,5;1,9]	-0,8 [-2,6;0,9]	p _{1,2} =0,041 p _{1,3} =0,011 p _{2,3} =0,033
Примечание – p _{1,2} – отражает различия между первой и второй группами, p _{2,3} – отражает различия между второй и третьей группами, p _{1,3} – отражает различия между первой и третьей группами; все различия значимы при p < 0,05					

Как видно из Таблицы 18, имеется тенденция снижения МПК в зависимости от стадии ЛХ, однако достоверные различия показателя МПК в зависимости от стадии заболевания удастся верифицировать только на уровне поясничного отдела позвоночника, который характеризуется большей степенью сохранности МПК. В то же время, в областях с более значительной потерей МПК (шейке и проксимальном отделе бедра), межстадийных различий изменения данного показателя выявить не удастся.

Регион поясничного отдела, богатый трабекулярной костью с высоким метаболическим потенциалом, особенно чувствителен к системным повреждающим факторам, что объясняет более частое развитие остеопении и остеопороза в этой зоне у пациентов с распространенными стадиями ЛХ.

Более интенсивное костное ремоделирование в трабекулярной кости, доминирующей в позвонках и проксимальных отделах длинных трубчатых костей, обуславливает выбор поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра в качестве основных зон для ДРА при диагностике остеопороза у молодых лиц [166].

На Рисунке 12 представлена частота снижения МПК до степени остеопении и остеопороза в разных областях измерения у пациентов с ЛХ после терапии в зависимости от стадии заболевания.

Как показано на Рисунке 12, имеется тенденция большей распространенности случаев снижения МПК среди пациентов с ЛХ после патогенетической терапии в проксимальном отделе и шейке бедренной кости независимо от стадии заболевания. При этом в области шейки бедра наблюдается большая частота потери МПК до степени остеопороза, а в проксимальном отделе преобладают значения, соответствующие градации остеопении.

В то же время, при относительно высоком проценте нормальных значений минеральной плотности в области поясничного отдела позвоночника, наблюдается статистически значимое снижение данного показателя у лиц с распространенными стадиями заболевания.

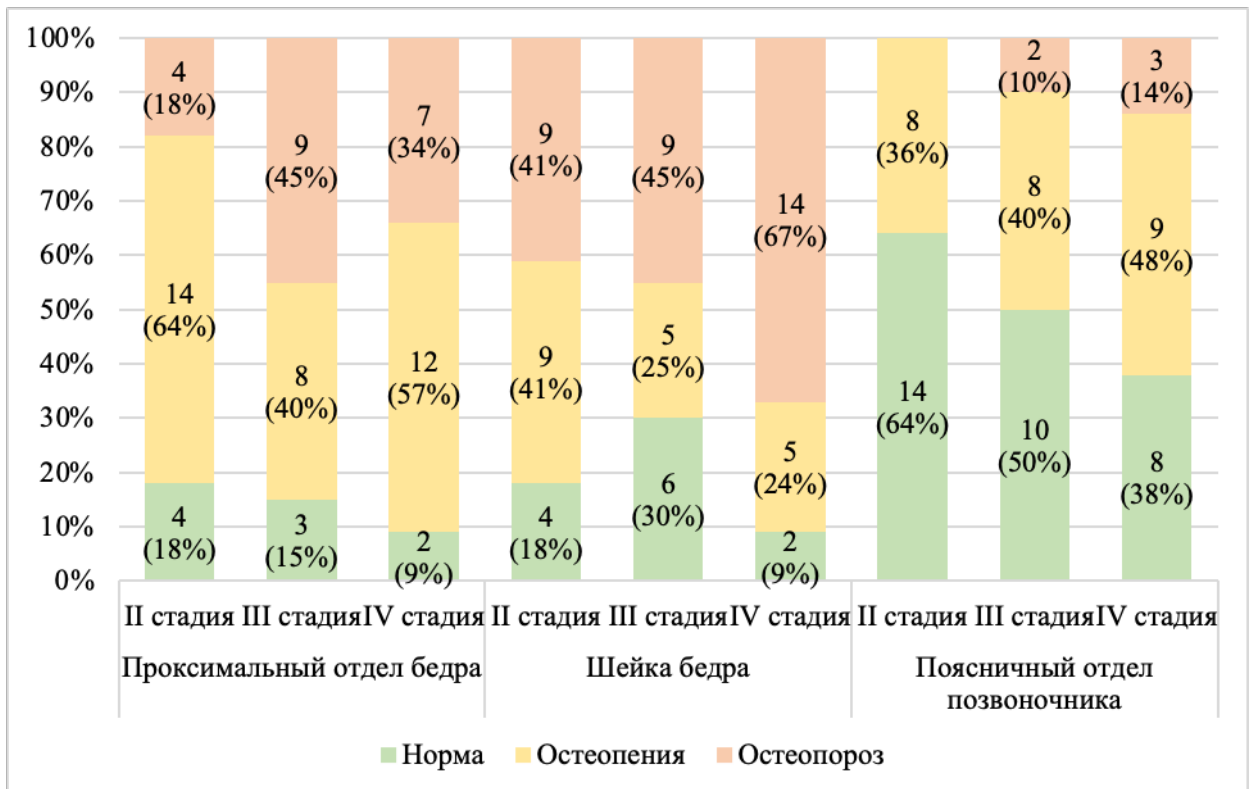


Рисунок 12 – Частота снижения минеральной плотности костной ткани на основе показателей минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии в зависимости от стадии заболевания

Примечание – * – все различия по распространенности остеопении и остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при $p < 0.05$.

Наиболее значимые изменения выявляются в поясничном отделе позвоночника, что коррелирует с высоким риском развития остеопоротических осложнений и требует проактивного ведения пациентов.

Кроме того, у пациентов, получавших аутоТГСК в сочетании с ПХТ, выявлены значимые различия в показателях денситометрии в зависимости от стадии заболевания и исследуемой области. Эти различия, вероятно, обусловлены более высокими суммарными дозами цитостатиков и ассоциированы с увеличением риска нарушений минерализации костной ткани.

Проведенный анализ подтверждает значительную распространенность нарушений минеральной плотности костной ткани у больных ЛХ, получавших высокодозную ПХТ с включением аутоТГСК.

3.2.2. Результаты денситометрической оценки параметров костной ткани у женщин с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, и группы контроля

Согласно некоторым научным данным, остеопороз является ключевым заболеванием костной системы у женщин в постменопаузальном периоде [52]. Лица женского пола с ЛХ, получившие противоопухолевую терапию, включающую аутоТГСК, имеют дополнительные факторы риска снижения МПК такие как вторичная постцитостатическая аменорея, ранняя менопауза, снижение функции яичников, что ассоциировано с инволютивными процессами не только в репродуктивной системе, но и в костной ткани [24, 88].

Таблица 19 содержит результаты денситометрии, характеризующие состояние костной ткани у женщин исследуемых групп. Оценка МПК выполнена в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедренной кости – стандартных зонах для диагностики остеопороза.

Таблица 19 – Показатели минеральной плотности костной ткани при денситометрическом исследовании среди женщин-участниц исследуемых групп

Область измерения		Группа пациентов с Лимфомой Ходжкина	Группа контроля	р
Численность участников, п		33	18	-
Минеральная плотность костной ткани, г/см ²	Шейка бедренной кости	0,82 [0,60;1,13]	1,00 [0,98;1,10]	0,032
	Проксимальный отдел бедра	0,84 [0,62;1,07]	1,04 [0,99;1,20]	0,043
	Поясничный отдел позвоночника	1,00 [0,67;1,39]	1,01 [0,98;1,20]	0,049
Z -критерий	Шейка бедренной кости	-0,53 [-2,1;1,4]	-0,33 [-1,8;2,6]	0,281
	Проксимальный отдел бедра	-0,84 [-2,7;1,0]	-0,24 [-2,3;1,2]	0,042
	Поясничный отдел позвоночника	-0,73 [-3,3;1,7]	-0,26 [-1,5;1,4]	0,035
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$				

Пациентки с ЛХ демонстрируют значимое снижение МПК по всем основным скелетным регионам (Таблица 19), при этом частота патологического снижения Z-критерия в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра достоверно превышает показатели контрольной группы ($p < 0,05$).

В то же время в контрольной группе не зафиксировано ни одного случая снижения МПК или Z-критерия в исследуемых зонах по данным денситометрии.

Как показано на Рисунке 13, при анализе распространенности остеопоротических изменений в зависимости от области измерения, потеря МПК чаще регистрируется в зоне бедренной кости (шейка и проксимальная часть), в то время как в поясничном отделе сохраняются относительно высокие значения.

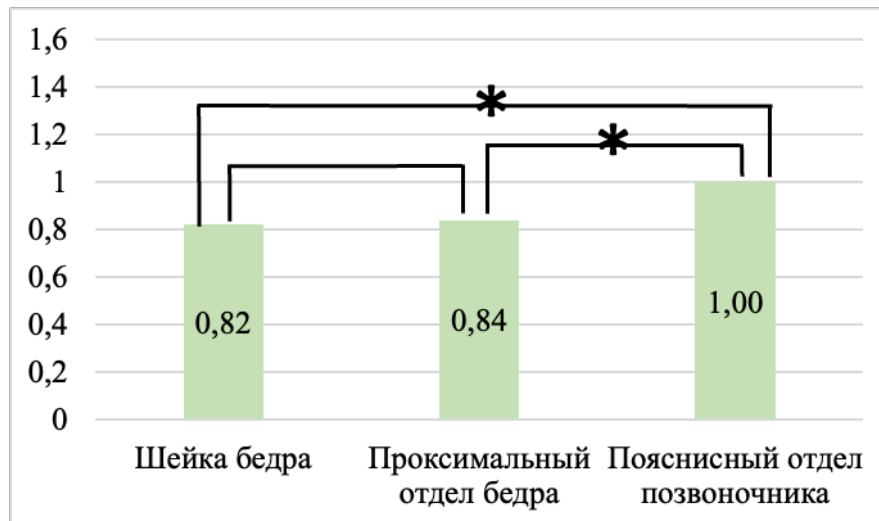


Рисунок 13 – Выраженность снижения минеральной плотности костной ткани в разных областях измерения у женщин с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии

Примечание – * – все различия по выраженности снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при $p < 0.05$.

Распространенность снижения МПК у женщин с ЛХ после аутоТГСК была оценена по результатам DXA-измерений в трех стандартных зонах. Данные представлены на Рисунке 14.

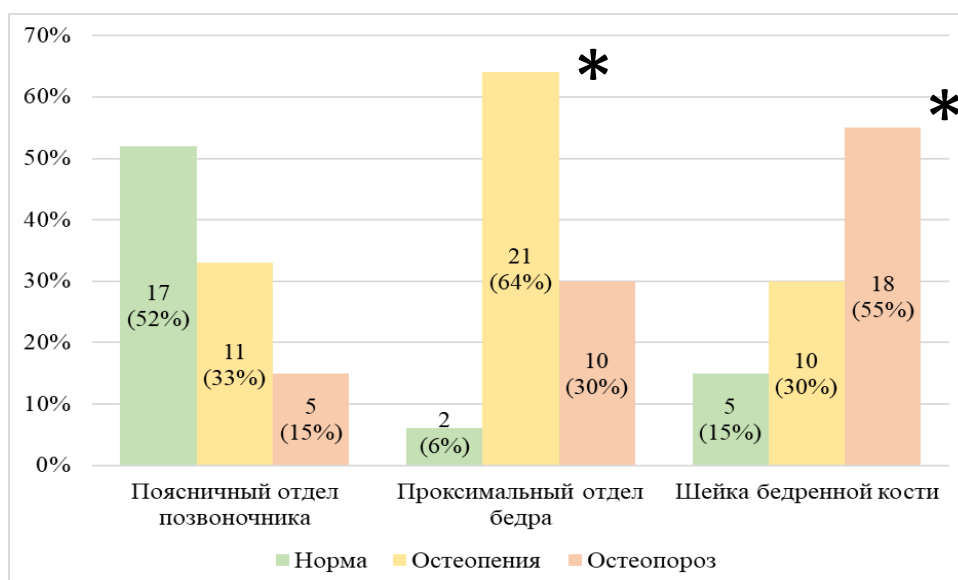


Рисунок 14 – Частота остеопении и остеопороза по данным денситометрии у женщин с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии в зависимости от области измерения

Примечание – * – все различия по распространенности остеопении и остеопороза значимы при $p < 0.05$

Рисунок 14 демонстрирует, что проксимальный отдел бедренной кости является наиболее уязвимой зоной по снижению МПК у женщин с ЛХ после лечения. Частота остеопении в этом регионе достоверно превышает показатели в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра ($p < 0,05$). В то же время диагностика остеопороза у женщин с ЛХ после патогенетической терапии чаще всего основывается на данных по шейке бедренной кости, где частота снижения МПК достоверно выше по сравнению с проксимальным отделом бедра и поясничным отделом позвоночника ($p < 0,05$).

Таким образом, у данной категории пациенток снижение МПК до уровня остеопении и остеопороза преимущественно локализуется в проксимальном отделе бедренной кости и шейке бедра, что подчеркивает особую уязвимость этих анатомических зон к посттерапевтическим нарушениям костного метаболизма. На Рисунке 15 представлена частота остеопении/остеопороза у женщин с ЛХ, перенесших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

(аутоТГСК), оцененная по Z-критерию в зависимости от области денситометрического измерения.

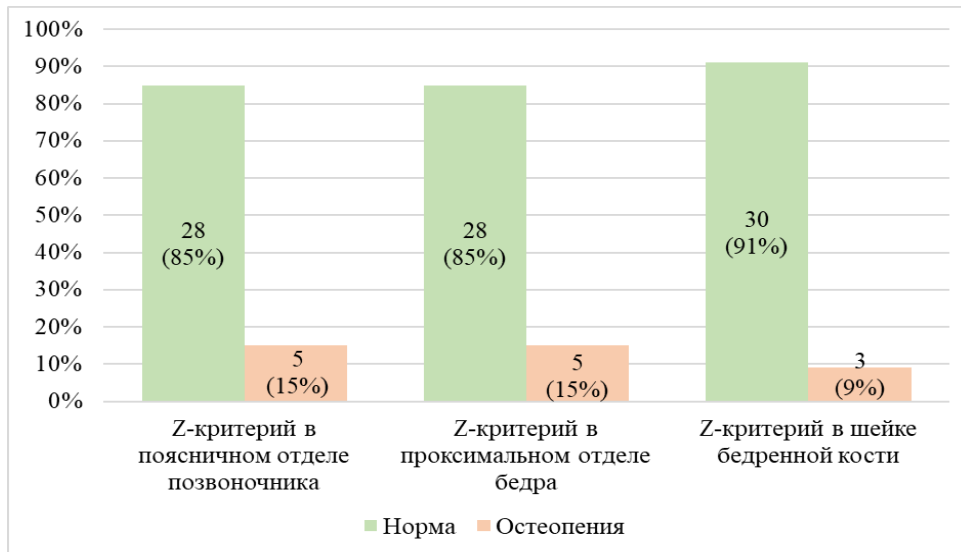


Рисунок 15 – Частота остеопении/остеопороза по данным Z-критерия у женщин с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии в зависимости от области измерения

Как видно из Рисунка 15, у большинства женщин с ЛХ, прошедших комбинированное лечение (стандартная ПХТ + аутоТГСК), Z-критерий находится в пределах возрастной нормы. При этом снижение Z-критерия отмечается в равном количестве случаев во всех областях денситометрического измерения (5 (15%), 5(15%) и 3 (9%) соответственно).

Исследования подтверждают, что у женщин потеря МПК диагностируется в 6 раз чаще, чем у мужчин, что обусловлено действием эстрогенов на формирование и сохранение костной массы [61, 88]. Основной причиной потери МПК у женщин, как правило, считается дефицит эстрогенов на фоне менопаузы [88]. Развитие остеопороза у женщин молодого возраста индуцировано медикаментозной или хирургической менопаузой, например, применением химиотерапевтических препаратов, обладающих высокой степенью влияния на функции гонад [92]. Результаты анализа состояния костной ткани у женщин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, с сохранной и нарушенной менструальной функцией, представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Показатели минеральной плотности костной ткани при денситометрическом исследовании среди женщин с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии в зависимости от сохранности менструальной функции

Область измерения		Пациентки с нарушенной менструальной функцией	Пациентки с сохранной менструальной функцией	p
Численность участников, n		25	8	-
Минеральная плотность костной ткани, г/см ²	Шейка бедренной кости	0,78 [0,60;1,02]	1,05 [1,01;1,13]	0,008
	Проксимальный отдел бедра	0,81 [0,62;1,07]	1,06 [1,03;1,09]	0,032
	Поясничный отдел позвоночника	0,98 [0,67;1,39]	1,08 [0,94;1,37]	0,048
Z -критерий	Шейка бедренной кости	-0,81 [-2,1;1,1]	0,35 [-1,2;1,4]	0,179
	Проксимальный отдел бедра	-1,02 [-2,7;1,0]	-0,28 [-1,6;0,9]	0,041
	Поясничный отдел позвоночника	-0,87 [-3,3;1,7]	-0,30 [-1,9;1,6]	0,008
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$				

Согласно данным, представленным в Таблице 20, у пациенток с ЛХ, перенесших противоопухолевое лечение и имеющих нарушения менструальной функции, отмечается достоверное снижение МПК во всех исследуемых областях по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Особенно высокая частота снижения Z-критерия до уровня остеопении и остеопороза выявлена у женщин с вторичным постцитостатическим нарушением менструального цикла. В контрольной группе снижение МПК и отклонения Z-критерия не зафиксированы.

При этом, как видно из Рисунка 16, наиболее подверженными поражению зонами являются шейка бедра и проксимальный отдел бедренной кости.

Проведен анализ распространенности снижения МПК у женщин с ЛХ после проведения противоопухолевой терапии, включающей аутоТГСК, в зависимости от сохранности менструального цикла, результаты которого приведены на Рисунке 14.

