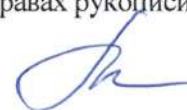


На правах рукописи



Войтко Мария Сергеевна

**КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭНДОКРИННЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ  
ФОРМИРОВАНИЯ ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА**

3.1.28 – гематология и переливание крови

3.1.19 – эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Поспелова Татьяна Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор РАН

**Климонтков Вадим Валерьевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Демина Елена Андреевна**

(Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии института усовершенствования врачей)

доктор медицинских наук, профессор

**Бардымова Татьяна Прокопьевна**

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия дополнительного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эндокринологии)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.001.01 на базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 7)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126; <http://www.angmu.ru>)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Антропова Оксана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Лимфома Ходжкина (ЛХ) – наиболее частое злокачественное новообразование лимфоидной ткани среди лиц трудоспособного возраста [Diehl V. et al., 2007; Демина Е. А., 2018]. За последние два десятилетия успехи в комбинированной терапии и появление таргетных препаратов позволили достичь 80–95 % 5-летней общей выживаемости даже при распространенных стадиях заболевания [Мельниченко В. Я., 2018; Мочкин Н. Е., Саржевский В. О., 2017]. Учитывая высокую выживаемость и молодой возраст пациентов с ЛХ, особый приоритет приобретает вопрос о качестве жизни этих больных. По данным литературы, проблема системного остеопороза является чрезвычайно актуальной в онкогематологии [Inaba H, Cao X, et al., 2018; Ruchlemer R, et al., 2018]. Кроме общепопуляционных предикторов, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями может возникать в результате влияния глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатических препаратов, входящих в программы полихимиотерапии (ПХТ), лучевой терапии (ЛТ), а также самого опухолевого процесса [Master S, Koshy N., 2017]. Эффекты указанных факторов могут реализоваться через нарушения функции эндокринных желез: гипофиза, щитовидной железы (ЩЖ), гонад и надпочечников, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, а также через изменения эндокринной функции жировой ткани [Мельниченко Г. А., Дедов И. И., 2018; Pinnix C., 2018; Gini G, Annibaldi O., 2019].

Учитывая вышеизложенное, определение факторов риска, уточнение механизмов снижения МПК, разработка персонифицированного подхода к диагностике остеопороза у больных ЛХ является актуальной задачей для медицинского сообщества.

**Степень разработанности темы диссертации.** Литературные данные о факторах риска и патогенезе остеопороза и низкоэнергетических переломов у больных ЛХ фрагментарны и не позволяют оценить общую картину существующей проблемы. Немногочисленные публикации, в которых анализируется риск снижения МПК у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, в основном касаются осложнений у пациентов с неходжкинскими лимфомами и острыми лимфобластными лейкозами [Bodden J, 2021; Récheux L, 2018]. Исследований, в которых бы проводилась многосторонняя оценка факторов риска развития остеопороза и остеопении у пациентов с ЛХ, практически нет. Известно, что нарушение ремоделирования костной ткани у онкологических больных может возникать в результате проведения комбинированной противоопухолевой терапии, индуцируя многочисленные токсические эффекты, лежащие в основе патогенеза отдаленных последствий лечения [Hodgson D, 2015]. К числу таковых

относятся и поражения эндокринной системы. Последние, в свою очередь, могут играть важную роль в развитии остеопороза.

Функциональные изменения ЩЖ при использовании ЛТ на область шейно-надключичных лимфатических узлов развиваются вследствие прямого действия на паренхиму и сосудистую сеть ЩЖ [Baselet B, 2019]. Как известно, дисбаланс тиреоидных гормонов приводит к нарушению костного ремоделирования. Так, трийодтиронин (Т3) оказывает влияние на остеобласты напрямую через альфа рецепторы в клетках ЩЖ, либо воздействует на синтез щелочной фосфатазы, коллагена I и остеокальцина [Tuchendler D, 2014]. Поражение репродуктивной системы – еще один из наиболее вероятных побочных эффектов ПХТ. При этом данные о частоте гипогонадизма у больных ЛХ весьма переменчивы [Gini G, 2019; Пылова И. В., Демина Е. А., 2011]. Выраженность гонадотоксического эффекта может различаться в зависимости от суммарной дозы препарата или комбинаций алкилирующих цитостатических препаратов (АЦП) с другими цитостатическими препаратами в протоколах ПХТ [Poogvu P. D., 2019]. Дефицит эстрогенов и тестостерона является общепризнанным фактором риска нарушения костного ремоделирования [Narendra K, 2018; Golds G, Houdek D, 2017; Rochira V, 2020]. Заслуживает изучения роль нарушений андрогенной функции надпочечников и функции паращитовидных желез в развитии остеопороза при ЛХ.

Важную роль в развитии остеопороза у больных ЛХ до начала комбинированной химиолучевой терапии, вероятно, могут иметь иммуновоспалительные факторы. Накопленные знания указывают на то, что интерлейкины ИЛ-1 $\beta$ , интерферон- $\gamma$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  секретируются опухолевыми клетками Ходжкина и Рида-Березовского-Штернберга [Lyarichev, K. A., You, M. J., 2020]. Дисбаланс в системе цитокинов с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов может оказывать существенное влияние на метаболизм костной ткани [Коненков В. И. и соавт., 2015; Pirola L. и соавт., 2017].

Таким образом, оценка роли клинических, гематологических, эндокринных и иммуновоспалительных факторов в развитии нарушений метаболизма костной ткани у больных ЛХ является актуальной научной задачей.

**Цель исследования.** Установить клинические, гематологические и эндокринные факторы риска формирования остеопороза у больных лимфомой Ходжкина и разработать алгоритм его скрининга.

#### **Задачи исследования**

1. Определить частоту снижения минеральной плотности костной ткани (остеопороза и остеопении) и низкоэнергетических переломов у больных лимфомой Ходжкина.

2. Установить вклад общепопуляционных факторов риска, композитного состава тела, опухолевого процесса, лучевой и полихимиотерапии в развитие патологии костной ткани у больных лимфомой Ходжкина на разных этапах заболевания.

3. Определить концентрации маркеров костного ремоделирования (остеокальцина, С-терминального телопептида коллагена I типа) у больных лимфомой Ходжкина и оценить их связь с минеральной плотностью костной ткани.

4. Определить роль эндокринных нарушений (дефицита половых гормонов, нарушений функции щитовидной железы и паращитовидных желез) в развитии изменений минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина.

5. Выявить взаимосвязь между изменениями цитокинового профиля крови (IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-6, IL-4, TNF- $\alpha$ ) и развитием остеопороза при лимфоме Ходжкина.

6. Разработать алгоритм скрининга остеопороза у больных лимфомой Ходжкина.

**Научная новизна исследования.** Впервые в российской популяции проведено ранжирование факторов риска и определена распространенность остеопороза и низкоэнергетических переломов у больных ЛХ. Снижение МПК выявлено у 40,6 % больных, из них снижение МПК, отвечающее критериям остеопороза, диагностировано у 22,5 %. Установлено, что риск развития остеопороза у больных ЛХ ассоциирован с более старшим возрастом, количеством проведенных курсов ПХТ и суммарной очаговой дозой (СОД) при проведении лучевой терапии (ЛТ), с большим объемом опухолевой массы, суммарной дозой АЦП и кумулятивной дозой ГКС. Показана значительная распространенность остеопоротических переломов в группе больных ЛХ (6,25 %) с преобладанием переломов лучевой кости и позвоночника.