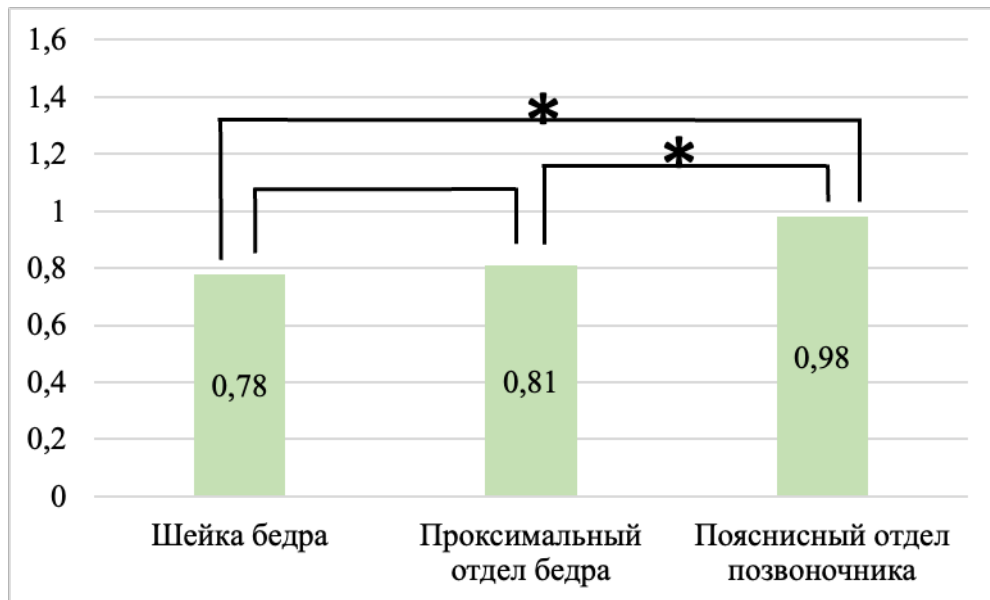


Рисунок 16 – Выраженность снижения минеральной плотности костной ткани в разных областях измерения у женщин с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии с нарушением менструальной функции

Примечание – * – все различия по выраженности снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при $p < 0.05$

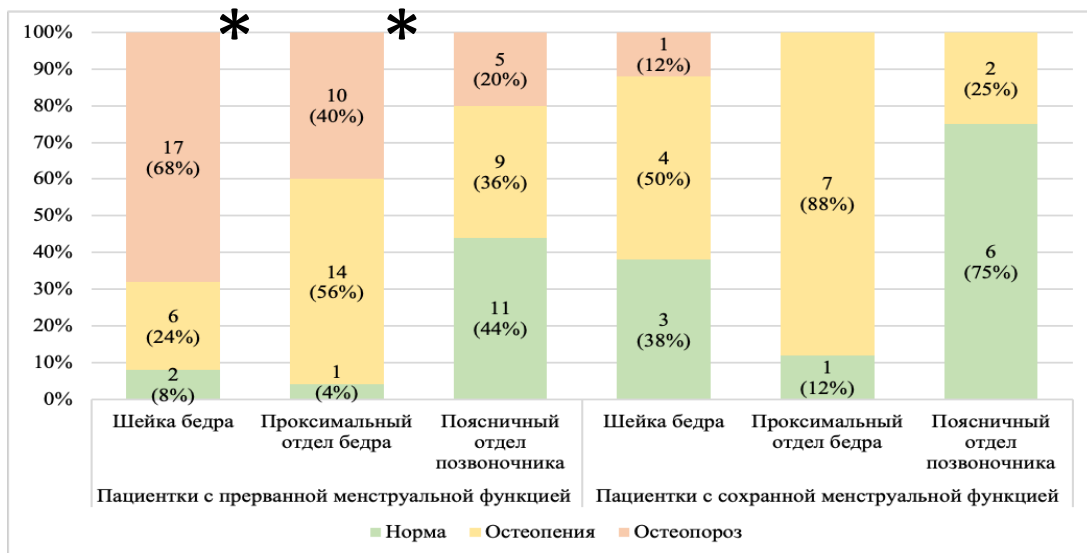


Рисунок 17 – Частота выявления остеопении и остеопороза среди женщин с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии, в различных областях измерения с учетом сохранности менструальной функции

Примечание – * – все различия по выраженности снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при $p < 0.05$

Пациентки с ЛХ и нарушением менструальной функции после терапии демонстрируют более тяжелые нарушения костного метаболизма: остеопороз преобладает в шейке бедра, тогда как остеопения – в проксимальном отделе (Рисунок 14). У женщин с сохранным менструальным циклом снижение МПК выражено в меньшей степени и локализуется преимущественно в проксимальном отделе бедренной кости, что указывает на защитный эффект сохраненной овариальной функции.

Полученные данные подтверждают тесную взаимосвязь между овариальной функцией и состоянием костной ткани у женщин, перенесших ПХТ и аутоТГСК. Гипоэстрогения, обусловленная вторичной аменореей, ассоциирована с более выраженным снижением МПК во всех оцененных регионах, особенно в зонах, богатых трабекулярной костью. Сохранение менструального цикла ассоциируется со снижением риска развития остеопоротических изменений, что подчеркивает прогностическую и профилактическую значимость мониторинга менструальной функции.

Для оценки влияния менструальной функции на состояние костной ткани у женщин с ЛХ, перенесших аутоТГСК, был проанализирован уровень остеопении/остеопороза с использованием Z-критерия – показателя, отражающего отклонение МПК от возрастной нормы для пола. Результаты, дифференцированные по признаку сохранения или нарушения менструального цикла, представлены на Рисунке 18.

Как показано на Рисунке 15, у пациенток с ЛХ, сохранивших менструальную функцию после противоопухолевой терапии, значения Z-критерия во всех исследуемых анатомических регионах (поясничный отдел позвоночника, шейка и проксимальный отдел бедренной кости) находились в пределах возрастной нормы. Среди женщин с ЛХ, у которых развилась вторичная аменорея, снижение Z-критерия до патологического уровня выявлено с сопоставимой частотой во всех зонах денситометрического обследования. При этом частота снижения достоверно превышала показатели группы с сохранным циклом ($p < 0,05$).

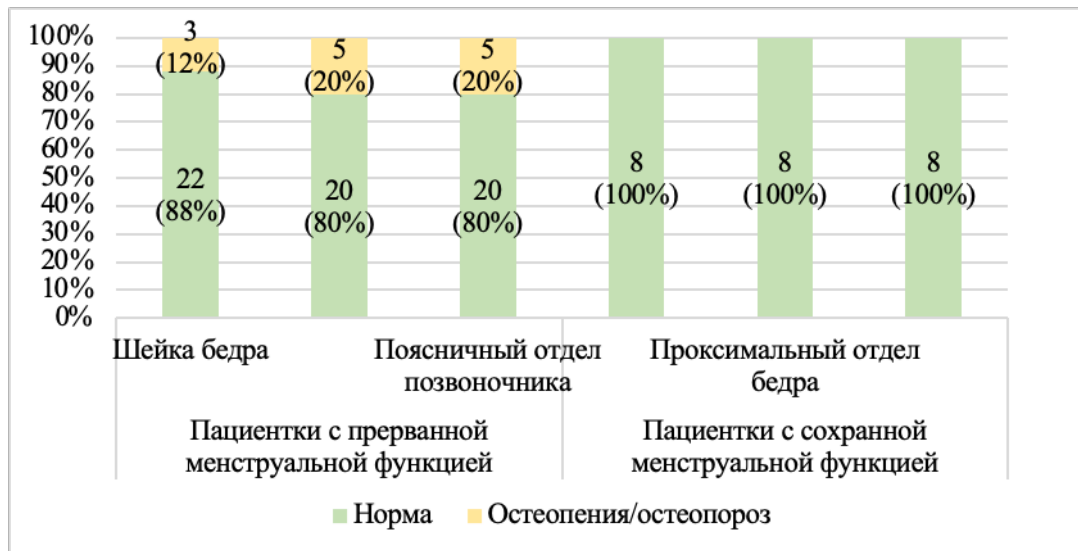


Рисунок 18 – Частота выявления остеопении/остеопороза среди женщин с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии, в различных областях измерения с учетом сохранности менструальной функции на основе Z-критерия

Равномерное распределение нарушений по всем регионам указывает на системный характер поражения костной ткани, обусловленный выраженным и длительным дефицитом эстрогенов.

Таким образом, у женщин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, включающую аутоТГСК, развитие постцитостатических нарушений менструального цикла ассоциируется с повышенным риском снижения МПК и развитием низкоэнергетических переломов.

Полученные результаты обследования свидетельствуют о высокой частоте снижения МПК у женщин с ЛХ после комбинированного противоопухолевого лечения с включением ПХТ и аутоТГСК, а в качестве приоритетных анатомических локализаций для мониторинга состояния костной ткани подтверждены поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел бедренной кости.

3.2.3. Результаты денситометрической оценки факторов риска развития остеопоротического процесса у мужчин с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, и группы контроля

Хотя остеопороз у мужчин встречается реже, чем у женщин, его развитие связано со схожими механизмами снижения МПК. Возможны различия в выборе приоритетных зон денситометрического исследования, что обусловлено половыми особенностями костного метаболизма и профилем риска переломов.

Состояние костной микроархитектоники у мужчин с ЛХ, получивших комплексное лечение с аутоТГСК, и участников контрольной группы было оценено посредством DXA-сканирования в стандартных регионах: поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. Полученные данные систематизированы и представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Показатели минеральной плотности костной ткани при денситометрическом исследовании среди мужчин-участников исследуемых групп

Область измерения		Группа пациентов с Лимфомой Ходжкина	Группа контроля	p
Численность участников, n		30	12	-
Минеральная плотность костной ткани, г/см ²	Шейка бедренной кости	0,84 [0,54;1,13]	1,04 [0,99;1,24]	0,006
	Проксимальный отдел бедра	0,87 [0,64;1,12]	1,06 [1,00;1,22]	0,013
	Поясничный отдел позвоночника	1,03 [0,74;1,19]	1,04 [0,97;1,40]	0,024
Z -критерий	Шейка бедренной кости	-0,8 [-2,2;1,5]	-0,54 [-1,8;1,5]	0,980
	Проксимальный отдел бедра	-0,8 [-2,6;1,9]	-0,54 [-2,0;1,4]	0,691
	Поясничный отдел позвоночника	-0,81 [-2,4;1,5]	-0,44 [-2,0;0,9]	0,124
Примечание – все различия значимы при p < 0,05				

Таблица 21 демонстрирует, что у мужчин с ЛХ, перенесших противоопухолевую терапию, наблюдается достоверное снижение МПК во всех

изученных анатомических регионах – поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедренной кости – по сравнению с контрольной группой. При этом значения МПК в контрольной группе соответствовали возрастной норме.

Несмотря на выявленные межгрупповые различия, у всех участников исследования – как у пациентов с ЛХ, так и у лиц из контрольной группы – Z-критерий оставался в пределах возрастной нормы.

Как показано на Рисунке 19, у мужчин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, показатель МПК в области шейки бедра и проксимального отдела бедренной кости достоверно снижен в сравнении с таковым поясничного отдела позвоночника.

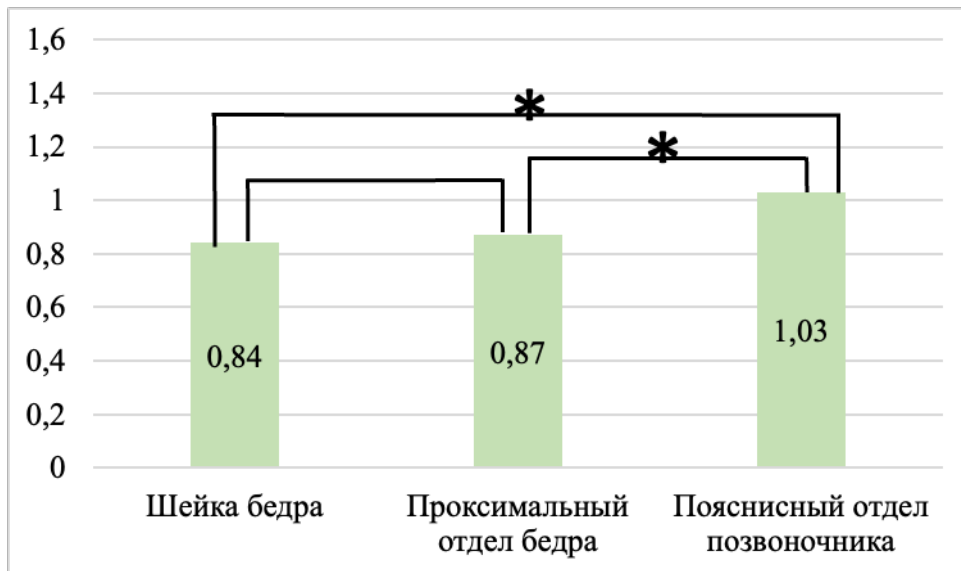


Рисунок 19 – Выраженность снижения минеральной плотности костной ткани в разных областях измерения у мужчин с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии

Примечание – * – все различия по выраженности снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при $p < 0.05$

На Рисунке 20 также отражены данные о частоте остеопении и остеопороза среди мужчин в исследуемых группах, оцененные по показателям МПК в различных областях денситометрического измерения.

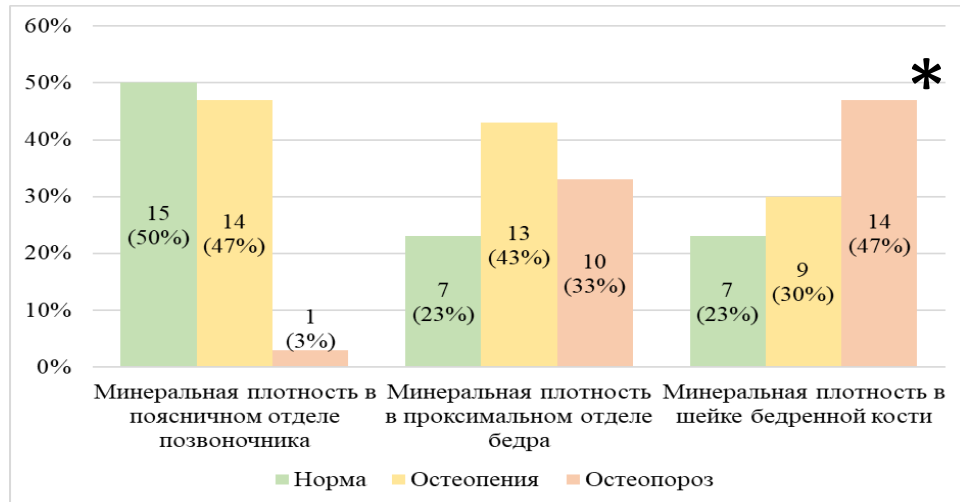


Рисунок 20 – Частота остеопении и остеопороза по данным денситометрии у мужчин с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии в зависимости от области измерения

Примечание – * – все различия по распространенности остеопении и остеопороза значимы при $p < 0.05$

Как видно из Рисунка 20, снижение МПК до степени остеопороза у мужчин с ЛХ, перенесших противоопухолевое лечение, достоверно чаще выявляется в области шейки бедра. При этом остеопения чаще регистрируется в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости.

Таким образом, наиболее выраженные нарушения МПК у данной категории пациентов локализуются преимущественно в бедренной кости – как в шейке, так и в проксимальном отделе, – что указывает на их высокую чувствительность к посттерапевтическим костным изменениям.

Анализ частоты остеопенических изменений по данным Z-критерия у мужчин с ЛХ после комбинированной терапии, включающей аутоТГСК, проведен в зависимости от анатомической зоны измерения. Результаты отражены на Рисунке 21.

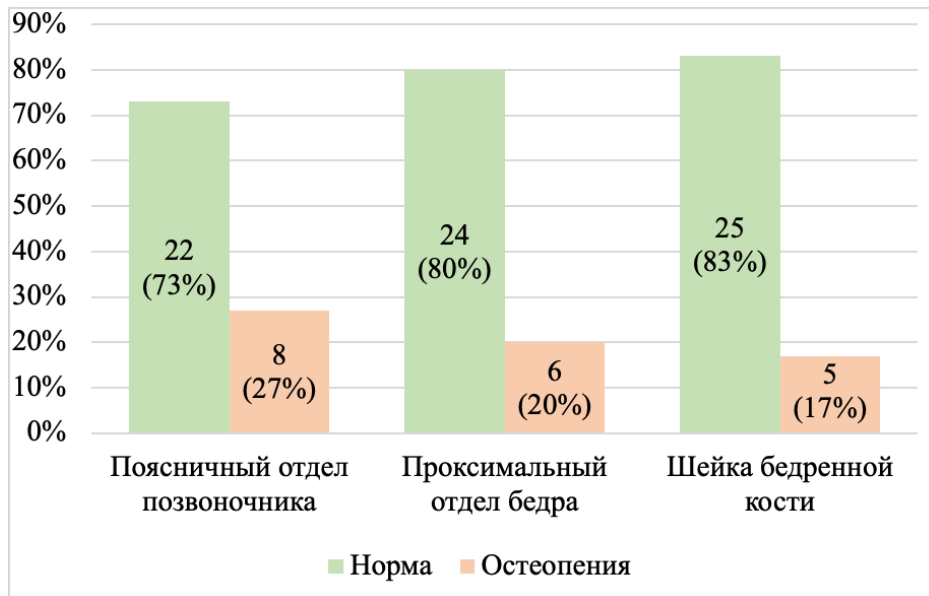


Рисунок 21 – Частота остеопении/остеопороза по данным Z-критерия у мужчин с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии в зависимости от области измерения

Примечание – * – все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза на основании показателей Z-критерия у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при $p < 0.05$

Согласно Рисунку 21, частота остеопении/остеопороза по Z-критерию у мужчин с ЛХ сопоставима во всех исследуемых зонах.

Наиболее выраженные снижения Z-критерия зафиксированы в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, что указывает на повышенную чувствительность этих областей к нарушениям минеральной плотности костной ткани после противоопухолевого лечения.

Анализ денситометрических показателей выявил, что проксимальный отдел бедренной кости представляет собой ключевую зону поражения у мужчин с ЛХ, прошедших комбинированное лечение с аутоТГСК. Преобладание снижения МПК в этом регионе отражает его чувствительность к посттерапевтическим метаболическим нарушениям и обосновывает его приоритетное значение при оценке риска патологических переломов.

3.3. Результаты применения математических моделей прогноза необходимости проведения профилактических мероприятий остеопоротического процесса у пациентов, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в дополнение к полихимиотерапии, и группы контроля

На сегодняшний день активно развивающейся отраслью клинической медицины является математическое прогнозирование. Оно дает возможность своевременного прогнозирования развития осложнений и ответа на лечение. Иными словами, математическое прогнозирование открывает возможности к персонализированному подходу в медицине, в том числе в онкогематологии.

На основе данных опросов пациентов и денситометрических исследований разработаны две модели для оценки потребности в профилактике остеопороза у лиц с ЛХ, прошедших аутологичную трансплантацию стволовых клеток на фоне стандартной химиотерапии. Разработанные прогностические модели могут применяться в рамках ранней диагностики остеопороза самостоятельно в качестве скрининга, а также одновременно, дополняя друг друга.

3.3.1. Математическая модель прогноза необходимости профилактики остеопоротического процесса на основании анкетирования у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток дополнительно к полихимиотерапии

В качестве основы для разработки прогностической модели был выбран опросник «Карта изучения факторов риска переломов», стандартизированный инструмент оценки на основе анамнестической информации о факторах, ассоциированных со снижением МПК. В ходе математического моделирования использовались количественные и качественные переменные, имеющие вид – дихотомических, где положительное значение параметра было принято за 1,

отрицательное – за 0. При этом, среди множества исследуемых предикторов посредством логистической регрессии были выявлены наиболее значимые, в большей степени оказывающие влияние на развитие неблагоприятного исхода (остеопороза).