Впервые определены изменения концентраций остеокальцина и С-терминального телопептида коллагена I типа (СТХ-I) в данной группе пациентов. Установлено, что нарушения метаболизма костной ткани у больных ЛХ включают как активацию костной резорбции, так и снижение костеобразования. Снижение уровня остеокальцина в сыворотке крови и повышение мочевой экскреции СТХ-I у пациентов с ЛХ ассоциированы с остеопорозом.

Впервые установлена связь изменений композитного состава тела (КСТ) и особенностей распределения жировой ткани с формированием остеопороза у больных ЛХ. Показана связь более низкого индекса массы тела (ИМТ), содержания общей жировой ткани, жировой массы на туловище, в центральной части живота и бедрах со снижением МПК у больных ЛХ, что может указывать на протективную роль более высокой массы тела, включая жировую и мышечную ткань, в развитии остеопороза.

Определен вклад дисфункции щитовидной (ЩЖ), паращитовидных желез, гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в нарушение ремоделирования костной ткани у данной категории пациентов. Проведенное исследование демонстрирует высокую распространенность лабораторных изменений, свидетельствующих о дефиците половых гормонов, снижении функции щитовидной железы и повышенной продукции паратгормона, у больных ЛХ, находящихся в отдаленном периоде после ПХТ и химиолучевой терапии. Показана связь указанных эндокринных нарушений со снижением МПК. Впервые оценен вклад изменений продукции глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) в развитие изменений МПК у мужчин, больных ЛХ.

Проведен анализ ассоциированности цитокинового дисбаланса, на примере TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-4, IL-6, со снижением МПК у больных с впервые выявленной ЛХ и у больных ЛХ, находящихся в клинико-гематологической ремиссии после химиолучевой терапии. Установлено, что у больных ЛХ независимо от длительности заболевания статистически значимо повышены концентрации провоспалительных цитокинов. У пациентов с впервые выявленной ЛХ наблюдается дисбаланс провоспалительных (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-1RA и IL-4), с преобладанием провоспалительных факторов.

Впервые разработан персонафицированный алгоритм и модель раннего скрининга остеопороза у мужчин и женщин с ЛХ после химиолучевой терапии и у пациентов с впервые установленным диагнозом.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость исследования определяется изучением роли клинико-гематологических и эндокринных детерминант в формировании остеопороза у больных ЛХ. По результатам работы уточнена значимость возраста, ИМТ и КСТ как предикторов снижения МПК у данной категории больных. Установлена роль комбинированной полихимиолучевой терапии в формировании дисфункций эндокринных желез, показана их связь с нарушением костного ремоделирования у больных ЛХ в периоде клинико-гематологической ремиссии. Выявлена взаимосвязь нарушения цитокинового баланса на фоне опухолевого процесса у пациентов с впервые выявленной ЛХ с риском снижения МПК на этапе индукции ремиссии и спустя год и более после проведенной противоопухолевой терапии.

Практическая значимость исследования заключается в усовершенствовании подходов к стратификации риска, прогнозированию и скринингу остеопороза у больных ЛХ. В диссертационной работе показана высокая частота формирования остеопении, остеопороза и низкоэнергетических переломов в данной группе пациентов. Впервые проведена

стратификация предикторов формирования остеопороза, разработан алгоритм скрининга остеопороза у больных ЛХ на основании анализа комплекса клинико-гематологических и эндокринных факторов риска. Получены данные о структуре эндокринных нарушений у больных ЛХ, находящихся в периоде клинико-гематологической ремиссии. Определены маркеры костного метаболизма, ассоциированные с развитием остеопороза у больных ЛХ.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Исследовательская деятельность была направлена на получение данных о распространенности и факторах риска нарушений ремоделирования костной ткани как у больных с впервые выявленной ЛХ, так и у пациентов спустя 1 год и более после химиолучевой терапии. Исследование было наблюдательным, включало фрагменты одномоментного и проспективного исследования. Объект исследования: больные с впервые выявленной ЛХ и пациенты, находящиеся в клинико-гематологической ремиссии после химиолучевой терапии. Предмет исследования: МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедренной кости, предплечье недоминантной руки, низкоэнергетические переломы в анамнезе, показатели композитного состава тела, концентрации маркеров костного ремоделирования, уровень гормонов и цитокинов в сыворотке крови. Выводы сделаны в соответствии с результатами ROC-анализа с расчетом отношения шансов, корреляционного, дискриминантного и логистического регрессионного анализов.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Больные лимфомой Ходжкина имеют высокий риск снижения минеральной плотности костной ткани; формирование остеопороза у больных лимфомой Ходжкина после химиолучевой терапии ассоциировано с кумулятивной дозой алкилирующих цитостатических препаратов, суммарной дозой глюкокортикостероидов, количеством проведенных курсов полихимиотерапии.

2. Нарушения метаболизма костной ткани, ассоциированные с остеопорозом у больных лимфомой Ходжкина, включают как активацию костной резорбции, так и снижение костеобразования.

3. В изменение минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина вносят вклад нарушения функции щитовидной, паращитовидных желез и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, индуцированные противоопухолевой комбинированной химиолучевой терапией.

4. Цитокиновый дисбаланс (IL1- $\beta$ , IL4, IL6, TNF- $\alpha$ , IL-1RA) оказывает влияние на снижение минеральной плотности костной ткани как среди больных с впервые выявленной лимфомой Ходжкина, так и среди пациентов, находящихся в клинико-гематологической ремиссии.

**Степень достоверности.** Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки, применением современных инструментальных и лабораторных методов исследования, а также проведением корректного статистического анализа.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на 25-м и 26-м Конгрессе Европейской гематологической ассоциации (ЕНА 2020/2021) (Франкфурт, Германия); 17-й Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2020); 13-й международной научно-практической конференции «Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям» (Новосибирск, 2018); международных симпозиумах «Systems Biology and Biomedicine» в рамках 11-й и 12-й международных мультиконференций по биоинформатике регуляции и структуры геномов и системной биологии (Новосибирск, 2018, 2020); Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2021).

Апробация работы состоялась на объединенном заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 26 мая 2021 г.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Полученные результаты и практические рекомендации используются в работе гематологического и консультативных отделений ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска, эндокринологическом отделении НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН.

**Публикация материалов диссертации (научных исследований).** Основные материалы исследования опубликованы в 21 печатной работе, из них 3 статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и 3 публикации в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и/или Web of Science.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови. Медицинские науки и область исследования п. № 4, «Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней системы крови, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов



статистического анализа и обобщения клинических данных»; соответствует паспорту специальности 3.1.19 – Эндокринология. Медицинские науки и область исследования п. № 4, «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

**Объем и структура диссертации.** Структура диссертации построена по классическому типу и включает в себя введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты диссертационного исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Объем диссертации – 160 страниц с 36 таблицами, 6 рисунками, 4 формулами и приложением. В списке литературы указаны 227 источников, из них 26 отечественных и 201 зарубежных авторов.