Факторы риска, имеющие наибольшее влияние на развитие остеопороза, используемые для создания прогностической модели необходимости профилактических мероприятий, представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Факторы риска остеопороза, используемые для построения модели прогноза на основании факторов риска

Переменные	coef (B)	Exp (B)	p
Низкий уровень активности	6,981	1075.994 [25.835, 44838.831]	<0,001
Уровень физической активности	2,537	12.642 [0.839, 190.335]	0,067
Переломы шейки бедра в анамнезе	2,501	12.195 [0.006, 26511.652]	0,524
Средний уровень активности	1,961	7.106 [0.517, 97.677]	0,143
Другие переломы	1,476	4.375 [0.967, 19.815]	0,055
Курение	0,898	2.455 [0.704, 8.55]	0,159
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м²	0,409	1.505 [1.152, 1.968]	0,003
Высокий уровень активности	0,274	1.315 [0.018, 98.415]	0,901
Прием заместительной гормональной терапии	0,18	1.197 [0.251, 5.705]	0,822
Возраст, лет	-0,066	0.936 [0.838, 1.047]	0,247
Количество переломов предплечья	-0,126	0.882 [0.0, 1911.508]	0,974
Масса тела, кг	-0,214	0.807 [0.717, 0.909]	<0,001
Низкий уровень потребления кальция	-0,332	0.717 [0.2, 2.576]	0,611
Переломы предплечья	-0,483	0.617 [0.008, 47.477]	0,827
Переломы у родителей в анамнезе	-1,016	0.362 [0.028, 4.736]	0,439
Пол	-1,759	0.172 [0.031, 0.954]	0,044
Удаление яичников	-14,865	0.0 [0.0, inf]	0,994
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

На основании факторов риска, перечисленных в Таблице 22, была разработана прогностическая математическая модель, позволяющая оценить вероятность снижения МПК и определить потребность в профилактике остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших интенсивное лечение с аутоТГСК.

Полученная прогностическая модель имеет вид уравнения:

$$\text{ВПП} = 1 / (1 + e^{(-x)}), \quad (1)$$

где ВПП – это вероятность прогнозирования результата необходимости профилактики остеопороза, а $x = + 6.981 \times (\text{низкий уровень активности}) + 2.537 \times (\text{уровень физической активности}) + 2.501 \times (\text{переломы шейки бедра в анамнезе}) + 1.961 \times (\text{средний уровень активности}) + 1.476 \times (\text{другие переломы}) + 0.898 \times (\text{курение}) + 0.409 \times (\text{индекс массы тела (ИМТ), кг/м}^2) + 0.274 \times (\text{высокий уровень активности}) + 0.18 \times (\text{прием заместительной гормональной терапии}) - 0.066 \times (\text{возраст, лет}) - 0.126 \times (\text{количество переломов предплечья}) - 0.214 \times (\text{масса тела, кг}) - 0.332 \times (\text{низкий уровень потребления кальция}) - 0.483 \times (\text{переломы предплечья}) - 1.016 \times (\text{переломы у родителей в анамнезе}) - 1.759 \times (\text{пол}) - 14.865 \times (\text{удаление яичников})$ [4, 78, 79].

С целью оценки качества сформированной модели применялись четырехпольная таблица сопряженности, ROC-анализ и показатель AUC с построением ROC-кривых и расчетом площади фигуры под ROC-кривыми – ROC-AUC. Полученная в ходе оценки качества модели ROC-кривая представлена на Рисунке 22.

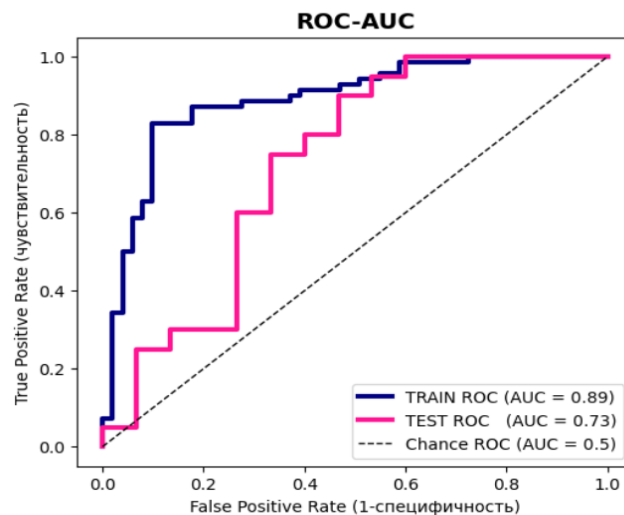


Рисунок 22 – Кривая ROC-AUC для модели прогноза необходимости профилактики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на основании факторов риска

Кривая ROC-анализа, представленная на Рисунке 22, свидетельствует о хорошем качестве модели, о чем говорит значение площади под кривой (ROC-AUC), равное 0.73, на тестовой выборке. Для прогностической модели также

были рассчитаны параметры точности, чувствительности и специфичности. Полученные данные представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Параметры качества модели прогноза необходимости профилактики остеопороза на основании факторов риска

Мера оценки	Обучающая выборка	Тестовая выборка
ROC-AUC	88,9 [83,4; 94,2] %	72,7 [57,4; 86,9] %
Точность	82,6 [76,9; 88,4] %	71,4 [60,0; 82,9] %
Чувствительность	82,9 [74,7; 90,5] %	75,0 [59,1; 91,3] %
Специфичность	82,4 [73,5; 90,7] %	66,7 [46,2; 85,7] %

Как видно из Таблицы 23, разработанная прогностическая модель демонстрирует хорошие показатели точности и чувствительности, а также удовлетворительный уровень специфичности. Недостаточно высокие параметры специфичности могут быть обусловлены учетом лишь основных предикторов, а также простотой созданной модели.

При разработке модели исследователи стремились учитывать только наиболее значимые факторы, оказывающие наибольшее влияние на результат исследования. Несущественные явления и факторы, оказывающие незначительное влияние на работу объекта, в модели во внимание не принимаются.

Созданная прогностическая модель дает возможность на основании данных анамнеза и антропометрического обследования определить необходимость проведения профилактических мероприятий остеопороза для данного пациента. Предложенная модель может применяться без ограничений у молодых пациентов с ЛХ, прошедших патогенетическое лечение, и не предполагает необходимости проведения дополнительных лабораторно-инструментальных обследований. Указанное выше подтверждает высокую практическую значимость данной математической модели прогнозирования как эффективного скринингового инструмента для диагностики снижения МПК у молодых людей с ЛХ.

3.3.2. Математическая модель прогноза необходимости профилактики остеопоротического процесса на основании денситометрических показателей у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток дополнительно к полихимиотерапии

Существующая модель прогнозирования необходимости профилактики переломов у людей с ЛХ с низкой костной массой, основанная на данных опроса, имеет ограниченную точность. Для улучшения этого аспекта разработана новая прогностическая модель, использующая данные денситометрии, основанная на комплексе денситометрических показателей, может применяться как в дополнение к анкетированию, так и самостоятельно для диагностики и оценки необходимости профилактических мер.

Денситометрия в трех ключевых зонах измерения: шейке и проксимальном отделе бедренной кости, поясничном отделе позвоночника проведена всем участникам исследования. С помощью статистического анализа данных были верифицированы наиболее значимые параметры, на основании которых и была построена данная модель прогноза. Используемые переменные представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Параметры денситометрического исследования, используемые для построения модели прогноза на основании денситометрических данных

Переменные	coef (B)	Exp (B)	p
const	55,342	1.0832413194163414e+24 [2834248735318.065, 4.136929011234474e+35]	<0,001
МПК Шейка бедренной кости	-25,604	0.0 [0.0, 0.0]	<0,001
МПК Проксимальный отдел бедренной кости	-37,885	0.0 [0.0, 0.0]	<0,001
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$			

Данные Таблицы 24 показывают, что шейка и проксимальный отдел бедренной кости являются наиболее предиктивными зонами для измерения МПК у

пациентов с ЛХ после терапии. На основе анализа полученных данных разработана прогностическая модель для выявления пациентов, нуждающихся в профилактике остеопороза. Модель представлена уравнением:

$$\text{ВПР} = 1 / (1 + e^{-x}), \quad (2)$$

где ВПР – вероятность прогнозирования результата – необходимости профилактики остеопороза, а $x = + 55.342 - 25.604 \times (\text{МПК шейки бедренной кости}) - 37.885 \times (\text{МПК проксимального отдела бедренной кости})$ [78, 80].

Было определено значение пороговой точки: при ВПР, равной 0,7 и выше показано проведение профилактических мероприятий по предупреждению остеопороза у данного пациента.

Было определено значение пороговой точки: при ВПР, равной 0,7 и выше показано проведение профилактических мероприятий по предупреждению остеопороза у данного пациента.

Оценка качества сформированной модели прогноза также была произведена посредством построения четырехпольной таблицы сопряженности, построения ROC-кривых с расчетом площади фигуры ROC-AUC. Полученная ROC-кривая представлена на Рисунке 23.

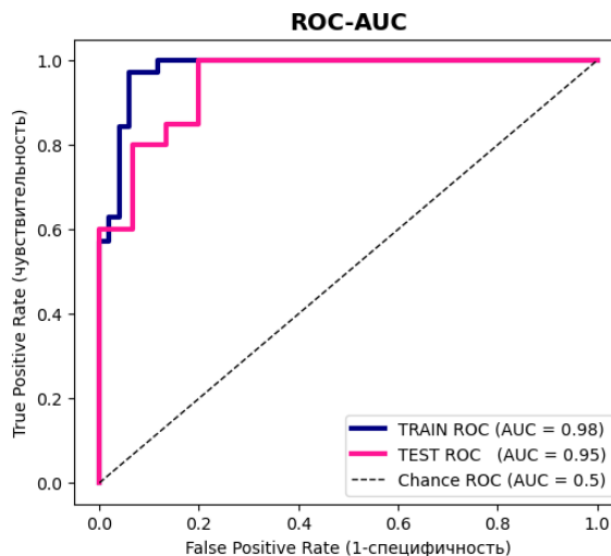


Рисунок 23 – Кривая ROC-AUC для модели прогноза необходимости профилактики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на основании денситометрических данных

Рисунок 23 иллюстрирует высокое качество регрессионной модели, подтвержденное значением ROC-AUC, достигшим 0,95 на тестовой выборке. Полученная прогностическая модель обеспечивает обоснованный подход к определению показаний к профилактике остеопороза у пациентов с ЛХ с использованием данных денситометрического исследования.

Проанализируем параметры точности, чувствительности и специфичности представленной модели, построенной на основании данных денситометрии, показанные в Таблице 25.

Таблица 25 – Параметры качества прогностической модели необходимости профилактики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на основании денситометрических данных

Мера оценки	Обучающая выборка	Тестовая выборка
ROC-AUC	98,0 [95,7; 99,6] %	95,0 [88,3; 100,0] %
Точность	93,4 [89,3; 96,7] %	88,6 [80,0; 97,1] %
Чувствительность	92,9 [87,3; 98,2] %	95,0 [85,0; 100,0] %
Специфичность	94,1 [88,2; 98,3] %	80,0 [60,0; 94,7] %

Результаты, приведенные в Таблице 25, свидетельствуют о высоком качестве диагностического алгоритма: он демонстрирует отличные параметры чувствительности и хорошие значения точности и специфичности.

Представленные данные свидетельствуют о том, что в группе молодых пациентов с ЛХ модель, интегрирующая денситометрические параметры, превосходит по точности модель, построенную лишь на анамнестической информации и не включающую результаты DXA-сканирования.

При этом обе прогностические модели обладают высокой практической ценностью и могут быть использованы поодиночке как самостоятельные диагностические подходы или одновременно, повышая качество диагностики, позволяя своевременно начать комплекс профилактических мероприятий остеопоротического процесса у пациентов с ЛХ, получивших аутоТГСК в дополнение к стандартной ПХТ.

В итоге установлено, что созданные прогностические модели позволяют эффективно выявлять пациентов с ЛХ, имеющих высокий риск развития остеопении и остеопороза после проведения патогенетического лечения, и обоснованно определять потребность в профилактической коррекции.

3.4. Клинические случаи

Клинический случай № 1

Пациент О., 28 лет, был госпитализирован в ноябре 2018 года в отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга Свердловской областной клинической больницы № 1 (Екатеринбург).

В течение последних четырех-пяти месяцев пациент испытывал слабость, отмечал потливость в ночное время суток и лихорадку до 38°C без видимой причины. Около двух месяцев назад пациента также стало беспокоить увеличение размеров шейных и подмышечных лимфатических узлов. Пациент был обследован по месту жительства. Общий анализ крови не выявил значимых отклонений от референсных значений. Согласно данным УЗИ периферических лимфатических узлов, установлено наличие аденопатии шейных лимфоузлов, формирующих конгломераты размером до 20 мм справа и до 25 мм слева, а также единичных увеличенных подмышечных лимфоузлов до 20 мм с обеих сторон.

В ходе диагностического поиска была выполнена эксцизионная биопсия лимфатического узла слева 25.10.2018. На основании гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата периферического лимфатического узла верифицирована классическая ЛХ, нодулярный склероз, I тип (PAX5+ CD30+ MUM1+).

Согласно протоколу обследования пациентов с ЛХ в процессе диагностики и установки диагноза была выполнена трепанобиопсия задней ости подвздошной кости с целью верификации поражения костного мозга. При исследовании данных за поражение костного мозга лимфопролиферативным заболеванием не получено.

С целью стадирования опухолевого процесса пациенту выполнена ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой 16.11.2018. Результаты ПЭТ/КТ-исследования выявили множественные патологически измененные лимфатические узлы с повышенной метаболической активностью. В шейных, подмышечных (аксиллярных) и внутрибрюшных лимфоузлах обнаружены очаги размером до 25 мм по короткой оси, демонстрирующие интенсивную гиперфиксацию радиофармпрепарата (SUV_{max} 8.2-12.4).

Комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование позволило поставить окончательный диагноз: классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз (гистологический вариант I типа), IIIВ стадия по Ann Arbor.

С ноября по январь 2019 г. пациент получал программную ХТ в режиме BEACOPP-14 в объеме 4 курсов. С целью верификации ответа на проводимое лечение выполнено рестадирование в объеме ПЭТ/КТ. Согласно результатам ПЭТ/КТ от февраля 2019 г. наблюдается полный регресс очагов патологической фиксации РФП. Констатирована полная ремиссия. Далее пациент находился под наблюдением врача-гематолога.

В марте 2020 г. пациент отметил увеличение подмышечного лимфоузла. Выполнена ПЭТ/КТ, согласно результатам которой обнаружены вновь появившиеся очаги патологической фиксации в области подмышечных и внутригрудных лимфоузлов. Констатирован I ранний рецидив.

Принято решение о проведении ПХТ в режиме escBEACOPP. Пациент получил 4 курса ПХТ по вышеуказанной схеме к августу 2020 г., после чего снова выполнено рестадирование в объеме ПЭТ/КТ. По результатам обследования на основании частичного регресса (на 50%) всех выявленных ранее патологических очагов была констатирована частичная ремиссия.

Консилиум врачей-гематологов, проанализировав данные диагностики, гистологические характеристики опухоли (нодулярный склероз I типа), рецидивирующее течение заболевания, возраст пациента (32 года) и его общее состояние, принял решение о необходимости проведения дополнительной терапии для закрепления достигнутого терапевтического эффекта. С этой целью

было рекомендовано выполнение еще 2 курсов ПХТ по схеме GemP (гемцитабин + цисплатин + метилпреднизолон) с последующим проведением аутоТГСК. Выбранная тактика лечения обусловлена промежуточной группой риска (ШВ стадия по Ann Arbor с поражением шейных, аксиллярных и внутрибрюшных лимфоузлов) и направлена на снижение вероятности рецидива заболевания, улучшение долгосрочных результатов лечения и повышение выживаемости пациента.

В период с августа по ноябрь 2020 года пациент успешно завершил два курса ПХТ по протоколу GemP (гемцитабин + цисплатин + метилпреднизолон). Проведенное контрольное обследование с применением ПЭТ/КТ показало сохранение частичной ремиссии заболевания.

В преддверье аутоТГСК проведено кондиционирование в режиме LEAM. Трансплантация выполнена в ноябре 2020 г., в ходе которой пациенту было введено CD34+ гемопоэтических стволовых клеток в объеме 4.3×10^6 /кг массы тела пациента.

В январе 2021 года пациенту было проведено контрольное ПЭТ/КТ-исследование, результаты которого подтвердили полную ремиссию заболевания. Исследование не выявило очагов патологического накопления РФП, что исключает наличие остаточной опухолевой активности. Ранее пораженные лимфатические узлы уменьшились до нормальных размеров (не более 10 мм) и не проявляли метаболической активности, соответствующей злокачественному процессу.

После завершения курсов ПХТ и аутоТГСК пациенту было проведено комплексное денситометрическое исследование для оценки минеральной плотности костной ткани. Исследование выполнялось в трех стандартных анатомических зонах: поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости и шейке бедра (Рисунок 24).

Результаты денситометрического исследования (DXA) показали следующее состояние костной ткани: в области шейки бедра зафиксировано снижение минеральной плотности кости до 0.937 г/см^2 , что соответствует диагностическому

критерию остеопении. Наиболее выраженное снижение МПК отмечено в проксимальном отделе бедренной кости (0.716 г/см^2), что попадает в диапазон остеопороза согласно диагностическим критериям. Важно отметить, что в поясничном отделе позвоночника (уровень L1-L4) значимых изменений минеральной плотности не выявлено.

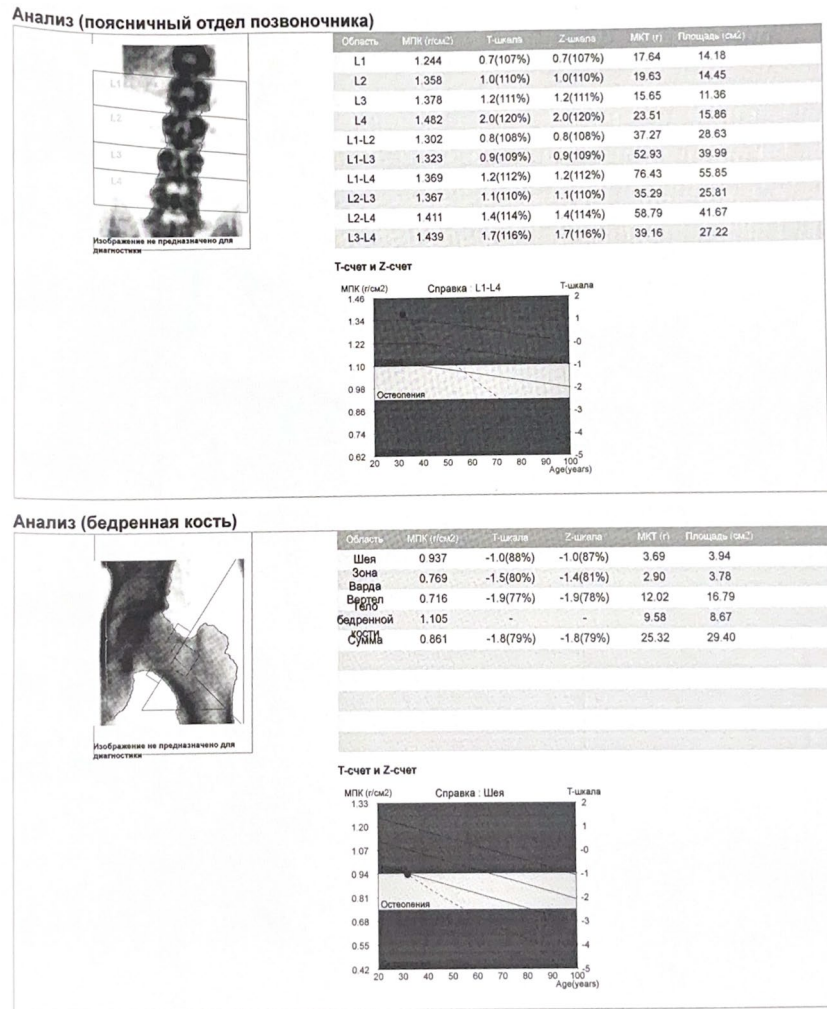


Рисунок 24 – Результаты денситометрического исследования костной ткани пациента О.

На основании значений МПК указанных областей был рассчитан Z-критерий. На всех трех уровнях измерения не было обнаружено низкой МПК для хронологического возраста (-1 в области шейки бедра, -1.9 в проксимальном отделе бедра, 1.2 в поясничном отделе позвоночника).

Для решения вопроса о проведении профилактических мероприятий потери МПК в данном случае могут быть использованы прогностические модели на

основании данных анамнеза и с использованием денситометрических показателей.

По данным опроса (Рисунок 25) пациент имеет следующие факторы риска: дефицит массы тела (ИМТ 18,0 кг/м²), низкий уровень физической активности, наличие в анамнезе переломов предплечья и других неуточненных локализаций, курение.

Полученное по формуле (1) значение (0,9995) значительно превышает установленный пороговый уровень (0,64), при котором профилактические меры считаются оправданными. Таким образом, пациент классифицируется как лицо с максимальным риском развития остеопороза, и ему показано своевременное назначение профилактической терапии.

Повышение точности диагностического алгоритма выявления пациентов, нуждающихся в профилактике остеопороза, возможно за счет внедрения математической прогностической модели, основанной на данных денситометрии. Модель прогноза приведена в формуле (2).

КАРТА ИЗУЧЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ

I. Социально-демографические данные	
1. Пол	мужской <input checked="" type="checkbox"/> женский – 2
2. Дата рождения	07.07 1990 число месяц год (две последние цифры)
3. Семейное положение	одиноким <input checked="" type="checkbox"/> в браке – 2 живём отдельно – 3 разведен (-а) – 4 вдова (-ец) – 5
4. Образование	начальное – 1 среднее – 2 среднее специальное <input checked="" type="checkbox"/> высшее – 4
II. Состояние здоровья	
5. Говорил ли Вам когда-либо врач, что Вы страдаете одним из нижеперечисленных заболеваний?	
– тиреотоксикоз	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– гиперпаратиреоз	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– сахарный диабет	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– если "Да", получаете ли Вы инсулин	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– нарушение мозгового кровообращения	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– хронические заболевания лечены	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– ревматоидный артрит	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– гипертоническая болезнь	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– другие (вписать)	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
6. Принимали ли Вы когда-либо следующие медикаменты (в виде инъекций или таблеток) на протяжении 1 года и более?	
– глюкокортикостероиды	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– противосудорожные препараты	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– антациды (алюминий содержащие)	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
– спазмолитики и седативные препараты	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
7. Были ли у Вас переломы костей?	
а) ШЕЙКИ БЕДРА	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
количество	
возраст на момент перелома	
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	
б) ПРЕДПЛЕЧЬЯ	да <input checked="" type="checkbox"/> нет – 2
количество	1
возраст на момент перелома	18
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	
в) ГОЛЕНИ	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
количество	
возраст на момент перелома	
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	
г) РЕБЕР	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
количество	
возраст на момент перелома	
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	
д) другие	да <input checked="" type="checkbox"/> нет – 2
количество	минимум 10
возраст на момент перелома	19
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	
8. Был ли перелом бедра у Ваших родителей в возрасте после 50 лет?	
– мать	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2 не знаю – 3
– отец	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2 не знаю – 3
9. Был ли перелом предплечья у Ваших родителей в возрасте после 50 лет?	
– мать	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2 не знаю – 3
– отец	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2 не знаю – 3
10. Были ли Вы прикованы к постели на период более 2-х месяцев в течение двух последних лет?	
	да – 1 нет <input checked="" type="checkbox"/> 2
III. Гинекологические данные	
11. Сколько Вам было лет, когда начались менструации?	
12. Возраст начала менопаузы	
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? – возраст на момент операции	
– если "Да", то как долго (вписать)	

Рисунок 25 – Заполненная пациентом О. форма опросника «Карта изучения факторов риска переломов», страницы 1-2

МПК бедренной кости у данного пациента составила 0.937 г/см^2 , а проксимального отдела бедра – 0.716 г/см^2 . Используя эти данные в расчете по формуле (2), был получен результат 0.9856 . При этом значение точки отсечения 0.7 и более, что подтверждает необходимость проведения профилактических мероприятий остеопороза у данного пациента.

Таким образом, на основании результатов используемых прогностических моделей, применяемых в условиях наличия или отсутствия данных денситометрического измерения, данному пациенту необходимо проведение профилактических мероприятий для предотвращения дальнейшей потери МПК и развития тяжелого остеопороза.

Клинический случай № 2

Пациентка Ч., 32 лет, была госпитализирована в декабре 2019 года в отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «СОКБ №1», город Екатеринбург.

С ноября 2019 г. пациентка отметила постепенное нарастание объема шейных лимфатических узлов справа, появилась немотивированная лихорадка, слабость. Обратилась к терапевту, обследована. В общем анализе крови выявлена анемия легкой степени тяжести. Проводилась заместительная терапия препаратами железа, которая не возымела эффекта. По результатам УЗИ периферических лимфатических узлов – лимфаденопатия всех групп шейных лимфатических узлов, размерами до 30 мм.

В декабре 2019 г. пациентке была выполнена эксцизионная биопсия шейного лимфатического узла для проведения гистологического и иммуногистохимического исследования, согласно результатам которой обнаружен вариант нодулярного склероза I типа классической ЛХ.

В процессе диагностики пациентке была проведена трепанобиопсия задней ости подвздошной кости (16.12.2019), в результате которой обнаружено поражение костного мозга ЛХ.

По данным ПЭТ/КТ от 25 декабря 2019 года у пациентки обнаружено множественное увеличение лимфатических узлов с выраженной метаболической активностью. Выявлены конгломераты шейных лимфоузлов размером до 35 мм, увеличенные внутригрудные и внутрибрюшные лимфоузлы до 25 мм. Все пораженные лимфоузлы демонстрируют интенсивное накопление радиофармпрепарата, превышающее фоновые значения более чем в три раза.

На основании комплексного обследования установлен окончательный диагноз: классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз I типа (гистологически верифицировано), IVB стадия по Ann Arbor (поражение лимфоузлов выше и ниже диафрагмы + вовлечение костного мозга + системные симптомы), промежуточный/высокий риск.

Пациентка прошла курс лечения по протоколу escBEACOPP в период январь-апрель 2020 года (4 цикла). После проведенной терапии выполнена оценка ответа на лечение в объеме ПЭТ/КТ. Согласно полученным результатам апреля 2019 г. отмечено уменьшение размеров всех групп лимфатических узлов, снижение уровня фиксации РФП более чем на 50%. Констатирована частичная ремиссия.

Еще 4 курса химиотерапии по схеме escBEACOPP было выполнено в период с мая по август 2020 г. По результатам ПЭТ/КТ, проведенной после суммарно 8-го курса ПХТ в сентябре 2020г., отмечается отсутствие существенной динамики размеров лимфатических узлов и уровня фиксации РФП. Было решено выполнить 2 курса ПХТ по схеме DНАР с последующим проведением аутоТГСК.

2 курса ПХТ по схеме DНАР было проведено в период с сентября по октябрь 2020 г., после чего, по результатам рестадирирования, опухолевые очаги без существенной динамики, сохраняется частичная ремиссия.

Трансплантация была выполнена в ноябре 2019 г., в преддверии которой выполнено кондиционирование в режиме BEAM. В процессе аутоТГСК было введено CD34+ гемопоэтических стволовых клеток в объеме $5,1 \times 10^6$ /кг массы тела пациентки. Перенесла удовлетворительно. Без серьезных инфекционных осложнений.

С целью оценки результатов проведенного лечения в январе 2021 г. выполнена ПЭТ/КТ, по результатам которой сохраняется единичный увеличенный внутригрудной лимфатический узел до 20 мм, полный регресс патологической фиксации РФП. Сохраняется частичная ремиссия.

Для оценки состояния костной ткани пациентке выполнена ДРА в трех стандартных областях с расчетом Z-критерия (Рисунок 26).

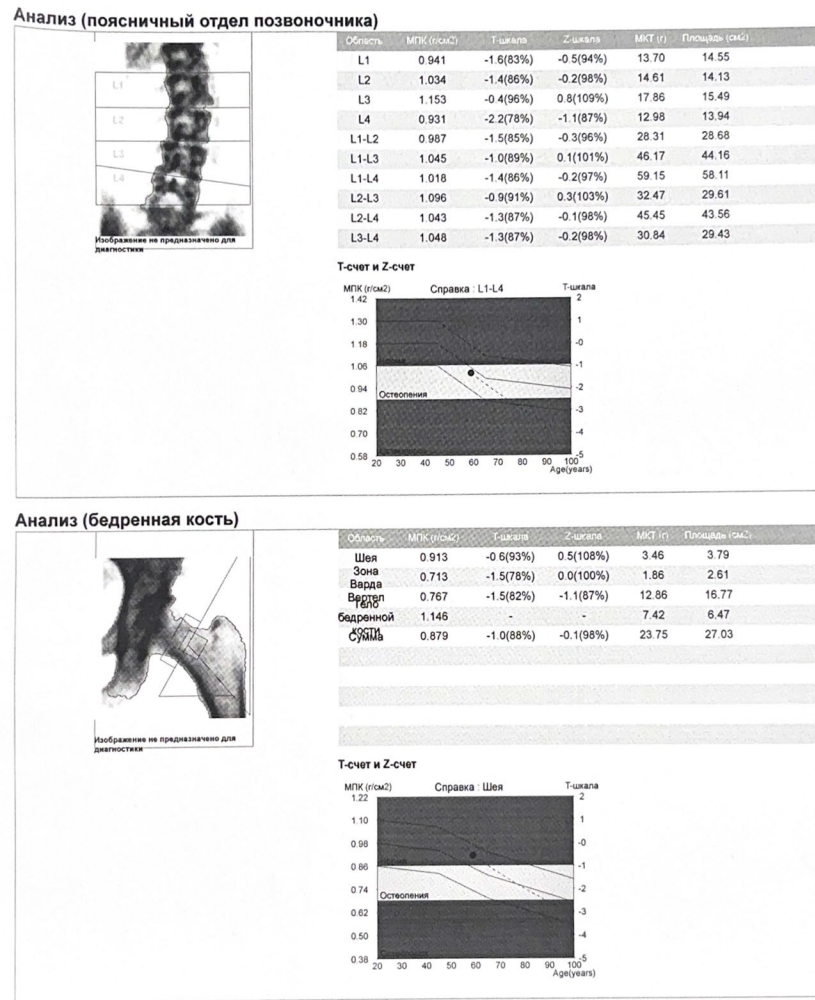


Рисунок 26 – Результаты денситометрического исследования костной ткани пациентки Ч.

После ПХТ и аутоТГСК у пациентки выявлен остеопороз в проксимальном отделе бедра (МПК 0,767 г/см²) и остеопения в шейке бедра (0,913 г/см²). В поясничном отделе позвоночника МПК в норме (1,018 г/см²). Z-критерий во всех зонах соответствует возрастной норме (в шейке бедра 0.5, в проксимальном отделе бедра -1,1, в поясничном отделе позвоночника -0.2), что не исключает вероятной необходимости профилактики остеопороза на фоне высокого фрактурного риска.

Вопрос о необходимости проведения профилактических мер для предотвращения дальнейшего снижения МПК у данной пациентки рассматривался на основе вышеописанных математических моделей прогнозирования.

Прогностическая модель необходимости профилактики остеопороза на основании анкетирования приведена в формуле (1).

Настоящая пациентка имеет следующие факторы риска: избыток массы тела (ИМТ 38.0 кг/м²), высокий уровень физической активности, недостаток в рационе пищи, богатой кальцием, курение (Рисунок 27).

Используя полученные в ходе опроса пациента данные, нами получено значение 0.7031.

Пороговое значение логистической функции в точке отсечения (cut-off) для данной модели определено как 0.64, то есть необходимость проведения профилактики определяется значением ВПР 0.64 и более. Иными словами, полученное на основании анамнестических данных значение 0.7031 указывает на актуальность реализации профилактических мер в отношении данной пациентки.

КАРТА ИЗУЧЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ

I. Социально-демографические данные		
1. Пол	мужской – 1; женский – 2	2
2. Дата рождения	число месяц год (две последние цифры)	09.08.1987
3. Семейное положение	одинокий – 1 в браке – 2 живём отдельно – 3 разведён (-а) – 4 вдова (-ец) – 5	2
4. Образование	начальное – 1 среднее – 2 среднее специальное – 3 высшее – 4	4
II. Состояние здоровья		
5. Говорил ли Вам когда-либо врач, что Вы страдаете одним из нижеперечисленных заболеваний?		
– тиреотоксикоз	да – 1 нет – 2	2
– гиперпаратиреоз	да – 1 нет – 2	2
– сахарный диабет	да – 1 нет – 2	2
– если "Да", получаете ли Вы инсулин	да – 1 нет – 2	2
– нарушение мозгового кровообращения	да – 1 нет – 2	2
– хронические заболевания печени	да – 1 нет – 2	2
– ревматоидный артрит	да – 1 нет – 2	2
– гипертоническая болезнь	да – 1 нет – 2	2
– другие (вписать)	да – 1 нет – 2	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	2
– противосудорожные препараты	да – 1 нет – 2	2
– антациды (алюминий содержащие)	да – 1 нет – 2	2
– снотворные и седативные препараты	да – 1 нет – 2	2
7. Были ли у Вас переломы костей?		
а) ШЕЙКИ БЕДРА	да – 1 нет – 2	2
количество		
возраст на момент перелома		
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)		
б) ПРЕДПЛЕЧЬЯ	да – 1 нет – 2	2
количество		
возраст на момент перелома		
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)		
в) ГОЛЕНИ	да – 1 нет – 2	2
количество		
возраст на момент перелома		
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)		
г) РЕБЕР	да – 1 нет – 2	2
количество		
возраст на момент перелома		
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)		
д) другие	да – 1 нет – 2	2
количество		
возраст на момент перелома		
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)		
8. Был ли перелом бедра у Ваших родителей в возрасте после 50 лет?		
– мать	да – 1 нет – 2 не знаю – 3	3
– отец	да – 1 нет – 2 не знаю – 3	3
9. Был ли перелом предплечья у Ваших родителей в возрасте после 50 лет?		
– мать	да – 1 нет – 2 не знаю – 3	3
– отец	да – 1 нет – 2 не знаю – 3	3
10. Были ли Вы прикованы к постели на период более 2-х месяцев в течение двух последних лет?		
	да – 1 нет – 2	2
III. Гинекологические данные		
11. Сколько Вам было лет, когда начались менструации?		
		12
12. Возраст начала менопаузы		
13. Прерывались ли менструации на срок более 6 мес. (не считая беременности) до менопаузы?		
	да – 1 нет – 2	2
14. Принимали ли Вы контрацептивы на протяжении более 3-х месяцев непрерывно?		
	да – 1 нет – 2	2
15. Удаляли ли Вам яичники?		
– если "Да", то сколько было удалено? – возраст на момент операции	да – 1 нет – 2	2
– если "Да", то как долго (вписать)		

Рисунок 27 – Заполненная пациенткой Ч. форма опросника «Карта изучения факторов риска переломов», страницы 1-2

Денситометрия подтвердила выраженное снижение МПК у пациентки. В области проксимального отдела бедра зафиксирован показатель 0.767 г/см^2 , что соответствует диагностическим критериям остеопороза (Т-критерий ≤ -2.5). В проксимальном отделе бедренной кости МПК составила 0.913 г/см^2 (Т-критерий в диапазоне от -1.0 до 2.5), что свидетельствует об остеопении.

Вторая модель прогноза имеет вид формулы (2), согласно которой получен расчетный результат 3.9.

Значение точки отсечения для данной прогностической модели, соответствующее необходимости профилактики остеопороза, составляет 0.7 и более, из чего следует вывод о необходимости проведения профилактических мероприятий у пациентки, как на основании денситометрических показателей, так и на основании данных опросника.

Таким образом, при помощи сформированных прогностических моделей принято решение о необходимости проведения данной пациентке профилактики остеопоротического процесса.

Исходя из представленного выше, следует заключить, что применение прогностических моделей способствует оптимизации принятия решений относительно необходимости проведения профилактических мероприятий.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Онкогематология в настоящее время представляет собой одну из наиболее активно развивающихся отраслей клинической медицины, где постоянно разрабатываются новые подходы к лечению заболеваний кроветворной системы. Так, ЛХ, являясь злокачественным лимфопролиферативным новообразованием, поражает преимущественно лиц молодого возраста (от 16 до 35 лет) и может быть излечена более чем у 90% пациентов с ранними стадиями заболевания благодаря современным принципам ПХТ [31, 122, 187]. При этом дополнение стандартных режимов химиотерапии аутоТГСК позволяет увеличить количество полных и частичных ремиссий, в том числе и среди пациентов с рефрактерно-рецидивирующим течением заболевания [139, 149].