**Личный вклад автора.** Автор диссертационного исследования внес личный вклад в разработку дизайна, формулировку цели и задач исследования. Автор самостоятельно осуществлял анализ данных литературы, отбор, клиническое обследование и курацию больных ЛХ, интерпретацию данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, специальных лабораторных исследований, статистический анализ материала.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведение клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 111 от 29.11.2018 г.).

#### **Общая характеристика группы обследованных больных**

В исследовании приняли участие 160 пациентов (55 мужчин и 105 женщин) с ЛХ, находящихся в клинико-гематологической ремиссии после химиолучевой терапии, 60 из них были обследовано до начала противоопухолевой терапии и спустя год после завершения лечения. Контрольную группу составили 40 условно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и распределению по полу. Критерии включения: диагноз ЛХ, установленный по критериям ВОЗ, возраст от 18 до 65 лет и наличие подписанного информированного согласия. Критерии исключения: анамнестические указания на наличие эндокринных и ревматологических заболеваний, заболеваний органов пищеварения и сопутствующих онкологических заболеваний, возникших до постановки диагноза ЛХ, хроническая болезнь почек 4–5 стадии, заместительная терапия препаратами половых гормонов, антиостеопоротическая терапия, остеонекроз после проведения химиолучевой терапии. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

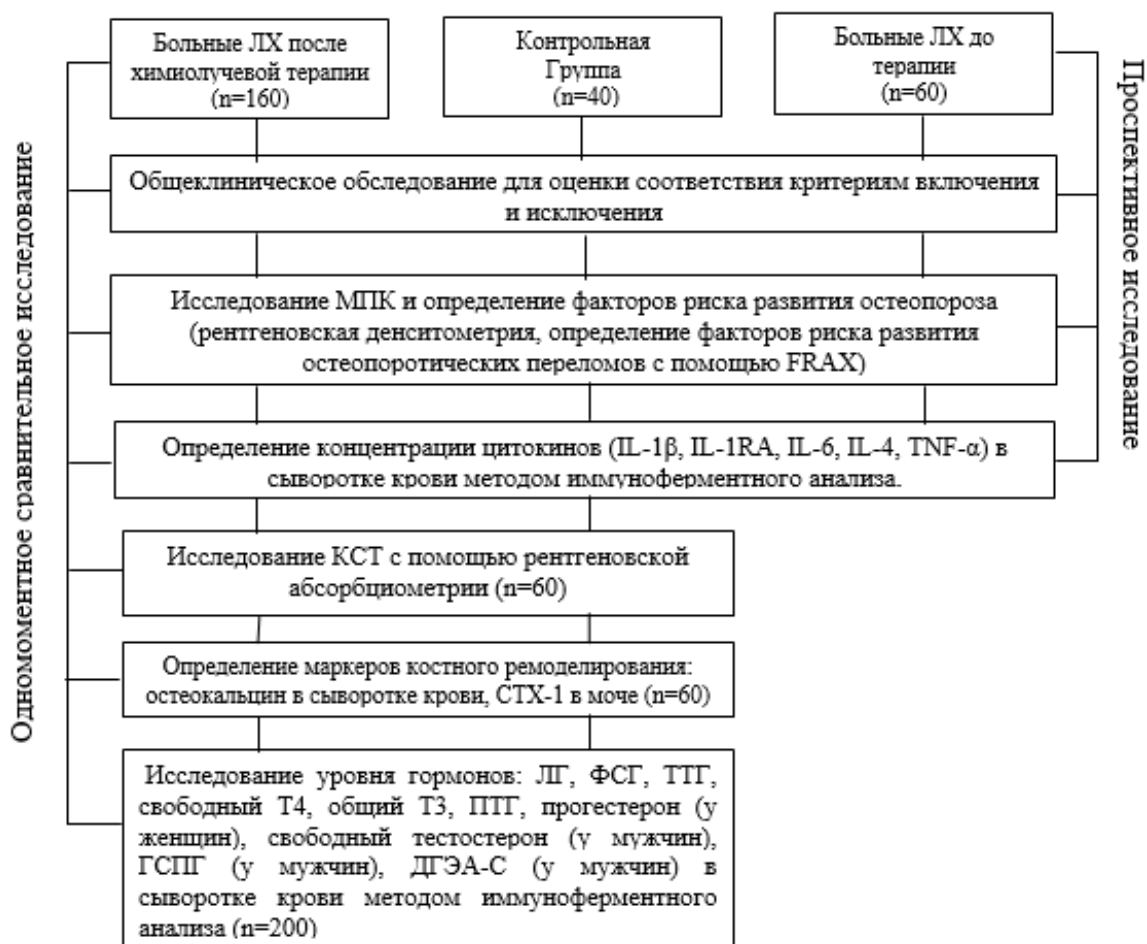


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Средний возраст пациентов с ЛХ на момент исследования составил 41 (34; 54,5) год. Тридцать шесть женщин на момент исследования находились в постменопаузе (медиана длительности постменопаузы – 9,5 лет). Медиана длительности клиничко-гематологической ремиссии и отдаленного периода после химиолучевой терапии составила 4 (2; 9,5) года. Среди обследуемых преобладали пациенты с распространенными стадиями (III-IV) заболевания (n = 89, 55,6 %), ранние стадии диагностированы у 71 (44,4 %) больного ЛХ. Согласно гистологической классификации ЛХ, наиболее часто диагностировали нодулярный склероз и смешанно-клеточный вариант – у 72 (45 %) и 73 (45,6 %) пациентов соответственно; лимфоидное истощение диагностировано у 5 пациентов, вариант, богатый лимфоцитами, – у 3 пациентов, нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием – у 7 обследуемых. Лечение по программе ABVD получили 55 (34,3 %) пациентов. Комбинация схем ABVD с эскалацией до BEACOPP использована у 18 (11,25 %) больных, терапия по протоколу BEACOPP применялась у 87 (54,5 %) пациентов. Лучевая терапия на область шейно-надключичных лимфатических узлов назначалась 95 (59,3 %) пациентам. Курс ПХТ II

линии проведен у 32 (20 %) пациентов, среди них в большинстве случаев назначался протокол ДНАР – 28 (87,5 %) больным, ЕШАР – 4 (12,5 %).

### **Общеклинические методы исследования**

Общеклиническое обследование больных ЛХ проведено в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [под редакцией проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко, 2018 г.].

### **Специальные методы исследования**

Исследование концентрации ТТГ, Т3, Т4, ПТГ, прогестерона, свободного тестостерона, ФСГ, ЛГ, ДГЭА-С, ГСПГ, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-4, остеокальцина в сыворотке крови проводилось с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. лабораторией д-р. биол. наук, проф. А.И. Аутеншлюс). Исследование СТХ-I также выполнено с помощью ИФА, результат определения СТХ-I приводили к величине экскретируемого креатинина.

Оценка денситометрических показателей и КСТ проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате «LunarProdigy» (GE, США) на базе эндокринологической лаборатории в клинике НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (руководитель филиала – д-р мед. наук, профессор А. Ю. Летягин). Определяли показатели МПК, T- и Z- критерии в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), проксимальном отделе бедра, шейке бедренной кости, предплечье недоминантной руки. Обследуемым старше 50 лет диагноз остеопороза устанавливался на основании T-критерия < -2,5 SD, женщинам до менопаузы, мужчинам моложе 50 лет согласно Z-критерию < -2,0 SD. С целью определения риска возникновения низкоэнергетических переломов использовали веб-версию опросника FRAX.