Благодаря высокой эффективности проводимой сегодня патогенетической терапии значительно увеличивается продолжительность жизни пациентов с ЛХ. При этом, в связи с ранним дебютом и высокой курбельностью заболевания, актуальным становится вопрос качества дальнейшей жизни данной когорты пациентов, а также развития возможных поздних последствий проводимого лечения [145]. Так, до 30% пациентов с ЛХ подвержены развитию рецидива или прогрессирования заболевания в первые 10 лет после окончания лечения [33, 51, 119]. Большая часть пациентов при этом погибает от развившихся осложнений заболевания или последствий ПХТ. В рамках патогенетической терапии ЛХ применяется большое количество токсических химиопрепаратов, а также оказывающих негативное влияние на функции некоторых органов, ГКС [164].

Нарушение процессов костного ремоделирования является одним из часто развивающихся в отдаленном периоде осложнений у пациентов на фоне течения и терапии ЛХ [133]. Нарушение минерального состава костной ткани и реформирование ее структуры развивается под воздействием патогенетической терапии, включающей высокие дозы химиопрепаратов и проведение аутоТГСК. Вышеуказанное влечет за собой потерю МПК вплоть до градации остеопороза

даже у лиц молодого возраста [44]. Известно, что пациенты с ЛХ, получившие противоопухолевую ПХТ, включая ГКС, составляют группу высокого риска развития остеопении и остеопороза [44].

Остеопороз – это системный процесс, нарушающий внутрикостный обмен, сопровождающийся при этом не только снижением массы кости, но и ее физической прочности. Как следствие, могут возникать низкоэнергетические переломы [96, 153]. Считается, что развитие остеопороза присуще, в основном, людям старшей возрастной группы, особенно женщинам в постменопаузе. Тем не менее, в последние годы все явнее прослеживается возрастающий интерес научного сообщества к проблеме снижения МПК у молодых людей [169]. Сегодня остеопороз называют «скрытой эпидемией», а уровень заболеваемости растет с каждым годом [153]. Остеопоротический процесс развивается медленно и незаметно, а манифестирует нередко с развитием низкоэнергетического перелома [84, 169]. Тяжелые переломы способны существенно повлиять на качество жизни лиц молодого возраста с ЛХ и могут стать причиной их ранней инвалидизации.

У пациентов с ЛХ развиваются значительные нарушения костной микроархитектоники, приводящие к повышению хрупкости костей и развитию вторичного остеопороза. Основу патогенеза составляет дисбаланс костного ремоделирования, характеризующийся активацией остеокластов и угнетением остеобластов. Этот процесс запускается комплексом факторов, включая провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6), нарушение RANKL/OPG системы (где ключевую роль играют медиаторы OPG и RANKL) и угнетение Wnt/ β -катенинового пути. Нарушение равновесия в системе RANKL/OPG рассматривается как фундаментальный фактор развития остеопоротического процесса [13, 105].

Стоит отметить, что публикации научных работ, посвященных проблеме развития низкоэнергетических переломов у лиц молодого возраста, относительно редки, а причины убыли МПК у молодых пациентов с ЛХ часто носят мультифакториальную природу и требуют более углубленного изучения. Например, в работе Levine J. и соавторов (2023) было показано, что

низкоэнергетические переломы встречаются с высокой частотой в возрастной группе 25 – 40 лет, указывая на актуальность данной проблемы среди молодого населения [134].

Беря во внимание наличие широкого спектра предикторов развития остеопоротического процесса, в том числе применение ПХТ и ГКС у молодых пациентов с ЛХ, возникает интерес в отношении ранней диагностики и своевременного проведения профилактических мероприятий остеопороза.

Таким образом, целью нашей работы стало определение патогенетической роли факторов риска развития остеопороза, верифицированных у пациентов молодого возраста с ЛХ после проведения патогенетической терапии в объеме стандартной ПХТ и аутоТГСК.

Участниками исследования стали 63 пациента с установленным диагнозом ЛХ и 30 здоровых добровольцев, составивших группу контроля. Работа выполнена на кафедре терапии Медико-биологического университета при ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с полным соблюдением этических стандартов, установленных Хельсинкской декларацией. Сбор клинического материала осуществлялся в специализированном отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО Свердловской областной клинической больницы №1 (г. Екатеринбург).

Настоящее исследование фокусируется на изучении особенностей костной ткани у молодых пациентов с ЛХ, а также на оценке влияния ряда факторов на состояние МПК. Кроме того, одной из задач диссертационного исследования стала разработка методов оптимизации принятия решения относительно реализации мер профилактики, направленных на сохранение МПК и поддержание здоровья опорно-двигательного аппарата у данной категории молодых людей.

Многофакторная природа снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии позволила выделить две категории предикторов. Специфические факторы включают непосредственно онкологический процесс, химиотерапевтические режимы с ГКС и элементы поддерживающей терапии. Неспецифические факторы охватывают переломы в

анамнезе, хронические заболевания, прием медикаментов и образ жизни, характерные для общей популяции [185].

В рамках настоящего исследования оценка факторов риска развития остеопороза и патологических переломов у пациентов проводилась с использованием стандартизированного инструмента – «Карта оценки риска переломов» [45]. Данный опросник разработан на основе адаптированной версии европейского стандартизированного инструмента, рекомендованного Европейским фондом по остеопорозу (European Foundation for Osteoporosis), с учетом особенностей популяции и специфики онкологического анамнеза пациентов [138].

Модификация включала дополнение вопросами, касающимися характера противоопухолевой терапии (включая применение ГКС, цитостатиков и аутоТГСК), репродуктивного статуса, длительности гиподинамии и сопутствующей медикаментозной терапии, что позволило повысить чувствительность инструмента для выявления пациентов с лимфогранулематозом, находящихся в группе повышенного риска снижения МПК и развития остеопороза.

Исследование выявило ключевые факторы риска остеопороза у пациентов с ЛХ после химиотерапии и трансплантации. Основные причины – применение цитостатиков, ГКС и ИПП, а также низкая физическая активность. Эти факторы вызывают дисбаланс костного ремоделирования, приводя к быстрой потере костной массы. Результаты подчеркивают необходимость ранней профилактики и регулярного мониторинга МПК у данной группы пациентов [3, 6].

Согласно результатам настоящей работы, низкая физическая активность, независимо от пола, является достоверно значимым фактором риска у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую ПХТ. Гиподинамия при этом обусловлена, как правило, ухудшением общего состояния на фоне онкологического процесса, а также ограничением в рамках постельного или палатного режима в период госпитализации в процессе программной ПХТ. Известно, что дефицит двигательной активности является причиной деминерализации кости и

ускоренной потери костной массы [70, 99]. Таким образом, пациенты, получавшие лечение в условиях круглосуточного стационара, в большей степени подвержены снижению МПК и развитию низкоэнергетических переломов.

В то же время, на состояние костной ткани оказывает значительное влияние опухолевый процесс, применение цитостатической и гормональной терапии, что было подтверждено результатами нашего исследования. Применение ПХТ и наличие злокачественного процесса является специфическими предикторами потери МПК для пациентов с установленным диагнозом ЛХ, получивших патогенетическую терапию, включая аутоТГСК. Секретция опухолевыми клетками множества цитокинов оказывает патогенное влияние на микроархитектонику костной ткани за счет дисбаланса процессов остеорезорбции и остеобразования, что клинически проявляется потерей костной массы и склонностью к остеопоротическим переломам [26, 39, 48].

Что касается проводимой патогенетической терапии, цитостатические препараты предположительно нарушают костный метаболизм, сокращая активность и количество остеобластов [14, 157]. В то же время, химиопрепараты, обладая цитотоксическим действием, угнетают синтез половых гормонов, играющих важную роль в сохранении костной массы [56, 88, 127, 194, 195]. При этом темпы снижения МПК на фоне постцитостатической аменореи в несколько раз выше, чем после наступления естественной менопаузы [195].

Стоит отметить также вероятное миелосупрессивное действие ПХТ, оказывающее влияние на состояние костной ткани [175]. Однако, к сожалению, механизм влияния химиопрепаратов на костный метаболизм на сегодняшний день до конца не ясен.

В рамках патогенетической терапии ЛХ также активно используются ГКС-препараты, отрицательное действие которых на костную ткань хорошо изучено и в настоящее время не вызывает сомнений [7, 157, 196]. Параллельно ГКС с гастропротективной целью в качестве сопроводительной терапии используются ИПП в стандартных дозах, опосредованно повышающих риск патологических

переломов путем перекрестной активации вакуолярной H⁺-АТФазы, содержащейся в остеокластах [167, 198].

Проведенные исследования подтверждают, что ключевые предикторы потери минеральной плотности кости (низкая физическая активность, применение цитостатиков, ГКС и ИПП) в равной степени актуальны для пациентов с ЛХ независимо от пола. Однако патогенетические механизмы остеопороза демонстрируют гендерные особенности. Большое значение при этом имеет эндокринный статус, который существенно различается у пациентов с ЛХ в зависимости от пола.

Согласно некоторым данным литературы, у женщин снижение МПК диагностируется в 6 раз чаще, чем у мужчин [61]. Однако, несмотря на более высокую частоту встречаемости остеопороза у женщин, каждый третий новый перелом переносят мужчины [18]. В то же время для мужчин характерен вторичный остеопороз и более тяжелые последствия переломов [18, 88].

Для женщин значимым предиктором развития остеопороза, согласно результатам нашего исследования, дополнительно являлась постцитостатическая аменорея.

Факт наличия переломов у пациента или его родителей традиционно рассматривается как маркер повышенного риска остеопороза и используется в клинической практике при расчете риска переломов с помощью инструментов, таких как FRAX®. Лица, имеющие в анамнезе переломы, входят в группу повышенного риска по развитию остеопороза [207], при этом у лиц с уже свершившимся переломом любой локализации в анамнезе риск последующих переломов возрастает в 2-4 раза [29, 197]. Так же установлено, что у лиц, имеющих в семейном анамнезе случаи остеопороза, наблюдаются более низкие показатели МПК. J. Kanis и соавт. в своей работе указывают на взаимосвязь наличия переломов в анамнезе у родителей с повышенным риском возникновения любых переломов [118]. В рамках нашего исследования не выявлено значимого влияния уже свершившихся переломов на риски развития остеопоротического процесса.

Аутоиммунные заболевания, болезни сердечно-сосудистой, гепатобилиарной, эндокринной системы могут оказывать системное воздействие, в том числе и на костный метаболизм. Однако полученные в рамках настоящего исследования данные не позволяют установить достоверную связь между наличием у пациента хронических заболеваний и потерей МПК в связи с низкой коморбидностью пациентов молодого возраста, составляющих исследуемые группы.

Так же на состояние костной ткани у женщин существенное влияние оказывает прогрессирующий с годами недостаток эстрогенов, развивающийся вследствие наступления менопаузы [138]. При этом у молодых женщин с ЛХ часто наблюдается преждевременное наступление менопаузы – постцитостатическая аменорея, которая обуславливает форсирование потери МПК и увеличение риска патологических переломов в будущем [88].

Анализ данных выявил ключевые факторы, ассоциированные с повышенным риском остеопороза у женщин с ЛХ, получивших патогенетическую терапию – постцитостатическая аменорея и факт переломов в анамнезе, что соотносится с данными иной литературы [86, 117].

У мужчин же основными общепопуляционными факторами риска остеопороза и остеопоротических переломов являются низкая двигательная активность и потребление табака. Согласно данным литературы, курение находится в ряду значимых факторов риска развития остеопороза [16, 137, 158]. Показатели МПК у курящих лиц снижены в сравнении с МПК некурящих в 1,5-2 раза [118]. Гендерная специфичность курения как фактора риска остеопороза может быть обусловлена более широким распространением этой привычки – мужчины в 3 раза чаще, чем женщины, имеют никотиновую зависимость [116]. Никотин снижает интенсивность костного ремоделирования за счет угнетения костеобразования и остеорезорбции. При этом снижается всасывание кальция и нарушается механизм работы паратгормона. Вышеуказанные данные подтверждены в ходе нашего исследования.

Анализ показал, что у пациентов независимо от пола значимое влияние на развитие остеопороза оказывают специфические факторы – в первую очередь химио- и иммунотерапия, а также применение ГКС и ИПП [6].

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ключевые факторы, способствующие снижению МПК у пациентов с ЛХ после комбинированного лечения, включающего ПХТ и аутоТГСК.

Для диагностики костных нарушений использовано DXA-сканирование в стандартизированных анатомических регионах – поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости (включая шейку бедра), рекомендованных Международным обществом по клинической денситометрии (ISCD). Полученные показатели МПК были интерпретированы в соответствии с критериями ВОЗ, что обеспечило единый подход к диагностике остеопении и остеопороза. Для оценки отклонения минеральной плотности костной ткани использовался Z-критерий, характеризующий степень отклонения от среднепопуляционного значения МПК у здоровых индивидуумов с учетом возраста и пола [110]. Снижение Z-критерия до -2,0 и ниже свидетельствует о значительном отклонении МПК от возрастной нормы и требует особого внимания у пациентов с ЛХ. Данное состояние расценивается как «низкая костная масса для хронологического возраста». В то же время, T-критерий неприменим для участников данного исследования, поскольку он не используется у женщин до менопаузы и у мужчин в молодом возрасте (менее 50 лет). При этом данные денситометрии не могут всецело служить основой для верификации остеопоротического процесса. Согласно рекомендациям ISCD, применение Z-критерия предпочтительнее, чем T-критерия. [131, 177].

На сегодняшний день DXA-сканирование является «золотым стандартом» неинвазивной диагностики остеопоротического процесса [13, 185]. Денситометрическая индикация МПК является ключевым моментом профилактики клинически значимых последствий остеопороза, в частности низкоэнергетических переломов [106].

В ходе настоящего исследования, в сравнении с контрольной группой зафиксирована значительная распространенность потери МПК среди лиц с ЛХ, получавших аутоТГСК [5, 72]. При этом развитие остеопении или остеопороза у данной когорты пациентов ассоциировано с поздними стадиями заболевания, что соотносится с данными иных научных работ [44, 72]. В то же время, М. Войтко и соавторы [14] опубликовали данные о том, что использование комбинированной ПХТ, включающей ГКС, способствует более скорой убыли МПК у пациентов с продвинутыми стадиями ЛХ. Помимо этого, опухолевые клетки продуцируют множество биологически активных веществ и факторов роста, влияющих на функционирование клеток костной ткани и нарушающих баланс процессов костного ремоделирования [35, 46, 54, 109]. При этом большой объем и активность опухоли ведет к усиленной выработке вышеуказанных веществ. Однако, оценить взаимосвязь гистоморфологического варианта ЛХ и скорости развития остеопоротического процесса оказалось затруднительно, в том числе по причине неравномерного распределения по вариантам (подавляющая масса пациентов имели вариант нодулярного склероза).

В итоге, можно предположить, что распространенность и активность злокачественного новообразования оказывает прямое влияние на скорость ремоделирующих процессов в костной ткани и способствует потере МПК.

Верифицировать с высокой степенью достоверности тенденцию к снижению МПК в более краткие сроки и заблаговременно индуцировать проведение профилактических мероприятий позволит выбор оптимальной зоны ДХА-сканирования [5].

Снижение МПК в проксимальном отделе бедра у пациентов с ЛХ по сравнению с контрольной группой является статистически достоверным и указывает на повышенный риск остеопороза именно в этом сегменте [5]. Это свидетельствует о локальной предрасположенности к развитию остеопороза, что делает данную область ключевой для мониторинга костного статуса.

Проведенное исследование выявило четкую зависимость между стадией ЛХ и степенью снижения МПК и Z-критерия только в области поясничного отдела

позвоночника. Иными словами, наиболее часто потеря МПК в поясничном отделе встречается у пациентов с распространенными стадиями заболевания. В то же время, при исследовании шейки и проксимального отдела бедренной кости диагностируются более низкие показатели МПК при отсутствии достоверной зависимости от стадии заболевания.

Анализ полученных данных подтверждает особое значение шейки и проксимального отдела бедренной кости как основных анатомических регионов для оценки состояния костной ткани у пациентов с ЛХ [5, 72]. Максимальная выраженность снижения МПК в этих зонах, подтвержденная статистически, обуславливает их включение в стандарты диагностики и мониторинга остеопении и остеопороза, особенно в группе молодых пациентов, где ранняя диагностика критически важна.

Полученные данные подтверждают известную закономерность о преимущественном поражении трабекулярной костной ткани (губчатого вещества) при развитии остеопороза. В первую очередь патологический процесс затрагивает позвонки и метафизы длинных трубчатых костей, что объясняется их высокой метаболической активностью и чувствительностью к гормональным и медикаментозным воздействиям [13, 104]. Эти результаты согласуются с современными научными представлениями о патогенезе остеопороза у пациентов, получающих агрессивную химиотерапию, и подчеркивают необходимость прицельного мониторинга состояния трабекулярных отделов скелета у больных ЛХ.

Исследования подтверждают, что у женщин потеря МПК диагностируется в 6 раз чаще, чем у мужчин [61]. Дело в том, что эстрогены имеют большое влияние на формирование и сохранение костной массы. Известно, что дефицит эстрогенов способствует потере костной массы независимо от этиологии гипофункции яичников [88]. Основной причиной потери МПК у женщин, как правило, считается дефицит эстрогенов на фоне физиологической менопаузы [88]. Развитие остеопороза при этом возможно не только у женщин старшей возрастной группы, но и вследствие индуцированной медикаментозной или хирургической менопаузы

у молодых. У данной категории пациенток молодого возраста с ЛХ на фоне терапии химиотерапевтическими препаратами, обладающими высокой степенью гонадотоксичности, зачастую имеет место ранняя менопауза [92]. Проведенное исследование выявило характерные особенности снижения костной плотности у женщин с ЛХ, развившиеся на фоне постцитостатической аменореи. У данной категории пациенток наблюдается выраженное снижение МПК, имеющее четкую локализационную специфику. Анализ данных выявил, что у женщин, перенесших цитостатическую аменорею, наиболее существенное снижение МПК локализуется в проксимальных отделах бедренных костей, тогда как Z-критерий демонстрирует достоверные отклонения одновременно в поясничном отделе позвоночника и в проксимальных сегментах бедренных костей [5, 72].

Проведенное исследование подтверждает, что молодые женщины с ЛХ, перенесшие химиотерапию, составляют особую группу риска по развитию остеопороза [66]. В отличие от естественной менопаузы, постцитостатическая аменорея приводит к быстрой и выраженной потере костной массы, сопоставимой по масштабам с возрастными изменениями, но возникающей в значительно более молодом возрасте.

Тем не менее, вторичный остеопоротический процесс с более тяжелыми последствиями развившихся патологических переломов более характерен для мужской части популяции [18, 88].

Результаты работы позволяют сделать вывод о том, что у мужчин с ЛХ потеря МПК в большей степени обнаруживается в области проксимальной части и шейки бедра. В области поясничного же отдела позвоночника ниже отметки возрастной нормы чаще наблюдается снижение Z-критерия.

У мужчин потерю МПК также может индуцировать снижение уровня андрогенов [139, 178], что еще раз подтверждает тот факт, что эндокринный статус, зависящий от пола, имеет значимое влияние на минеральный обмен и процессы костного ремоделирования у пациентов молодого возраста с ЛХ.

Полученные результаты подтверждают, что комбинированное лечение у пациентов с ЛХ ассоциировано с выраженными изменениями костной системы, имеющими четкую анатомическую локализацию.

Анализ показал, что снижение МПК наиболее выражено в шейке бедра, а в поясничном отделе позвоночника изменения лучше отражаются через Z-критерий. Единая закономерность у пациентов обоего пола позволяет рассматривать эти нарушения как проявление системного костного дефицита, связанного с основным заболеванием и его лечением.

Современная система здравоохранения преимущественно направлена на разработку принципов превентивно-профилактической медицины и новых подходов к диагностике, профилактике и лечению. [90]. Активно используемым сегодня методом прогнозирования того или иного исхода является математическое моделирование с использованием технологий машинного обучения [59, 60, 132]. Практическое применение математических моделей прогноза позволит своевременно решить вопрос о начале профилактических мероприятий остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших интенсивную терапию, включающую стандартные режимы ПХТ и последующую аутоТГСК.

В рамках исследования были разработаны две инновационные математические модели прогнозирования, направленные на оптимизацию профилактики снижения МПК у пациентов с ЛХ после комбинированного лечения. Эти модели основаны на комплексном анализе клинико-лабораторных параметров и обладают высокой прогностической ценностью [4, 79, 80]. Разработкой подобных моделей прогноза в настоящее время занимается крайне небольшое число исследователей [38].

Первая модель прогноза основана на данных анамнеза пациентов и наличии у них факторов риска снижения МПК. Данная модель является универсальным алгоритмом и не требует каких-либо дополнительных исследований. Модель играет роль скрининга и может использоваться без ограничений у данной группы пациентов, обладая при этом относительно высокими параметрами точности, чувствительности и специфичности.

При наличии технической возможности выполнения комплексной оценки состояния костной ткани с помощью ДХА-сканирования, использование второй прогностической модели, включающей денситометрические показатели, позволит увеличить точность прогнозирования необходимости проведения профилактических мероприятий остеопороза. Вторая математическая модель прогноза интегрирует данные ДРА, позволяющие произвести анализ состояния костной ткани. Таким образом, несмотря на большую сложность реализации, этот метод характеризуется повышенной чувствительностью и демонстрирует более высокие показатели точности и специфичности.

Данные методы прогнозирования позволят повысить эффективность ранней диагностики остеопороза и своевременно принять решение о начале профилактических мероприятий остеопоротического процесса у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии.

Таким образом, нами было разработано два прогностических алгоритма ранней диагностики развития нарушений МПК, позволяющих своевременно принять решение о начале проведения профилактических мероприятий остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших аутоТГСК в дополнение к стандартной ПХТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика и профилактика остеопороза у отдельных групп пациентов на сегодняшний день остаются актуальной проблемой, а механизмы костных изменений недостаточно исследованы. Вместе с тем, негативная сторона прогресса в лечении ЛХ сопровождается ростом числа долгосрочных осложнений, среди которых особое место занимает остеопоротический процесс. Крайне небольшое количество исследователей занимается вопросом верификации предикторов снижения МПК у пациентов с ЛХ. Современные научные данные действительно открывают новые горизонты для углубленного изучения остеопороза у пациентов с ЛХ после высокодозной терапии.

Исследование направлено на выявление, анализ и систематизацию наиболее значимых факторов риска остеопороза в когорте пациентов с ЛХ, прошедших противоопухолевое лечение, среди широкого спектра предикторов остеопороза на основании существующих литературных данных. С помощью интервьюирования пациентов нами были идентифицированы, изучены и оценены ключевые факторы риска развития остеопороза, имеющие место у пациентов с ЛХ, получивших аутоТГСК, в том числе и в зависимости от пола.

Наше исследование выявило значимые различия в распространенности снижения МПК между пациентами с ЛХ и контрольной группой. С целью оценки состояния костной ткани использовалась методика DXA-сканирования, позволяющая измерить величину МПК и рассчитать относительный показатель Z-критерия.

По результатам проведенного инструментального исследования было выявлено достоверно значимое снижение МПК у пациентов с ЛХ относительно контрольной группы, что говорит о более широком распространении остеопороза у данной категории пациентов. Кроме того, нами были выделены наиболее значимые области исследования костной ткани, что позволит получить максимально достоверные данные о состоянии костной ткани пациентов с ЛХ.

Разработка на основании полученных данных новых математических моделей прогноза необходимости проведения профилактических мероприятий позволит своевременно верифицировать высокий риск потери МПК и решить вопрос о старте профилактики для конкретного пациента.

Созданные нами прогностические модели при этом могут быть использованы как по отдельности, так и вместе, обладая высокой практической ценностью. Применение настоящих моделей прогноза способствует оптимизации диагностического процесса и решения вопроса о дальнейшей тактике.

Таким образом, проведенное исследование убедительно доказывает необходимость разработки специализированного алгоритма мониторинга состояния костной ткани для пациентов с ЛХ после комбинированного лечения. Полученные результаты призваны способствовать раннему выявлению пациентов с высоким риском остеометаболических осложнений и оптимизации профилактических стратегий, а также обосновывают следующие ключевые положения.

ВЫВОДЫ

1. У лиц молодого возраста с лимфомой Ходжкина, наряду с факторами патогенетической терапии, встречающимися у всех пациентов данной группы, верифицированы следующие факторы риска остеопороза, частота которых не отличалась от таковой у лиц контрольной группы: хронические заболевания печени, сахарный диабет, тиреотоксикоз, а также переломы трубчатых костей в анамнезе пациентов и их родителей. Низкий уровень физической активности в группе лиц с лимфомой Ходжкина регистрировался чаще (в 18 (29%) случаях), чем в группе контроля (в 1 (3%) случае).

2. В дополнение к перечисленным факторам риска, не имеющим гендерных особенностей в распространении среди пациентов с лимфомой Ходжкина, у женщин при данном заболевании в 76% случаев имела место аменорея, а среди мужчин число курильщиков было больше, чем в контроле (70% против 41%, $p < 0,05$).

3. Показатель минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших стандартную полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в большей степени снижен в области шейки бедра и его проксимального отдела и составляет 0.82 [0.54;1.12] и 0.87 [0.62;1.07] г/см³ соответственно. В этих же областях снижение минеральной плотности костной ткани регистрируется с большей частотой (в 86% и 81% случаев соответственно). В поясничном отделе позвоночника деминерализация выражена в меньшей степени: показатель минеральной плотности костной ткани составляет 1.01 [0.66;1.18] г/см³, частота случаев его снижения – 50% (различия с соответствующими параметрами указанных выше областей исследования достоверны при $p < 0.05$).

4. У пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина, получивших патогенетическую терапию, межстадийные различия минеральной плотности костной ткани в областях её наибольшего снижения (шейка бедра и его проксимальный отдел) выявить не удастся, тогда как на уровне поясничного

отдела позвоночника, отличающегося сравнительно меньшей выраженностью деминерализации, снижение минеральной плотности костной ткани более выражено у пациентов с распространенными стадиями заболевания.

5. Разработанный на основе математического моделирования алгоритм принятия решения о необходимости профилактики остеопороза, основанный на количественной оценке выявленных факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани, а также на степени их предиктивной значимости в отношении вероятности развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, валидирован к использованию в вариантах как с учетом данных денситометрического исследования, так и без такового. По результатам оценки работы на тестовой выборке математическая модель, на которой основан данный алгоритм, обладает отличными параметрами точности (88.6%), чувствительности (95.0%), а также хорошей специфичностью (80.0%) при использовании ее с учетом данных денситометрического исследования. В случаях недоступности денситометрических данных значения точности при использовании данной модели составляют 71.4%, чувствительности – 75.0%, специфичности – 66.7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с лимфомой Ходжкина, имеющим общепопуляционные (прерывание менструаций на срок более 6 месяцев, наличие переломов любой локализации у пациентов и их близких родственников, низкий уровень физической активности, факт курения) и специфические факторы (специфическая патогенетическая терапия, включая цитостатические и глюкокортикостероидные препараты, а также сопроводительное лечение (ингибиторы протонной помпы)) риска развития остеопоротического процесса рекомендуется проводить денситометрическое исследование костной ткани сразу после завершения патогенетической терапии.

2. Пациентам молодого возраста с лимфомой Ходжкина, имеющим предикторы развития остеопоротического процесса, необходимо выполнять двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию с целью ранней визуализации снижения минеральной плотности костной ткани с обязательной оценкой минеральной плотности костной ткани в области шейки бедра и проксимального отдела бедренной кости.

3. Лицам молодого возраста с диагнозом лимфомы Ходжкина после проведенной патогенетической терапии рекомендуется использование моделей прогноза, содержащих данные анкетирования и показатели денситометрического исследования, для принятия решения о необходимости проведения профилактики снижения минеральной плотности костной ткани.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего исследования данной темы связаны с выявлением ранних предикторов снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина молодого возраста. Остается нерешенным вопрос прогнозирования развития остеопоротического процесса у данной категории лиц для своевременного назначения профилактических мероприятий.

Заслуживает внимания исследование информационной ценности моделей прогнозирования интенсивности снижения костной массы у лиц молодого возраста с лимфомой Ходжкина, получивших патогенетическую терапию. Выявленная высокая распространенность снижения минеральной плотности костной ткани при развитии остеопоротических изменений ставит вопросы изучения морфологических составляющих данного явления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;
- ГКС – глюкокортикостероиды;
- ДРА, DXA-сканирование – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (англ.: Dual-Energy X-ray Absorptiometry);
- ИМТ – индекс массы тела;
- ИПП – ингибиторы протонной помпы;
- КТ – компьютерная томография;
- ЛХ – лимфома Ходжкина;
- МПК – минеральная плотность костной ткани;
- ПХТ – полихимиотерапия;
- ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография;
- ISCD – Международное общество по клинической денситометрии (англ.: International Society for Clinical Densitometry);
- OPG – остеопротегерин (англ.: osteoprotegerin);
- RANK – рецептор-активатор ядерного фактора каппа-бета (англ.: Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B);
- RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-бета (англ.: Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аврунин, А. С. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры / А. С. Аврунин, Р. М. Тихилов – Текст : непосредственный // Морфология. – 2011. – № 139. – С. 86–95.
2. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина: мнимый цугцванг или промежуточный ход? / К. Н. Мелкова, Т. З. Чернявская, Н. В. Горбунова [и др.] – Текст : непосредственный // Клиническая онкогематология. – 2015. – № 8(3). – С. 321–330.
3. Бадыкова, К. М. Анализ факторов риска развития остеопороза у женщин молодого возраста с лимфомой Ходжкина / К. М. Бадыкова, Ю. С. Китаева // Ильинские чтения 2024 : Сборник материалов международного научно-практического форума молодых ученых и специалистов. Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России. – 2024. – С. 206–210. – Текст : непосредственный.
4. Бадыкова, К. М. Верификация факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина / К. М. Бадыкова, Е. А. Праскурничий, Ю. С. Китаева – Текст : непосредственный // Терапия. – 2024. – № 8. – С. 60–61.
5. Бадыкова, К. М. Особенности денситометрической оценки костной ткани у молодых пациентов с лимфомой Ходжкина / К. М. Бадыкова, Ю. С. Китаева, Е. А. Праскурничий – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2024. – № 3(77). – С. 173–180.
6. Бадыкова, К. М. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина / К. М. Бадыкова, Ю. С. Китаева, Е. А. Праскурничий – Текст : непосредственный // Российский медицинский журнал. – 2024. – № 3. – С. 475–485.

7. Баранова, И. А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение / И. А. Баранова – Текст : непосредственный // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 31–39.
8. Баранова, И. А. Факторы риска остеопороза / И. А. Баранова – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2004. – № 4. – С. 18–22.
9. Белая, Ж. Е. Анаболическая терапия остеопороза. Терапевтический эффект, безопасность и область применения / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – № 2. – С. 32–40.
10. Белых, О. А. Состояние кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом 1-го типа / О. А. Белых, Е. А. Кочеткова, Б. И. Гельцер – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2005. – № 1. – С. 12–15.
11. Браилова, Н. В. Старение костной ткани / Н. В. Браилова, В. А. Кузнецова, Е. Н. Дудинская – Текст : непосредственный // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 2. – С. 147–153.
12. Вербовой, А. Ф. Остеопороз: современное состояние проблемы / А. Ф. Вербовой, А. В. Пашенцева, Л. А. Шаронова – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. // 2017. – № 5. – С. 90–97.
13. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике : методические рекомендации / И. А. Скрипникова, Л. А. Щеплягина, В. Е. Новиков [и др.] – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатия. – 2015. – № 2(13). – С. 23–34.
14. Войтко, М. С. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных лимфомой Ходжкина (обзор литературы) / М. С. Войтко, Т. И. Пospelова, В. В. Климонтов – Текст : непосредственный // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – № 4(38). – С. 65–72.
15. Гависова, А. А. Остеопороз у молодых женщин / А. А. Гависова, А. Г. Бурдули, М. А. Ольховская – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 12–14.

16. Ганиева, И. И. Влияние курения на костную ткань. Состояние проблемы / И. И. Ганиева, А. А. Карабиненко, С. С. Еремина – Текст : непосредственный // Лечебное дело. – 2013. – № 1. – С. 4–8.

17. Генетика остеопороза: современный взгляд на проблему (обзор литературы) / Б. И. Гельцер, Е. А. Кочеткова, О. Ю. Бубнов [и др.] – Текст : непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2005. – № 4(42). – С. 170–174.

18. Гладкова, Е. Н. Тяжелый остеопороз у мужчин в Российской Федерации (исследование ОСТЕО-РФ) / Е. Н. Гладкова, О. М. Лесняк, Н. О. Александров – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – № 1(23). – С. 23–31.

19. Головач, И. Ю. Нарушения минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрестке проблем / И. Ю. Головач – Текст : непосредственный // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 3(7). – С. 49–60.

20. Головач, И. Ю. Остеопороз у мужчин: состояние проблемы, факторы риска, диагностика, современные подходы к лечению / И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина – Текст : непосредственный // Травма. – 2018. – № 5(19). – С. 5–19.

21. Головач, И. Ю. Проблема остеопороза и остеопоротических переломов при длительном применении ингибиторов протонной помпы / И. Ю. Головач – Текст : непосредственный // Травма. – 2016. – № 5. – С. 89–97.

22. Гомболевский, В. А. Низкодозовый протокол компьютерной томографии при лимфоме Ходжкина / В. А. Гомболевский, П. М. Котляров, П. В. Даценко – Текст : непосредственный // Вестник РНЦРР. – 2013. – № 13. – С. 2–17.

23. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. – Москва : ГЭОТАР Медиа, 2010. – 920 с. – Текст : непосредственный.

24. Дедов, И. И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты : учебник / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 456 с. – Текст : непосредственный.

25. Демина, Е. А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. / Е. А. Демина ; Москва : ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021. – 96 с. – Текст : непосредственный.

26. Дисбаланс цитокинов и состояние маркеров костного метаболизма в посттравматическом периоде у детей / А. В. Чукичев, И. И. Долгушин, О. Н. Злакоманова [и др.] – Текст : непосредственный // Детская хирургия. – 2007. – № 6. – С. 9–13.

27. Дудинская, Е. Н. Остеопороз у пожилых пациентов / Е. Н. Дудинская, Н. В. Браилова, В. А. Кузнецова – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2019. – № 22(3). – С. 34–40.

28. Ершова, О. Б. Влияние гормонального статуса на развитие остеопороза и переломов костей у мужчин (обзор литературы) / О. Б. Ершова, О. С. Сеницына, К. Ю. Белова – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2013. – № 3. – С. 72–75.

29. Ершова, О. Б. Факторы риска остеопороза и переломов / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, А. В. Назарова – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2009. – № 1. – С. 33–38.

30. Захаров, И. С. Лучевая диагностика остеопороза – современное состояние проблемы / И. С. Захаров – Текст : непосредственный // Политравма. – 2015. – № 1. – С. 69–73.

31. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) : сборник / А. Д. Каприн, под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – С. 34. – Текст : непосредственный.

32. Зулкарнеев, Р. А. Диагностика остеопороза различного генеза / Р. А. Зулкарнеев, И. Ф. Ахтямов, Р. Р. Зулкарнеев – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 75–76.

33. Ильин, Н. В. Отдаленные последствия лучевой и комбинированной терапии больных лимфомой Ходжкина / Н. В. Ильин, Ю. Н. Виноградова – Текст : непосредственный // Клиническая онкогематология. – 2008. – № 2(1). – С. 131–135.
34. Имянитов, Е. Н. Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина / Е. Н. Имянитов – Текст : непосредственный // Практическая онкология. – 2007. – № 3(8). – 2007. – С. 53–56.
35. Исследование механизмов метастазирования злокачественных опухолей в кости / А. В. Бухаров, В. А. Державин, А. Д. Каприн [и др.] – Текст : непосредственный // Вопросы онкологии. – 2022. – № 4. – С. 393–402.
36. К унификации выполнения и интерпретации результатов остеоденситометрии / Л. А. Низовцова, С. П. Морозов, А. В. Петрайкин [и др.] – Текст : непосредственный // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – № 3(99). – С. 158–163.
37. Камилов, Ф. Х. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция. / Ф. Х. Камилов, Е. Р. Фаршатова, Д. А. Еникеев – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7(4). – С. 836–842.
38. Карпова, Н. Ю. Метаболизм кальция и костный гомеостаз / Н. Ю. Карпова, М. А. Рашид, Т. В. Казакова – Текст : непосредственный // Фарматека. – 2016. – № 3(16). – С. 16–21.
39. Кетлинский, С. А. Цитокины : монография / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев ; Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 549 с. – Текст : непосредственный.
40. Китаева, Ю. С. Алгоритм оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани на фоне патогенетической терапии лимфомы Ходжкина / Ю. С. Китаева, Е. А. Праскурничий – Текст : непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 1(139). – С. 31–36.

41. Китаева, Ю. С. Оценка распространенности снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, достигших ремиссии после стандартной полихимиотерапии и лиц с рефрактерным течением заболевания / Ю. С. Китаева, К. М. Бадькова – Текст : непосредственный // Сборник статей V Научно-практической конференции «Научный авангард» и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов. – 2023. – С. 74–79.

42. 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. Бадькова, Е. А. Праскурничий – Текст : непосредственный // Ильинские чтения 2022 : Сборник материалов школы-конференции молодых ученых и специалистов. Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна. – 2022. – С. 171–174.

43. Китаева, Ю. С. Оценка состояния минеральной плотности костной ткани у пациентов с рефрактерным и рецидивным течением лимфомы Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю. С. Китаева, К. М. Бадькова, Е. В. Кузнецова – Текст : непосредственный // Ильинские чтения 2023 : Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна. – 2023. – С. 102–104.