### **Статистическая обработка материала**

Статистический анализ данных проведен с использованием программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) и Statistica 13.0 (Dell, США). Для выявления клинико-гематологических и эндокринных предикторов формирования остеопороза у больных ЛХ и их взаимосвязи друг с другом использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена, многофакторный пошаговый регрессионный анализ, ROC-анализ с расчетом отношения шансов (ОШ), дискриминантный и логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором переменных. За критический уровень достоверности различий принимали  $p < 0,05$ .

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинико-гематологические факторы, ассоциированные с формированием остеопороза и развитием низкоэнергетических переломов у больных ЛХ

Согласно значениям T- и Z-критерия, обследованные больные ЛХ были разделены на 3 группы: с нормальной МПК (95 пациентов, 59,4 %), остеопенией (29 человек, 18,1 %) и остеопорозом (36 человек, 22,5 %). Результаты DXA представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Значения МПК (г/см<sup>2</sup>) в различных областях скелета у больных ЛХ

Исследуемая область скелета	Группы пациентов в зависимости от значений МПК			Достоверность различий, (p)	
	МПК в норме, p <sub>1</sub> (n = 95)	Остеопения, p <sub>2</sub> (n = 29)	Остеопороз, p <sub>3</sub> (n = 36)	p <sub>1-2</sub> , p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
Проксимальный отдел бедра	1,069 (1,0; 1,1)	1,0 (0,89; 1,08)	0,93 (0,86; 1,05)	< 0,00001	0,216
Шейка бедра	1,07 (0,96; 1,14)	0,94 (0,84; 1,01)	0,95 (0,81; 0,96)	< 0,00001	0,704
Поясничный отдел (L1)	1,12 (1,07; 1,24)	0,95 (0,91; 1,02)	0,88 (0,82; 0,94)	< 0,00001	0,0004
Поясничный отдел (L2)	1,26 (1,16; 1,34)	1,08 (1,0; 1,15)	0,96 (0,9; 1,0)	< 0,00001	0,004
Поясничный отдел (L3)	1,31 (1,23; 1,4)	1,12 (1,08; 1,22)	1,05 (0,98; 1,12)	< 0,00001	0,01
Поясничный отдел (L4)	1,28 (1,19; 1,38)	1,22 (1,05; 1,25)	1,05 (0,97; 1,14)	0,03; < 0,00001	0,0003
Поясничный отдел (L1-L4)	1,26 (1,16; 1,33)	1,09 (1,01; 1,17)	0,98 (0,94; 1,05)	0,00003; < 0,00001	0,00005
Предплечье	0,71 (0,69; 0,75)	0,69 (0,64; 0,77)	0,68 (0,57; 0,8)	0,7; 0,17	0,43
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).					

Снижение МПК у больных ЛХ не зависело от распространенности опухолевого процесса ( $\chi^2 = 0,49$ ,  $p = 0,48$ ). Однако, у пациентов с большой опухолевой массой, диаметр которой превышает 10 см, снижение МПК до значений остеопении и остеопороза диагностировали достоверно чаще, чем у пациентов с меньшим объемом опухоли ( $\chi^2 = 4,84$ ,  $p = 0,02$ ). У больных ЛХ, получавших комбинированную химиолучевую терапию, зарегистрировано более выраженное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (1,008 (0,965; 1,096) и 1,066 (0,999; 1,181) г/см<sup>2</sup>,  $p = 0,02$ ) и в проксимальном отделе

бедренной кости (0,936 (0,864; 1,005) и 1,05 (0,899; 1,09) г/см<sup>2</sup>, p = 0,01) в сравнении с пациентами, которым назначались только курсы ПХТ.

Проведен ROC-анализ гематологических факторов риска развития остеопороза с расчетом ОШ, 95 % ДИ у больных ЛХ после проведенной противоопухолевой терапии. Наиболее значимые детерминанты снижения МПК представлены в таблице 2.

У больных с впервые выявленной ЛХ наиболее значимыми предикторами формирования остеопороза являются возраст старше 52 лет (ОШ = 114 (10,4–1277), p < 0,001, концентрация ЛДГ в сыворотке крови  $\geq$  593 Ед/л (ОШ = 12,6 (2,21–72,0), p = 0,004), СОЭ  $\geq$  28 мм/ч (ОШ = 10,0 (1,78–51,2), p = 0,009), количество лимфоцитов  $\leq$  21,5 % (ОШ = 53,7 (5,59–515), p = 0,001), СРБ  $\geq$  7,95 мг/л (ОШ = 10,0 (1,78–56,1), p = 0,009), количество лейкоцитов  $\geq$  8,90 тыс/мкл (ОШ = 38,5 (4,15–356), p = 0,001), концентрация гемоглобина  $\leq$  122 г/л (ОШ = 8,14 (1,47–45,2), p = 0,02).

Таблица 2 – Факторы риска формирования остеопороза у больных ЛХ. Результаты ROC-анализа

Фактор	Отрезное значение	Se, %	Sp, %	Площадь под кривой ROC $\pm$ SE (95 % ДИ), p	ОШ, 95 % ДИ, p
Количество курсов ПХТ	$\geq$ 8	66,7	79,8	0,721 $\pm$ 0,051 (0,623–0,825), p < 0,001	7,92 (3,49–18,0), p < 0,001
Кумулятивная доза циклофосфамида	$\geq$ 7000 мг	65,2	65,5	0,713 $\pm$ 0,063 (0,590–0,836), p = 0,002	2,62 (1,01–6,80), p = 0,047
Кумулятивная доза ГКС	$\geq$ 6250 мг	60,9	65,1	0,692 $\pm$ 0,067 (0,561–0,822), p = 0,005	2,96 (1,15–7,62), p = 0,025
Кумулятивная доза АЦП	$\geq$ 7500 мг	61,1	60,3	0,681 $\pm$ 0,055 (0,572–0,790), p = 0,001	2,34 (1,09–5,01), p = 0,03

Восемнадцать (11,3 %) больных ЛХ отметили наличие переломов в анамнезе, из них у 10 (6,3 %) переломы были низкоэнергетическими. Остеопоротические переломы лучевой кости были у 5 пациентов, у 3 больных ЛХ отмечались переломы позвоночника: патологический перелом с расколом L1 позвонка, компрессионный перелом L2 позвонка и компрессионный перелом Th9.

#### **Влияние изменений композитного состава тела на снижение МПК у больных ЛХ**

Индекс массы тела у больных ЛХ варьировал от 17,0 до 33,6 кг/м<sup>2</sup> (медиана – 24,9 кг/м<sup>2</sup>). У пациентов с ЛХ, в отличие от группы контроля, ИМТ (p = 0,003), общая масса жировой ткани (p = 0,008), жировая масса на туловище (p = 0,01), в центральной области

живота ( $p = 0,005$ ) и на бедрах ( $p = 0,02$ ) были статистически значимо ниже.