44. Китаева, Ю. С. Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией / Ю. С. Китаева, Е. А. Праскурничий – Текст : непосредственный // Архив внутренней медицины. – 2023. – № 13(1). – С. 36–45.

45. Китаева, Ю. С. Распространенность и факторы риска формирования нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток : специальность 3.1.18 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Китаева Юлия Сергеевна ; Федеральное государственное

бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна». – Москва – 2023. – 149 с. – Текст : непосредственный.

46. 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, Т. С. Константинова – Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – № 6(15). – С. 56–61.

47. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / Л. И. Алексеева, И. А. Баранов [и др.] ; под ред. О. М. Лесняк. – Ярославль : ИПК «Литера», 2014. – 24 с. – Текст : непосредственный.

48. Клиническое значение некоторых цитокинов и их прогностическая роль у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами / Н. В. Скворцова, Т. И. Пospelова, И. Б. Ковынев [и др.] – Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 3(7). – С. 63–69.

49. Ковригина, А. М. Лимфома Ходжкина: вопросы этиологии и патогенеза (литературный обзор) / А. М. Ковригина – Текст : непосредственный // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – № 4(4). – С. 10–18.

50. Колесниченко, Л. С. Влияние противоопухолевых антиметаболитов на систему глутатиона. / Л. С. Колесниченко, В. С. Лалетин – Текст : непосредственный // Байкальский медицинский журнал. – 2006. – № 7. – С. 50–51.

51. Корень, Т. А. Современные подходы к лечению рефрактерных и рецидивных форм лимфомы Ходжкина / Т. А. Корень, М. Н. Шепетько – Текст : непосредственный // Медицинские новости. – 2017. – № 11. – С. 34–40.

52. Короткова, Т. А. Влияние генетических и внешнесредовых факторов на формирование пика костной массы у подростков / Т. А. Короткова – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2004. – № 3. – С. 34–37.

53. Коршунова, Е. Ю. Цитокиновая регуляция метаболизма костной ткани / Е. Ю. Коршунова, Л. А. Дмитриева, В. Ф. Лебедев – Текст : непосредственный // Политравма. – 2012. – № 3. – С. 82–86.

54. Костный метаболизм и остеопороз в онкологической практике / Ю. В. Думанский, О. Ю. Столярова, О. В. Синяченко [и др.] – Текст : непосредственный // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2015. – № 3(19). – С. 5–9.

55. Крутикова, Н. Ю. Современные представления о влиянии жировой ткани на регуляцию костного метаболизма / Н. Ю. Крутикова, А. С. Ефременкова – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2020. – № 6(18). – С. 69–72.

56. Кузнецова, И. В. Менопаузальный остеопороз в практике врача-гинеколога / И. В. Кузнецова, Р. А. Чилова – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 320–331.

57. Леушина, Е. А. Определение факторов риска развития остеопороза у пациентов с артериальной гипертонией / Е. А. Леушина, К. В. Куковьякина – Текст : непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – №1. – С. 15–18.

58. Луценко, А. С. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза / А. С. Луценко, Л. Я. Рожинская, Н. В. Торопцова – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – № 2(20). – С. 69–75.

59. Лучинин, А. С. Искусственный интеллект в гематологии / А. С. Лучинин – Текст : непосредственный // Клиническая онкогематология. – 2022. – № 1(15). – С. 16–27.

60. Лучинин, А. С. Прогностические модели в медицине / А. С. Лучинин – Текст : непосредственный // Клиническая онкогематология. – 2023. – № 1(16). – С. 27–36.

61. Минеральная плотность костей скелета, масса мышц и проблемы профилактики переломов : монография / А. А. Свешников. – Москва : Российская академия естествознания, 2013. – 365 с. – Текст : непосредственный.

62. Мирина, Е. Ю. Остеопороз. Принципы диагностики и лечения. / Е. Ю. Мирина – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 13. – С. 638–640.

63. Михайлин, А. И. К вопросу об оценке риска развития остеопороза / А. И. Михайлин – Текст : непосредственный // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2012. – № 4. – С. 63-65.

64. Мокрышева, Н. Г. Современный взгляд на эффективность терапии постменопаузального остеопороза. Инновационные препараты таргетной терапии. / Н. Г. Мокрышева, Л. Я. Рожинская – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – № 1. – С. 29–33.

65. Мякоткин, В. А. Генетика остеопороза / В. А. Мякоткин, Л. И. Беневоленская – Текст : непосредственный // Вестник Российской академии наук. – 2008. – № 6. – С. 27–29.

66. Нагиева, А. Р. Особенности диагностики остеопороза у женщин молодого возраста с лимфомой Ходжкина / А. Р. Нагиева, К. М. Бадыкова, Ю. С. Китаева – Текст : непосредственный // Терапия. – 2024. – № 3(75). – С. 116–117.

67. Нарушение метаболизма костной ткани у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы / Т. М. Черных, А. П. Волынкина, И.П. Горшков [и др.] – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 2. – С. 59–60.

68. 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.] – Текст : непосредственный // Педиатрическая фармакология. – 2017. – № 6(14). – С. 459–468.

69. Никитинская, О. А. Применение бисфосфонатов для лечения и профилактики остеопороза / О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова – Текст : непосредственный // Современная ревматология. – 2022. – № 4(16). – С. 105–110.

70. Оганов, В. С. Исследования по гравитационной физиологии скелета и проблема остеопороза / В. С. Оганов – Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал. – 2003. – № 3(89). – С. 345–347.

71. Орлов, О. И. Профилактика нарушений обмена кальция и систем его регуляции при длительной гипокинезии с участием человека / О. И. Орлов – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2007. – № 3. – С. 21–23.

72. Особенности денситометрической оценки костной ткани у молодых пациентов с лимфомой Ходжкина / Е. А. Праскурничий, К. М. Бадыкова, Ю. С. Китаева [и др.] – Текст : непосредственный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2024. – № 3. – С. 15–21.

73. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: состояние проблемы / Л. В. Тыртова, М. В. Эрман, Д. А. Тыртова [и др.] – Текст : непосредственный // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2009. – № 2. – С. 164–177.

74. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) / О. М. Лесняк, Н. А. Баранова, К. Ю. Белова [и др.] – Текст : непосредственный // Травматология и ортопедия России. – 2018. – № 1(24). – С. 155–168.

75. Остеопороз: эпидемиология, современные методы диагностики, профилактики, принципы лечения / А. В. Яриков, И. И. Смирнов, М. В. Хомченков [и др.] – Текст : непосредственный // Амурский медицинский журнал. – 2020. – № 2(30). – С. 48–56.

76. Островский, А. Б. Остеопороз при ревматоидном артрите / А. Б. Островский, Э. Н. Оттева, Т. С. Тарнавская – Текст : непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 142–145.

77. Очеретина, Р. Ю. Взаимосвязь морфофункционального состояния печени с метаболизмом костной ткани / Р. Ю. Очеретина – Текст : непосредственный // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 2. – С. 89–93.

78. Патент № 2024620171 Российская Федерация, База данных клинико-демографических параметров ассоциированных с риском снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина : N 2023625150 : заявл. 26.12.2023 : опубл. 12.01.2024 / К. М. Бадыкова, Ю. С. Китаева, Е. А.

Праскурничий – Текст : электронный // eLIBRARY ID: 59914039. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_59914039_24961678.PDF. – Режим доступа: научная электронная библиотека eLIBRARY.RU.

79. Патент № 2024620778 Российская Федерация, Прогностическая модель необходимости профилактики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина с комплексом денситометрических показателей : N 2024620400 : заявл. 02.02.2024 : опубл. 16.02.2024 / К. М. Бадыкова, Ю. С. Китаева, Е. А. Праскурничий – Текст : электронный // eLIBRARY ID: 60779695. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_60779695_94078042.PDF. – Режим доступа: научная электронная библиотека eLIBRARY.RU.

80. Патент № 2024621576 Российская Федерация, Прогностическая модель определения необходимости профилактики остеопороза, реализуемая у пациентов с лимфомой Ходжкина в условиях отсутствия данных денситометрии N 2024621290 : заявл. 27.03.2024 : опубл. 10.04.2024 / К. М. Бадыкова, Ю. С. Китаева, Е. А. Праскурничий – Текст : электронный // eLIBRARY ID: 65625764. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_65625764_83179604.PDF. – Режим доступа: научная электронная библиотека eLIBRARY.RU.

81. Перспективы изучения микроциркуляции в костной ткани в поиске новых звеньев патогенеза остеопороза / О. С. Гудырев, А. В. Файтельсон, М. В. Покровский [и др.] – Текст : непосредственный // Человек и его здоровье. – 2007. – № 3. – С. 17–20.

82. Петак, С. М. Денситометрия: интерпретация результатов исследования. Методические указания Международного общества клинической денситометрии / С. М. Петак – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2004. – № 2. – С. 3–11.

83. Петрушин, А. Л. Проявление первичного гиперпаратиреоза со стороны костной системы / А. Л. Петрушин, Т. В. Нехорошкова – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2019. – № 8(1). – С. 21–26.

84. Пивник, А. В. Лимфома Ходжкина / А. В. Пивник, Н. Н. Шаркунов – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 92–97.

85. Пикалюк, В. С. Современные представления о биологии и функции костной ткани / В. С. Пикалюк, С. О. Мостовой – Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – № 9(3). – С. 186–194.

86. Побел, Е. А. Перелом – фактор риска развития и прогрессирования остеопении и остеопороза / Е. А. Побел – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – № 3. – С. 28–34.

87. Положаева, И. В. Актуальность проблемы остеопороза в молодом возрасте и его ранней современной диагностики / И. В. Положаева, М. Т. Алиякпаров – Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 2. – С. 115–120.

88. Постникова, С. Л. Особенности постменопаузального остеопороза / С. Л. Постникова – Текст : непосредственный // Лечебное дело. – 2004. – № 4. – С. 41–45.

89. Почкайло, А. С. Современные подходы к лечению остеопороза у детей / А.С. Почкайло – Текст : непосредственный // Медицинские новости. – 2013. – № 7(226). – С. 42–48.

90. Предиктивно-превентивная и персонифицированная медицина как новая отрасль здравоохранения и ее перспективы / Х. М. Галимзянов, Н. Н. Тризно, Ю. М. Лопухин [и др.] – Текст : непосредственный // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 64–68.

91. Принципы профилактики и лечения постменопаузального остеопороза / Э. А. Майлян, А. Э. Эседова, Н. А. Резниченко [и др.] – Текст : непосредственный // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – № 1(12). – С. 93–101.

92. Пылова, И. В. Репродуктивная функция у пациенток с лимфомой Ходжкина и возможности ее сохранения / И. В. Пылова, Е. А. Демина, Р. Г. Шмаков – Текст : непосредственный // Онкогематология. – 2006. – № 2. – С. 113–120.

93. Пястолова, Н. Б. Индекс Кетле как инструмент оценки физического состояния организма / Н. Б. Пястолова – Текст : непосредственный // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. – 2020. – № 4. – С. 43–48.

94. Родионова, С. С. Влияние курения на метаболизм костной ткани при идиопатическом остеопорозе у мужчин / С. С. Родионова, У. Р. Хакимов – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – № 2. – С. 135.

95. Родионова, С. С. Возможности и ошибки неинвазивной количественной оценки массы костной ткани для диагностики остеопороза / С. С. Родионова, А. К. Морозов – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2005. – № 1. – С. 41–45.

96. Родионова, С. С. Значение минеральной плотности и показатели качества костной ткани в обеспечении ее прочности при остеопорозе / С. С. Родионова, М. А. Макаров, А. Ф. Колондаев – Текст : непосредственный // Вестник травматологии и ортопедии. – 2001. – № 2. – С. 76–80.

97. Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова, Г. В. Вавин – Текст : непосредственный // Гинекология. – 2014. – № 1(16). – С. 41–43.

98. Самойлов, А. С. Алиментарные факторы здоровья костной ткани у спортсменов / А. С. Самойлов, А. В. Жолинский, Н. В. Рылова – Текст : непосредственный // Вопросы питания. – 2023. – № 3(92). – С. 25–35.

99. Свешников, А. А. Механизмы деминерализации костной ткани / А. А. Свешников, Л. А. Смотровая, Е. Н. Овчинников – Текст : непосредственный // Гений ортопедии. – 2005. – № 2. – С. 37–43.

100. Селиверстов П. А. Оценка тяжести и прогнозирование исхода политравмы: современное состояние проблемы (обзор) / П. А. Селиверстов, Ю. Г. Шапкин – Текст : непосредственный // Современные технологии в медицине. – 2017. – № 2(9). – С. 207–218.

101. Сергеева, В. В. Влияние сопутствующей коморбидной патологии на развитие остеопороза у пациентов пожилого возраста / В. В. Сергеева, С. Е. Дымнова – Текст : непосредственный // BISSA. – 2017. – № 2. – С. 5–11.

102. Сергеева, В. В. Особенности минеральной плотности костной ткани у больных сахарным диабетом пожилого возраста / В. В. Сергеева, С. Е. Дымнова, В. А. Бобылев – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2017. – № 3. – С. 228–232.

103. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных / А. В. Снеговой, И. Б. Кононенко, В. Б. Ларионова [и др.] – Текст : непосредственный // Клиническая онкогематология. – 2015. – № 2(8). – С. 185–190.

104. Синицына, О. С. Факторы, влияющие на развитие тяжелого остеопороза у мужчин / О. С. Синицына, О. Б. Ершова, К. Ю. Белова – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – № 2. – С. 157–158.

105. 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 – Текст : непосредственный // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – № 4(16). – С. 98–106.

106. Современные подходы и возможности оценки минеральной плотности костной ткани методом количественной компьютерной томографии (обзор литературы) / А. А. Мельников, В. В. Дьяченко, И. В. Шубин [и др.] – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2021. – № 4. – С. 372–381.

107. Таранушенко, Т. Е. Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение / Т. Е. Таранушенко, Н. Г. Киселева – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2020. – № 10. – С. 164–171.

108. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования. / И. Г. Щербак, А. С. Аврунин, Р. М. Тихилов [и др.] – Текст : непосредственный // Морфология. – 2005. – № 127(2). – С. 78–82.

109. Фалалеева, Н. А. Симптомы интоксикации при фолликулярной лимфоме: вероятный патогенез и клиническое значение / Н. А. Фалалеева – Текст

: непосредственный // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – № 4(15). – С. 117–122.

110. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж. Е. Белая, К. Ю. Белова, Е. В. Бирюкова [и др.] – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – № 24(2). – С. 4–47.

111. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. / Г. А. Мельниченко, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская [и др.] – Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2017. – № 63(6). – С. 392–426.

112. Хасанова, К. А. Современные тенденции лучевой диагностики лимфомы Ходжкина у детей / К. А. Хасанова, И. Е. Тюрин – Текст : непосредственный // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – № 1. – С. 32–39.

113. Частота остеопении и динамики костной резорбции у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа, в период менопаузы / О. Р. Григорян, Т. О. Чернова, М. Б. Анциферов [и др.] – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2004. – № 2. – С. 27–30.

114. Шишкова, В. Н. Ожирение и остеопороз / В. Н. Шишкова – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 1. – С. 21–26.

115. Шостак, Н. А. Ревматоидный артрит и остеопороз / Н. А. Шостак, А. А. Мурадянц – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 5. – С. 287.

116. Эпидемиология актуальных неинфекционных болезней : учебное пособие / Л. П. Зуева, Е. Б. Брусина, И. В. Фельдблюм [и др.]. ; Омск : Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2015. – 311 с. – Текст : непосредственный.

117. Юренева, С. В. Преждевременная недостаточность яичников как фактор риска остеопороза и переломов. Алгоритмы диагностики и терапии / С. В. Юренева, В. Г. Аверкова – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – № 3(25). – С. 137–138.

118. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis / J. A. Kanis, H. Johansson, A. Oden [et al] – Text: direct // Bone. – 2004. – № 35(5). – P. 1029–1037.

119. Aleman, B. M. Late toxicity in patients treated for Hodgkin's lymphoma / B. M. Aleman, F. E. van Leeuwen – Text: direct // Hematology. – 2006. – №. 2(1). – P. 172–179.

120. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis / P. M. Camacho, S. M. Petak, N. Binkley [et al] – Text: direct // Endocrine Practice. – 2016. – № 22(4). – P. 1–42.

121. Anitha, Y. Osteoporosis in chronic liver disease / Y. Anitha, J. C. Elizabeth – Text: direct // Nutrition in Clinical Practice. – 2013. – № 28(1). – P. 52–64.

122. Ansell, S. M. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, riskstratification, and management / S. M. Ansell – Text: direct // American Journal of Hematology. – 2022. – № 97(11). – P. 1478–1488.

123. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in classical Hodgkin's lymphoma. / A. J. P. Cortez, F. L. Dulley, R. Saboya [et al] – Text: direct // Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. – 2011. – № 33(1). – P. 10–14.

124. Basset, J. The molecular actions of thyroid hormone in bone / J. Basset, G. Williams – Text: direct // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2003. – № 14. – P. 356–364.

125. Beto, J. A. The role of calcium in human aging / J. A. Beto – Text: direct // Clinical Nutrition Research. – 2015. – № 4. – P. 1–8.

126. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use.

/ F. H. Ebetino, S. Sun, P. Cherian [et al] – Text: direct // Bone. – 2022. – № 156. – P. 1–64.

127. Blumenfeld, Z. Fertility after treatment for Hodgkin's disease / Z. Blumenfeld, E. Dann, I. Avivi – Text: direct // Annals of Oncology. – 2002. – № 13(1). – P. 138–1347.

128. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women / E. F. Papakitsou, A. N. Margioris, K. E. Dretakis [et al] – Text: direct // Maturitas. – 2004. – № 47(3). – P. 185–193.

129. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis / C. De Laet, J. A. Kanis, A. Oden [et al] – Text: direct // Osteoporosis International. – 2005. – № 16(11). – P. 1330–1338.

130. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors / M. M. J. Guichelaar, R. Kendall, M. Malinchoc [et al] – Text: direct // Liver Transplantation. – 2006. – № 12. – P. 1390–1402.

131. Bonnick, S. L. Bone densitometry in clinical practice. 2nd ed. / S. L. Bonnick – Text: direct // Bone Densitometry in Clinical Practice. – 2004. – № 3. – P. 138–147.

132. Bunimovich-Mendrazitsky, S. Mathematical model of pulsed immunotherapy for superficial bladder cancer / S. Bunimovich-Mendrazitsky, H. Byrne, L. Stone – Text: direct // Bulletin of Mathematical Biology. – 2008. – № 70(7). – P. 2055–2076.

133. Cancer-associated bone disease / R. Rizzoli, J-J. Body, M-L. Brandi [et al] – Text: direct // Osteoporosis International. – 2013. – № 24(12). – P. 2929–2953.

134. Case Series of Young Patients with Low-Energy Femoral Neck Fractures / J. Levine, T. Z. Paull, S. Vang [et al] – Text: direct // Iowa orthopaedic journal. – 2023. – № 43(1). – P. 145–149.

135. Chapman, M. Gonadal toxicity and teratogenicity. The Chemotherapy Source Book / M. Chapman, M.C. Perry – Text: direct // Baltimore: Williams and Wikins. – 1992. – P. 710–753.

136. Collier, J. Bone disorders in chronic liver disease / J. Collier – Text: direct // *Hepatology*. – 2007. – № 46. – P. 1271–1278.

137. Conney, A. H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction / A. H. Conney – Text: direct // *Pharmacological Reviews*. – 1967. – № 19(3). – P. 317–366.

138. Development of the Qualeffo-31, an osteoporosis-specific quality-of-life questionnaire / N. M. van Schoor, D. L. Knol, C. A. Glas [et al] – Text: direct // *Osteoporos Int*. – 2006. – № 17(4). – P. 543–551.

139. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men / B. Z. Leder, K. M. LeBlanc, D. A. Schoenfeld [et al] – Text: direct // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – № 88(1). – P. 204–210.

140. Efstathiadou, Z. Association of collagen Ialpha 1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis / Z. Efstathiadou, A. Tsatsoulis, J.P. Ioannidis – Text: direct // *Journal of bone and mineral research*. – 2001. – № 16(9). – P. 1586–1592.

141. Endogenous Sex Hormones and Incident Fracture Risk in Older Men / C. Meier, T. V. Nguyen, D. J. Handelsman [et al] – Text: direct // *The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Archives of internal medicine*. – 2008. – № 168(1). – P. 47–54.

142. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years / M. Muller, I. den Tonkelaar, J. H. Thijssen [et al] – Text: direct // *The European Journal of Endocrinology*. – 2003. – № 149(6). – P. 583–589.

143. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas / M. Hernandez-Pampaloni, A. Takalkar, O. Yu. Jian [et al] – Text: direct // *Pediatric Radiology*. – 2006. – № 36. – P. 524–531.

144. Fournier, M. R. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures / M. R. Fournier, L. E. Targownik, W. D. Leslie – Text: direct // *Maturitas*. – 2009. – № 64(1). – P. 9–13.

145. Friedman, D. L. Late effects of treatment for Hodgkin lymphoma / D. L. Friedman, L. S. Constine – Text: direct // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2006. – № 4(3). – P. 249–257.

146. Gautier, K. Genetic analysis reveals different functions for the products of the thyroid hormone receptors α locus / K. Gautier – Text: direct // *Molecular and Cellular Biology*. – 2001. – № 21. – P. 4748–4760.

147. Genetic and environmental correlation between bone formation and bone mineral density: A twin study / S. S. Harris, T. V. Nguyen, P. J. Kelly [et al] – Text: direct // *Bone*. – 1998. – № 22(2). – P. 141–145.

148. Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women / F. E. McGuigan, L. Murray, A. Gallagher [et al] – Text: direct // *Journal of bone and mineral research*. – 2002. – № 17(7). – P. 1273–1279.

149. Glossman, J. P. New treatments for Hodgkin's disease / J. P. Glossman, A. Josting, V. Diehl – Text: direct // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2002. – № 3(4). – P. 283–290.

150. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin' disease. Comparative results of MOPP vs ABVD / S. Viviani, A. Santoro, G. Ragni [et al] – Text: direct // *European Journal of Cancer*. – 1985. – № 21. – P. 601–605.

151. Guidelines for ^{18}F -FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology / J. Stauss, C. Franzius, T. Pfluger [et al] – Text: direct // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2008. – № 35. – P. 1581–1588.

152. Harada, S. Control of osteoblast function and regulation of bone mass / S. Harada, G. A. Rodan – Text: direct // *Nature*. – 2003. – № 423(6937). – P. 49–355.

153. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength / G. Holzer, G. von Skrbensky, L. Holzer [et al] – Text: direct // *Journal of bone and mineral research*. – 2009. – № 3(24). – P. 468–474.

154. Hu, Z Determining the association between hypertension and bone metabolism markers in osteoporotic patients / Z. Hu, K. Yang, Z. Hu – Text: direct // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – № 100(24). – P. 262–276.

155. Huang, Y. Association between hypertension and osteoporosis: a population-based cross-sectional study / Y. Huang, J. Ye – Text: direct // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2024. – № 25(1). – P. 434.

156. IFN-gamma directly inhibits TNF-alpha-induced osteoclastogenesis in vitro and in vivo and induces apoptosis mediated by Fas/Fas ligand interactions / H. Kohara, H. Kitaura, Y. Fujimura [et al] – Text: direct // Immunology Letters. – 2011. – № 137. – P. 53–61.

157. In vitro effects of combination chemotherapy on osteoblasts: implications for osteopenia in childhood malignancy / J. H. Davies, B. A. Evans, M. E. Jenney [et al] – Text: direct // Bone. – 2002. – № 31(2). – P. 319–326.

158. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking / J. J. Michnovicz, R. J. Hershcopf, H. Naganuma [et al] – Text: direct // The New England Journal of Medicine. – 1986. – № 315(21). – P. 1305–1309.

159. Interpretation and use of FRAX in clinical practice from the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation / J. A. Kanis, D. Hans, C. Cooper [et al] – Text: direct // Osteoporosis International. – 2011. – № 22(9). – P. 2395–2411.

160. Israel, O. Positron emission tomography in the evaluation of lymphoma / O. Israel, Z. Keidar, R. Bar-Shalom – Text: direct // Seminars in Nuclear Medicine. – 2004. – № 3. – P. 166–179.

161. Jhaveri, K. Predictive Value of Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Assess Early Treatment Response to Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade Without Chemotherapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Are We Ready to Embrace This «Early Metabolic Look» Strategy? / K. Jhaveri, G.A. Ulaner, M.N. Dickler – Text: direct // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – № 33(24). – P. 2591–2593.

162. Johnson, P. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma / P. Johnson, M. Federico, A. Kirkwood – Text: direct // The New England Journal of Medicine. – 2016. – № 374(25). – P. 2419–2429.

163. Kanis, J. A. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report / J. A. Kanis – Text: direct // World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. – 2007. – № 3. – P. 123–134.

164. Khan, M. N. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature / M. N. Khan, A. A. Khan – Text: direct // *Current Oncology*. – 2008. – № 15(1). – P. 30–40.

165. Kreuser, E. D. Impact of chemotherapy and radiation on gonadal and sexual functions in patients treated for malignant tumors / E. D. Kreuser – Text: direct // *21st European Society For Medical Oncology Congress: Vienna, Austria*. – 1996. – № 3. – P. 79–83.

166. LeBoff, M. S. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis / M. S. LeBoff, S. L. Greenspan, K. L. Insogna – Text: direct // *Osteoporosis International*. – 2022. – № 33(10). – P. 2049–2102.

167. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture / Y. Yang, J. Lewis, S. Epstein [et al] – Text: direct // *Journal of the American Medical Association*. – 2006. – № 296. – P. 2947–2953.

168. Lora, M. G. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures / M. G. Lora, D. L. Williams – Text: direct // *J Bone Miner Res*. – 2010. – № 25(6). – P. 1400–1405.

169. Makitie, O. Early-Onset Osteoporosis Outi. / O. Makitie, M. C. Zillikens – Text: direct // *Calcified Tissue International*. – 2022. – № 110(5). – P. 546–561.

170. Manolagas, S. C. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis / S. C. Manolagas, R. L. Jilka – Text: direct // *The New England Journal of Medicine*. – 1995. – № 332(5). – P. 305–311.

171. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hemopoietic stem cell transplantation. / P. R. Ebeling, D. M. Thomas, B. Erbas [et al] – Text: direct // *Journal of bone and mineral research*. – 1999. – № 14(3). – P. 342–350.

172. Melton, L. J. 3rd Epidemiology worldwide / L. J. Melton 3rd – Text: direct // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2003. – № 32(1). – P. 59–64.

173. Meta-49. analysis of the quantity of calcium excretion associated with the net acid excretion of the modern diet under the acid ash diet hypothesis / T. Fenton,

M. Eliasziw, A. Lyon [et al] – Text: direct // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2008. – № 88(4). – P. 1159–1166.

174. Mosteller, R. D. Simplified calculation of body-surface area / R. D. Mosteller – Text: direct // The New England Journal of Medicine. – 1987. – № 317(17). – P. 1098.

175. Myelosuppressive therapies significantly increase pro-inflammatory cytokines and directly cause bone loss / J. M. Quach, M. Askmyr, T. Jovic [et al] – Text: direct // Journal of bone and mineral research. – 2015. – № 30(5). – P. 886–897.

176. Nakamura, I. Regulation of osteoclast differentiation and function by interleukin-1 / I. Nakamura, E. Jimi – Text: direct // Vitamins and Hormones. – 2006. – № 74. – P. 357–370.

177. Nelson, H. D. Screening for Osteoporosis: Systematic Review to Update the 2002 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet] / H. D. Nelson, E.M. Haney, R. Chou – Text: direct // Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). – 2010. – № 4. – P. 37–40.

178. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study / B. A. Mohr, A. T. Guay, A. B. O'Donnell [et al] – Text: direct // Clinical endocrinology (Oxford). – 2005. – № 62(1). – P. 64–73.

179. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al] – Text: direct // The Journal of Clinical Investigation. – 2003. – № 12. – P. 1796–1808.

180. Osteoporoza w chorobach tarczycy / A. Kosinska, A. Syrenicz, B. Kosinski [et al] – Text: direct // Endokrynologia Polska. – 2005. – № 2. – P. 185–193.

181. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus / T. Forst, A. Pfützner, P. Kann [et al] – Text: direct // Diabetic Medicine. – 1995. – № 12. – P. 874–879.

182. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee // World Health Organization technical report series. – 1995. – № 854. – P. 1–452. – Text: direct.

183. Prevention of chemotherapy-induced osteoporosis by cyclophosphamide with a long-acting form of parathyroid hormone. / T. Ponnappakkam, R. Katikaneni, T. Nichols [et al] – Text: direct // Journal of Endocrinological Investigation. – 2011. – № 34(11). – P. 392–397.

184. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. / A. Petryk, T. L. Bergemann, K. M. Polga [et al] – Text: direct // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2006. – № 91(3). – P. 899–905.

185. Punda, M. Bone densitometry – the gold standard for diagnosis of osteoporosis / M. Punda, S. Grazio – Text: direct // Reumatizam. – 2014. – № 61(2). – P. 70–74.

186. Redmann, J. R. Semen cryopreservation and artificial insemination for Hodgkin's disease / J. R. Redmann, D. R. Bajorunas, M. C. Goldstein – Text: direct // Journal of Clinical Oncology. – 1987. – № 5. – P. 233–238.

187. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma / A. Engert, A. Plutschow, H. Eich [et al] – Text: direct // The New England Journal of Medicine. – 2010. – № 363(7). – P. 640–652.

188. 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 [et al] – Text: direct // Journal of Cancer. – 2022. – № 14(3). – P. 495–510.

189. Reid, I. R. Relationships among body mass, its components, and bone / I. R. Reid – Text: direct // Bone. – 2002. – № 31(5). – P. 547–555.

190. Relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / N. Veronese, B. Stubbs, G. Crepaldi [et al] – Text: direct // Journal of Bone and Mineral Research. – 2017. – № 32(5). – P. 1126–1135.

191. Rizzoli, R. Nutritional intake and bone health / R. Rizzoli, E. Biver, T. C. Brennan-Speranza – Text: direct // The Lancet Diabetes and Endocrinology. – 2021. – № 9. – P. 606–621.

192. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group / K. Behringer, K. Breuer, T. Remeke [et al] – Text: direct // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – № 23(30). – P. 7555–7564.

193. Serum androgen levels in black, Hispanic, and white men / H. J. Litman, S. Bhasin, C. L. Link [et al] – Text: direct // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2006. – № 91(11). – P. 4326–4334.

194. Shapiro, C. L. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer / C. L. Shapiro, J. Manola, M. Leboff – Text: direct // Journal of Clinical Oncology. – 2001. – № 19(14). – P. 3306–3311.

195. Sklar, C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment / C. Sklar – Text: direct // Journal of the National Cancer Institute. – 2005. – № 34. – P. 25–27.

196. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis / L. C. Hofbauer, F. Gori, B. L. Riggs [et al] – Text: direct // Endocrinology. – 1999. – № 140(10). – P. 4382–4389.

197. Takkouche, B. Psychotropic medications and the risk of fractures: a meta-analysis / B. Takkouche, A. Montes-Martínez, S. S. Gill – Text: direct // Drug Safety. – 2007. – № 30(2). – P. 171–184.

198. Targownik, L. E. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures/ L. E. Targownik, L. Lix, C. Metge – Text: direct // Canadian Medical Association Journal. – 2008. – № 179. – P. 319–326.

199. The association between body mass index and osteoporosis in patients referred for a bone mineral density examination / K. Asomaning, E. R. Bertone-Johnson, P. C. Nasca [et al] – Text: direct // Journal of women's health (Larchmont). – 2006. – № 15(9). – P. 1028–1034.

200. The impact of renin-angiotensin system inhibitors on bone fracture risk: a nationwide nested case-control study / K. M. Kim, E. J. Hwang, S. Lee [et al] – Text: direct // BMC Musculoskelet Disorders. – 2024. – № 25(1). – P. 3.

201. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMos) / L. E. Targownik, W. D. Leslie, K. S. Davison [et al] – Text: direct // American Journal of Gastroenterology. – 2012. – № 107(9). – P. 1361–1369.

202. Tuchendler, D. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism / D. Tuchendler, M. Bolanowski – Text: direct // Journal of Thyroid Research. – 2014. – № 7(1). – P. 12.

203. Ura, K. Interleukin (IL)-4 and IL-13 inhibit the differentiation of murine osteoblastic MC3T3-E1 cells / K. Ura, I. Morimoto, K. Watanabe – Text: direct // Endocrine Journal. – 2000. – № 47(3). – P. 293–305.

204. Van't Hof, R. J. Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity / R. J. van't Hof, S. H. Ralston – Text: direct // Journal of bone and mineral research. – 1997. – № 12(11). – P. 1797–1804.

205. Weak evidence of thyrotropin receptors in primary cultures of human osteoblast-like cells / J. Tsai, A. Janson, E. Bucht [et al] – Text: direct // Calcified Tissue International. – 2004. – № 74. – P. 486–491.

206. Wexler, J Thyroid and bone / J. Wexler, J. Sharretts – Text: direct // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2007. – № 36(3). – P. 673–705.

207. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed / S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris [et al] – Text: direct // Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). – 2017. – № 32. – P. 423.

208. Xiang, B. Y. Body mass index and the risk of low bone mass-related fractures in women compared with men: A PRISMA-compliant meta-analysis of prospective cohort studies / B. Y. Xiang, W. Huang, G. Q. Zhou – Text: direct // Medicine (Baltimore). – 2017. – № 96(12). – P. 1–6.

209. Zijlstra, J. M. PET-CT: reliable cornerstone for Hodgkin lymphoma treatment? / J. M. Zijlstra – Text: direct // Blood. – 2016. – № 127(12). – P. 1521–1532.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
ОПРОСНИК «КАРТА ИЗУЧЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ»

ФАКТОР	КАТЕГОРИЗАЦИЯ ОТВЕТОВ	
I. Социально-демографические данные		
1. Пол	мужской женский	<input type="checkbox"/>
2. Дата рождения	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> число месяц год (две последние цифры)	
3. Семейное положение	одинок в браке живем отдельно разведен (-а) вдова (-ец)	
4. Образование	начальное среднее среднее специальное высшее	
II. Состояние здоровья		
5. Говорил ли Вам когда-либо врач, что Вы страдаете одним из нижеперечисленных заболеваний?		
– тиреотоксикоз	да нет	
– гиперпаратиреоз	да нет	
– сахарный диабет	да нет	
– если “Да”, получаете ли Вы инсулин	Да нет	
– нарушение мозгового кровообращения	да нет	
– хронические заболевания печени	да нет	
– ревматоидный артрит	да нет	
– гипертоническая болезнь	да нет	

– другие (вписать).....	да нет
6. Принимали ли Вы когда-либо следующие медикаменты (в виде инъекций или таблеток) на протяжении 1 года и более?	
– глюкокортикостероиды	да нет
– противосудорожные препараты	да нет
– антациды (алюминий содержащие)	да нет
– снотворные и седативные препараты	да нет
7. Были ли у Вас переломы костей?	
а) ШЕЙКИ БЕДРА	да нет
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 нет
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 нет
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) РЕБЕР	да нет

количество	<input type="text"/>
возраст на момент перелома	<input type="text"/> <input type="text"/>
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	
<u>д) другие</u>	да нет
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 нет не знаю
– отец	да нет не знаю
9. Был ли перелом предплечья у Ваших родителей в возрасте после 50 лет?	
– мать	да нет не знаю <input type="text"/>
– отец	да нет не знаю <input type="text"/>
10. Были ли Вы прикованы к постели на период более 2-х месяцев в течение двух последних лет?	да нет <input type="text"/>
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 нет
14. Принимали ли Вы	да

контрацептивы на протяжении более 3-х месяцев непрерывно?	нет
15. Удаляли ли Вам яичники?	да нет
– 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 нет
– 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	легкая средняя тяжелая очень тяжелая <input type="text"/>
укажите профессию	
25 – 50 лет	легкая средняя тяжелая очень тяжелая <input type="text"/>
укажите профессию	
после 50 лет	легкая средняя тяжелая очень тяжелая
укажите профессию	
21. Сколько времени Вы ежедневно ходите пешком?	не хожу менее получаса от получаса до 1 часа от 1 часа до 2-х часов более 2-х часов
V. Потребление кальция	
22. Сколько дней в неделю обычно Вы едите следующие молочные продукты:	

твердый сыр	<input type="checkbox"/>
кефир (йогурт)	<input type="checkbox"/>
молоко	<input type="checkbox"/>
творог	<input type="checkbox"/>
23. Как часто Вы пили молоко в различные периоды жизни?	
а) в молодости (до 25 лет), я пил (-а) молоко:	каждый день каждую неделю, но не каждый день реже, чем раз в неделю
б) когда мне было 25 – 50 лет, я пил (-а) молоко:	каждый день каждую неделю, но не каждый день реже, чем раз в неделю
в) с 50 лет я пью молоко	каждый день каждую неделю, но не каждый день реже, чем раз в неделю – 3
VI. Курение	
24. Вы курите сигареты или другие табачные изделия?	в настоящее время “Да” в настоящее время “Нет”, но в прошлом “Да” – никогда
25. Если Вы когда-либо курили, укажите:	
а) сколько лет?	
б) сколько сигарет?	
VII. Антропометрические данные	
Рост (м)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Вес (кг)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Индекс массы тела	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Размах рук (м)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>