Пациенты с нормальной МПК имели более высокие показатели общей массы жировой ткани (28,0 (22,7; 31,8) кг и 15,8 (10,7; 30,1) кг соответственно,  $p = 0,01$ ), массы жира на туловище (15,9 (11,6; 17,8) кг и 8,0 (4,6; 16,4) кг,  $p = 0,005$ ), содержания жировой ткани в центральной области живота (2,7 (1,8; 3,2) кг и 1,2 (0,6; 2,4) кг соответственно,  $p = 0,001$ ), объема безжировых тканей (47,3 (40,4; 60,3) кг и 41,7 (34,5; 44,6) кг соответственно,  $p = 0,006$ ), чем пациенты с остеопорозом.

### **Взаимосвязь маркеров ремоделирования костной ткани с МПК у больных ЛХ**

В сравнении с группой условно здоровых обследуемых выявлено статистически значимое снижение концентрации остеокальцина у больных ЛХ с нормальными денситометрическими показателями (21,4 (18,9; 23,5) нг/мл и 14,3 (11,5; 15,8) нг/мл соответственно,  $p = 0,000012$ ), со снижением МПК до значений остеопении (21,4 (18,9; 23,5) нг/мл и 9,4 (8,55; 12,25) нг/мл соответственно,  $p < 0,00001$ ) и остеопороза (21,4 (18,9; 23,5) нг/мл и 9,3 (8,35; 12,6) нг/мл и 21,4 (18,9; 23,5) нг/мл соответственно,  $p < 0,00001$ ).

Вместе с тем у обследованных больных ЛХ с остеопорозом экскреция СТХ-I в моче была выше, чем у больных контрольной группы (1,48 (1,19; 1,67) нг/г креатинина и 0,99 (0,67; 1,11) нг/г креатинина соответственно,  $p = 0,0004$ ).

Проведен ROC-анализ влияния концентрации маркеров костного ремоделирования на риск формирования остеопороза у больных ЛХ. Так, уровень СТХ-I  $\geq 13,0$  нг/мл (ОШ = 3,45 (1,12–10,6),  $p = 0,03$ ) и концентрация остеокальцина  $\leq 9,65$  нг/мл (ОШ = 5,36 (1,64–17,5),  $p = 0,005$ ) являются предикторами развития остеопороза у больных ЛХ.

### **Эндокринные нарушения, ассоциированные с формированием остеопороза у больных ЛХ**

Функциональные изменения ЩЖ выявлены у 40 (25 %) пациентов. Увеличение концентрации ТТГ и снижение уровня Т4св и/или Т3 диагностировано у 12 (7,5 %) больных, изолированное повышение ТТГ без изменения концентрации периферических гормонов – у 18 (11,3 %). У 10 (6,3 %) человек определено снижение уровня периферических гормонов ЩЖ при нормальном или сниженном уровне ТТГ. У больных ЛХ, получивших комбинированную химиолучевую терапию, уровень ТТГ был достоверно выше (2,1 (1,1; 4,05) мМЕ/л и 1,3 (0,9; 2,1) мМЕ/л соответственно,  $p = 0,006$ ), а значения Т3 ниже (1,4 (1,3; 1,8) нмоль/л и 1,6 (1,3; 1,8) нмоль/л соответственно,  $p = 0,03$ ), чем у пациентов, которым назначались только курсы ПХТ. В группе пациентов с остеопенией и остеопорозом отмечен более высокий уровень ТТГ по сравнению с группой с нормальной МПК: 1,5 (0,9; 2,5) и 2,2 (1; 3,5) мМЕ/л,  $p = 0,04$ ; 1,5 (0,9; 2,5) и 3,6 (1,2; 5,0) мМЕ/л,  $p = 0,001$ , соответственно.

Медиана уровня ПТГ у больных ЛХ была достоверно выше по сравнению с группой контроля: 67,8 (38,6; 102,8) и 47,1 (33,5; 55,7) пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ . Гиперфункция паращитовидных желез в большинстве случаев не сопровождалась изменением показателей фосфорно-кальциевого обмена, что, вероятно, указывает на ее вторичный характер, хотя и не позволяет исключить нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза. У больных ЛХ, имеющих более высокий уровень ПТГ, достоверно чаще диагностировали снижение МПК ( $p = 0,0002$ ). Так, средняя концентрация ПТГ у больных с остеопенией и остеопорозом составила 101 (67,8; 105,1) пг/мл, а у пациентов с нормальными денситометрическими показателями – 73,6 (38,2; 101) пг/мл ( $p = 0,0002$ ).

Мужчины с ЛХ имели достоверно более низкие значения свободного тестостерона в сравнении с контролем: 7,7 (4,1; 12,9) и 11,7 (8,1; 15,3) нмоль/л соответственно ( $p = 0,04$ ). Уровни ЛГ и ФСГ, напротив, были повышены: 6,8 (5,5; 8,5) и 4,2 (3,35; 5,9) мМЕ/мл ( $p = 0,0004$ ); 5,3 (4,3; 8,8) и 4,6 (3,6; 5,4) мМЕ/мл соответственно ( $p = 0,04$ ). Снижение концентрации свободного тестостерона выявлено у 16 из 55 мужчин с ЛХ (29 %). Средние значения ДГЭА-С у обследуемых мужчин с ЛХ были ниже, чем в группе контроля: 1,38 (0,9; 1,9) и 1,92 (1,76; 2,35) мкг/мл соответственно ( $p = 0,0009$ ). Уровень свободного тестостерона у мужчин с ЛХ был достоверно ниже при применении более высоких доз АЦП (7500 (5820; 8034) и 8647 (7215; 10548) мг,  $p = 0,03$ ). Установлены положительные корреляции ГСПГ с суммарной дозой Дакарбазина ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,009$ ), ЛГ – с общей кумулятивной дозой АЦП ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,02$ ).

Выявлена положительная связь между уровнем свободного тестостерона и МПК поясничного отдела позвоночника ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,01$ ), шейки бедренной кости ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,02$ ), Т-критерием предплечья ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,03$ ). Концентрация ДГЭА-С в сыворотке крови имела положительную корреляцию с МПК проксимального отдела бедра и шейки бедренной кости ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,002$  и  $r = 0,38$ ,  $p = 0,004$  соответственно), уровень ГСПГ отрицательно коррелировал с МПК поясничного отдела позвоночника ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,002$ ).

Женщины репродуктивного возраста с ЛХ ( $n = 69$ ), по сравнению с женщинами контрольной группы, имели более низкий уровень прогестерона в фолликулиновую (1,95 (0,98; 2,63) и 2,89 (2,56; 3,4) нмоль/л,  $p = 0,0004$ ) и лютеиновую фазы менструального цикла (3,84 (2,5; 4,58) и 12,8 (10,4; 19,1) нмоль/л,  $p = 0,00007$ ); более высокий уровень ЛГ в фолликулиновую (8,85 (6,55; 10,7) и 5,1 (4,2; 6,5) мМЕ/мл,  $p = 0,004$ ) и лютеиновую (4,8 (3,4; 7) и 1,9 (1,3; 2,3) мМЕ/мл,  $p = 0,01$ ) фазы и более высокую концентрацию ФСГ в лютеиновую фазу: 4,0 (3,2; 4,5) и 2,5 (1,6; 2,9) мМЕ/мл,  $p = 0,01$ .

Концентрации гонадотропных гормонов не показали достоверных различий между группами женщин с нормальной и сниженной МПК. Уровень прогестерона был достоверно

ниже у пациенток с остеопенией и остеопорозом (2,52 (0,98; 10,4) и 0,79 (0,56; 2,3) нмоль/л,  $p = 0,001$ ).

Эндокринные нарушения, показавшие ассоциацию с остеопорозом в ROC-анализе, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Эндокринные нарушения, ассоциированные с остеопорозом, у больных ЛХ

Фактор	Отрезное значение	Se, %	Sp, %	Площадь под кривой ROC $\pm$ SE (95 % ДИ), $p$	ОШ, 95 % ДИ, $p$
Т4 св, пмоль/л	< 11	61,1	67,7	0,631 $\pm$ 0,053 (0,527–0,735), $p = 0,02$	3,30 (1,53–7,12), $p = 0,002$
ТТГ, мМЕ/л	$\geq 1,95$	63,9	63,7	0,689 $\pm$ 0,053 (0,586–0,792), $p = 0,001$	3,11 (1,44–6,72), $p = 0,004$
Паратгормон, пг/мл	$\geq 78,6$	63,0	69,9	0,652 $\pm$ 0,059 (0,537–0,767), $p = 0,02$	3,95 (1,61–9,69), $p = 0,003$

### **Иммуновоспалительные факторы, ассоциированные с развитием остеопороза у пациентов с ЛХ**

У больных ЛХ, вне зависимости от длительности заболевания, уровень провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  был выше в сравнении с условно здоровыми обследуемыми ( $p < 0,005$ ). Вместе с тем при анализе концентрации цитокинов в зависимости от периода наблюдения установлено, что более выраженное увеличение концентрации IL-6 и TNF- $\alpha$  было у больных с впервые выявленной ЛХ. Так, медиана концентрации IL-6 была в 7 раз выше (15,5 (7,15; 35,4) пг/мл и 2,3 (1,4; 3,1) пг/мл соответственно,  $p < 0,00005$ ), а медиана TNF- $\alpha$  – в 1,8 раза (2,9 (1,85; 4,4) пг/мл и 1,6 (1,1; 2,1) пг/мл соответственно,  $p = 0,000003$ ) выше у обследованных с впервые диагностированным заболеванием. У больных ЛХ в дебюте заболевания средняя концентрация IL-1RA в 1,6 раза превышала значения у пациентов, находящихся в клинико-гематологической ремиссии (924 (551; 1747) пг/мл и 553 (329; 828) пг/мл соответственно,  $p = 0,000001$ ). Исследование денситометрических показателей у больных ЛХ после химиолучевой терапии показало, что пациенты с остеопорозом, в целом, имели более высокую концентрацию IL-6 (1,9 (1,1; 2,9) и 2,75 (1,4; 4,2) пг/мл,  $p = 0,001$ ) и IL-1RA (461 (263; 605) и 817 (540; 1118) пг/мл,  $p = 0,0002$ ), в сравнении с больными с нормальными значениями МПК.

### **Моделирование риска развития остеопороза у больных ЛХ на основе анализа клинических, гематологических и эндокринных факторов риска**

Для учета совместного влияния факторов, ассоциированных с развитием остеопороза у больных ЛХ, проведен дискриминантный и логистический регрессионный анализ с



пошаговым отбором переменных. В финальные модели было включено минимальное количество необходимых факторов, имеющих клиническое значение, не коррелирующих друг с другом и показавших статистически значимое влияние на риск формирования остеопороза.

Дискриминантная функция риска выявления остеопороза у больных ЛХ после химиолучевой терапии представлена формулой 1:

$$D = -1,91 - 0,789 \times \text{IL1}\beta\text{-RA} + 0,363 \times \text{АЦП}, \quad (1)$$

где  $D$  – значение дискриминантной функции;  $\text{IL1}\beta\text{-RA}$  – концентрация рецепторного антагониста ИЛ-1-бета, выраженная в нг/мл; АЦП – кумулятивная доза алкилирующих цитостатических препаратов, выраженная в граммах.

Параметры модели:  $p$  для  $\lambda$  Уилкса = 0,003 (соответствует статистической значимости модели),  $KD = 0,095$ , (при  $D \geq 0,95$  риск развития остеопороза высокий, при  $D < 0,95$  – низкий),  $Se = 61,1 \%$ ,  $Sr = 60,3 \%$ , достоверность модели 60,5 %.

Дискриминантная функция риска выявления остеопороза у больных с впервые выявленной ЛХ рассчитывается по формуле 2:

$$D = -7,24 + 0,11 \times \text{Возраст} + 0,093 \times \text{СОЭ} + 0,068 \times \text{С-РБ} - 0,212 \times \text{ИЛ-4}, \quad (2)$$

где  $D$  – значение дискриминантной функции, возраст пациента выражен в годах, СОЭ – в мм/ч; С-РБ – концентрация С-реактивного белка, выраженная в мг/л; ИЛ-4 – концентрация ИЛ-4, выраженная в пг/мл.

Параметры модели:  $p$  для  $\lambda$  Уилкса  $< 0,000001$  (соответствует статистической значимости модели), константа дискриминации  $KD = 1,34$  (при  $D \geq 1,34$  риск развития остеопороза высокий, при  $D < 1,34$  – низкий),  $Se = 100 \%$ ,  $Sr = 96,0 \%$ , достоверность модели = 96,6 %.

Дискриминантная функция риска выявления остеопороза у мужчин с ЛХ (формула 3):

$$D = -2,14 + 0,242 \times \text{ГКС} + 0,021 \times \text{ГСПГ}, \quad (3)$$

где  $D$  – значение дискриминантной функции; ГКС – доза глюкокортикостероидов, выраженная в граммах; ГСПГ – концентрация глобулина, связывающего половые гормоны, нмоль/л.

Параметры модели:  $p$  для  $\lambda$  Уилкса = 0,007 (соответствует статистической значимости модели), константа дискриминации  $KD = 0,419$  (при  $D \geq 0,419$  риск развития остеопороза высокий, при  $D < 0,419$  – низкий),  $Se = 60,0 \%$ ,  $Sr = 82,2 \%$ , достоверность модели = 78,2 %.

Дискриминантная функция риска выявления остеопороза у женщин с ЛХ (формула 4):

$$D = -3,01 + 0,457 \times \text{АЛК} + 0,18 \times \text{ФСГ} - 0,632 \times \text{IL1}\beta\text{-RA}, \quad (4)$$

где  $D$  – значение дискриминантной функции; АЦП – кумулятивная доза АЦП, выраженная в граммах; ФСГ – концентрация ФСГ, выраженная в мМЕ/мл; IL1 $\beta$ -RA – концентрация рецепторного антагониста ИЛ-1-бета, выраженная в нг/мл.

Параметры модели:  $p$  для  $\lambda$  Уилкса = 0,00003 (соответствует статистической значимости модели), константа дискриминации КД = 0,351 (при  $D \geq 0,351$  риск развития остеопороза высокий, при  $D < 0,351$  – низкий), Se = 69,2 %, Sp = 81,8 %, достоверность модели = 78,6 %.

С учетом полученных результатов, нами разработан алгоритм скрининга остеопороза и факторов его риска у больных ЛХ (рисунок 2).



Рисунок 2 – Алгоритм скрининга остеопороза и факторов его риска у больных ЛХ

## ВЫВОДЫ

1. У больных лимфомой Ходжкина отмечается высокая распространенность (40,6 %) нарушений процессов ремоделирования костной ткани в виде остеопении и остеопороза (18,1 % и 22,5 % больных соответственно).

2. К общепопуляционным и клинико-гематологическим факторам риска развития остеопороза у больных лимфомой Ходжкина относятся: использование 8 и более курсов полихимиотерапии ( $p < 0,001$ ); суммарная доза алкилирующих цитостатических препаратов  $\geq 7500$  мг ( $p = 0,03$ ), кумулятивная доза глюкокортикостероидов более  $\geq 6250$  мг ( $p = 0,025$ ), суммарная доза циклофосфида  $\geq 7000$  мг ( $p = 0,047$ ), возраст старше 52 лет ( $p < 0,001$ ).

3. Низкоэнергетические переломы костей выявляются у 6,25 % больных лимфомой Ходжкина, находящихся в клинико-гематологической ремиссии. Перелом лучевой кости и позвоночника являются характерными локализациями низкоэнергетических переломов в данной группе пациентов. К наиболее значимым факторам риска низкоэнергетических переломов относится возраст старше 50 лет ( $p = 0,003$ ) и снижение значений минимального Т-критерия менее  $-2$  SD ( $p = 0,04$ ).

4. Больные лимфомой Ходжкина с остеопорозом характеризуются достоверно меньшей массой жировой ткани и «тощей» массы (мышечной ткани) в сравнении с обследуемыми с нормальными денситометрическими показателями, при этом жировая масса на туловище и в центральной области живота положительно коррелирует с минеральной плотностью костной ткани поясничного отдела позвоночника ( $p = 0,03$  и  $p = 0,009$  соответственно), «тощая» масса имеет положительную взаимосвязь с минеральной плотностью кости в поясничном отделе позвоночника ( $p = 0,0008$ ), проксимальном отделе бедра ( $p = 0,003$ ) и предплечье недоминантной руки ( $p = 0,02$ ).

5. Наличие остеопении и остеопороза у больных лимфомой Ходжкина, находящихся в клинико-гематологической ремиссии, ассоциировано со снижением концентрации маркера костеобразования остеокальцина ( $p < 0,00001$ ) в сыворотке крови и с увеличением мочевого экскреции маркера костной резорбции С-терминального телопептида проколлагена I типа ( $p = 0,04$  и  $p = 0,0001$  соответственно).

6. У больных лимфомой Ходжкина, находящихся в клинико-гематологической ремиссии после химиолучевой терапии, отмечается высокая распространенность лабораторных изменений, свидетельствующих о гипотиреозе (25 %), гиперпаратиреозе (15,6 %) и гипогонадизме (29 % мужчин и 24,6 % женщин), при этом риск развития гипотиреоза связан с применением лучевой терапии, а возникновение гонадотоксичности главным образом ассоциируется с влиянием алкилирующих цитостатических препаратов.

7. Формирование остеопении и остеопороза у больных лимфомой Ходжкина после проведенной химиолучевой терапии ассоциировано с эндокринными факторами, среди которых наиболее значимыми являются: концентрация свободного Т4 в сыворотке крови  $< 11$  пмоль/л ( $p = 0,002$ ); концентрация ТТГ  $\geq 1,95$  мМЕ/л ( $p = 0,004$ ); уровень ПТГ  $\geq 78,6$  пг/мл ( $p = 0,003$ ); уровень прогестерона  $\leq 0,9$  нмоль/л ( $p = 0,006$ ), концентрация ФСГ  $\geq 6,95$  мМЕ/мл ( $p = 0,009$ ).

8. Нарушение костного ремоделирования у больных лимфомой Ходжкина ассоциировано с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: прослеживается связь снижения минеральной плотности костной ткани с увеличением

концентрации IL-6 ( $p = 0,03$ ), IL-1 $\beta$  ( $p = 0,03$ ), IL-1RA ( $p = 0,0002$ ) и снижением IL-4 ( $p = 0,001$ ).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Больным лимфомой Ходжкина, находящимся в клиничко-гематологической ремиссии, имеющим общепопуляционные и клиничко-гематологические факторы риска остеопороза и/или остеопоротических переломов (возраст старше 52 лет, низкий ИМТ, наличие большой опухолевой массы и клиничко-лабораторных симптомов опухолевой интоксикации в дебюте заболевания, использование более 8 курсов полихимиотерапии, алкилирующих цитостатических препаратов в суммарной дозе  $\geq 7500$  мг, глюкокортикостероидов в суммарной дозе более  $\geq 6250$  мг, назначение лучевой терапии на зоны пораженных лимфатических узлов), рекомендуется проводить исследование минеральной плотности костной ткани в позвоночнике, шейке бедра и предплечье недоминантной руки методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии.

2) У больных лимфомой Ходжкина с выявленным остеопорозом целесообразно проводить исследование маркеров костного ремоделирования (остеокальцина в сыворотке крови и мочевой экскреции С-терминального телопептида проколлагена I типа) для выявления ведущего патогенетического механизма потери костной ткани.

3) Больным лимфомой Ходжкина после проведения эскалированных протоколов полихимиотерапии и лучевой терапии необходимо осуществлять скрининг эндокринных нарушений (гипотиреоза, гиперпаратиреоза, гипогонадизма) и, при необходимости, проводить коррекцию данных нарушений с участием специалистов-эндокринологов.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных лимфомой Ходжкина (Обзор литературы) / **М. С. Войтко**, Т. И. Поспелова, В. В. Климонтов, О. Н. Фазуллина, Е. В. Мезит // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2018. – № 4. – С. 65–72. doi: 10.15372/SSMJ20180408. (ВАК)

2. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина / **М. С. Войтко**, Т. И. Поспелова, В. В. Климонтов, О. Н. Фазуллина, Е. В. Мезит // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2019. – № 1. – С. 43–49. doi: 10.15372/SSMJ20190106. (ВАК)

3. Результаты терапии больных классической лимфомой Ходжкина за 10-летний период в г. Новосибирске / **М. С. Войтко**, Я. Ю. Шебуняева, Е. В. Мезит, И. Б. Ковынев,

И. Н. Нечунаева, К. В. Хальзов, Т. И. Пospelova // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2020. – № 3. – С. 4–16. doi: 10.31549/2542-1174-2020-3-4-16. **(BAK)**

4. Bone mineral density changes in patients with Hodgkin's lymphoma / **M. S. Voytko**, V. V. Klimontov, T. I. Pospelova, O. N. Fasullina // *Processings of 11th International Multiconference Bioinformatics of Genome Regulation and Structure / System Biology (BGRS/SB)*. Novosibirsk, Russia, 20-25 August 2018. – Publisher: IEEE. – P. 18-19. doi: 10.1109/CSGB.2018.8544777. **(Scopus)**

5. Thyroid dysfunction is associated with osteoporosis in patients with Hodgkin's lymphoma / **M. S. Voytko**, V. V. Klimontov, T. I. Pospelova, O. N. Fasullina, A. I. Autenshlyus // *2020 Cognitive Sciences, Genomics and Bioinformatics, CSGB 2020: Conference Proceedings*. – Novosibirsk, Russian Federation, 6-10 July 2020. – Publisher: IEEE. – Article 9214711. – P. 273-276. doi: 10.1109/CSGB51356.2020.9214711. **(Scopus)**

6. Факторы риска и распространенность переломов у больных лимфомой Ходжкина / **М. С. Войтко**, Т. И. Пospelova, В. В. Климонтов, Е. В. Мезит, Я. Ю. Шебуняева // *Материалы 5-го конгресса гематологов России // Гематология и трансфузиология*. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 126. **(BAK, Scopus, Web of Science)**

7. The effects of antitumor therapy on bone remodeling in patients with Hodgkin's lymphoma / **M. S. Voytko**, V. V. Klimontov, T. I. Pospelova, O. N. Fasullina // *Highlights of the 24<sup>th</sup> European Hematology Association (EHA) Congress (Amsterdam, 13–16 July, 2019)*. – Amsterdam, 2019. – P. 903.

8. The effects of thyroid dysfunction on bone remodeling in patients with Hodgkin's lymphoma / **M. S. Voytko**, V. V. Klimontov, T. I. Pospelova, O. N. Fasullina // *Review of the 25<sup>th</sup> European Hematology Association (EHA) Virtual Congress (Frankfurt am Main, 11–22 June, 2020)*. – Frankfurt, 2020. – P. 534. – URL : <https://www.emjreviews.com/wp-content/uploads/sites/2/2020/07/Review-of-the-European-Hematology.pdf> (date of access: 10.08.2021). – Text : electronic.

9. Endocrine disorders in Hodgkin lymphoma survivors / **M. S. Voytko**, V. V. Klimontov, T. I. Pospelova, O. N. Fasullina // *26<sup>th</sup> European Hematology Association (EHA) Virtual Congress (Frankfurt am Main, 9–17 June, 2021)*. – 2021. – P. 356.

10. Клинико-терапевтические аспекты остеопороза у больных с локализованными стадиями лимфомы Ходжкина/ **М. С. Войтко**, Т. И. Пospelova, В. В. Климонтов, О. Н. Фазуллини // *Боткинские чтения – 2019 : сб. материалов Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 23–24 апреля 2019 г.)*. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 46.

11. Проблема остеопороза у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина / **М. С. Войтко**, Т. И. Поспелова, Я. Ю. Шебуняева, Е. В. Мезит // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 30–31 мая 2019 г.) // Вестник гематологии. – 2019. – № 3. – С. 11–12.
12. Структура сопутствующей патологии у пациентов с лимфомой Ходжкина / Я. Ю. Шебуняева, **М. С. Войтко**, Е. В. Мезит, В. А. Ступакова, Т. Н. Бабаева, Т. И. Поспелова // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 30–31 мая 2019 г.) // Вестник гематологии. – 2019. – № 3. – С. 72–73.
13. Гематологическая токсичность противоопухолевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина / Я. Ю. Шебуняева, **М. С. Войтко**, Е. В. Мезит, В. А. Ступакова // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 30–31 мая 2019 г.) // Вестник гематологии. – 2019. – № 4. – С. 54–55.
14. **Войтко, М. С.** Влияние комбинированной терапии лимфомы Ходжкина на костное ремоделирование / М. С. Войтко, Я. Ю. Шебуняева, Е. В. Мезит // Авиценна–2019 : материалы 10-й Рос. (итог.) науч.-практ. конкурс-конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, посвящ. 90-летию со д. р. проф. М. И. Лосевой. – Новосибирск, 2019. – С. 107–109.
15. Гипогонадизм-ассоциированный остеопороз у мужчин, больных лимфомой Ходжкина / **М. С. Войтко**, Т. И. Поспелова, В. В. Климонтов, Е. В. Мезит, Я. Ю. Шебуняева // Боткинские чтения – 2020 : сб. материалов Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 16–17 мая 2020). – Санкт-Петербург, 2020. – С. 57–58.
16. Анализ фосфорно-кальциевого обмена и функции паращитовидных желез у больных лимфомой Ходжкина / **М. С. Войтко**, Т. И. Поспелова, В. В. Климонтов, Я. Ю. Шебуняева, Е. В. Мезит // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы 9-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Новосибирск, 22–24 сент. 2020 г.). – Новосибирск, 2020. – С. 32–33.
17. **Войтко, М. С.** Влияние функциональных изменений щитовидной железы на формирование остеопороза у больных лимфомой Ходжкина / М. С. Войтко, Я. Ю. Шебуняева, Е. В. Мезит // Авиценна–2020 : материалы 11-й Рос. (итог.) науч.-практ. конкурс-конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, посвящ. 90-летию акад. РАН, проф. Г.С. Якобсона. – Новосибирск, 2020. – С. 90–91.

18. Цитокиновый дисбаланс у больных лимфомой Ходжкина / **М. С. Войтко**, Т. И. Поспелова, В. В. Климонтов, Я. Ю. Шебуняева, Е. В. Мезит, А. И. Аутеншлюс // Боткинские чтения – 2021 : сб. материалов Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 23–24 апреля 2021). – Санкт-Петербург, 2021. – С. 60–61.

19. **Войтко, М. С.** Взаимосвязь композитного состава тела с минеральной плотностью костной ткани у больных лимфомой Ходжкина / М. С. Войтко, Я. Ю. Шебуняева // Авиценна–2021 : материалы 12-й Рос. (итог.) науч.-практ. конкурс-конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, посвящ. 95-летию со д. р. заслужен. деятеля науки РФ, заслужен. врача РФ, акад. РАН, проф. Л. Д. Сидоровой. – Новосибирск : ИПЦ НГМУ, 2021. – С. 47–48.

20. Структура негематологических осложнений противоопухолевой терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина./ Я. Ю. Шебуняева, **М. С. Войтко**, Т. И. Поспелова, Е. В. Мезит // Материалы 5-го конгресса гематологов России // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 243.

21. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина / **М. С. Войтко**, Т. И. Поспелова, В. В. Климонтов, Е. В. Мезит, Я. Ю. Шебуняева // Съезд терапевтов Сибири, 6-й : сб. тез. (Новосибирск, 4–5 окт. 2018 г.). – Новосибирск, 2018. – С. 50–51.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЦП	– алкилирующие цитостатические препараты
ВДХТ	– высокодозная химиотерапия
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГСПГ	– глобулин, связывающий половые гормоны
ДГЭА-С	– дегидроэпиандростерон сульфат
ДИ	– доверительный интервал
ИМТ	– индекс массы тела
КСТ	– композитный состав тела
ЛТ	– лучевая терапия
ЛХ	– лимфома Ходжкина
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МПК	– минеральная плотность кости
ОШ	– отношение шансов
ПТГ	– паратгормон
ПХТ	– полихимиотерапия
СОД	– суммарная очаговая доза

ТТГ	– тиреотропный гормон
Т4	– тироксин
Т3	– трийодтиронин
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЩЖ	– щитовидная железа
ABVD	– доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
BEACOPP	– циклофосфан, адрибластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винкристин
DNAP	– дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатина
DXA	– двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ESHAP	– этопозид, метилпреднизолон, высокодозный цитарабин, цисплатина
FRAX®	– алгоритм 10-летнего риска остеопоротических переломов
IGEV	– гемзар, ифосфамид, винорелбин, преднизолон
IL-1 $\beta$	– интерлейкин-1-бета
IL-6	– интерлейкин-6
IL-4	– интерлейкин-4
SD	– стандартное отклонение
TNF- $\alpha$	– фактор некроза опухоли - альфа