

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Поспелова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор РАН

Климонтов Вадим Валерьевич

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	14
1.1 Лимфома Ходжкина: клинико-эпидемиологическая характеристика, стратегии лечения на современном этапе.	14
1.2 Особенности ремоделирования костной ткани у больных лимфомой Ходжкина.	18
1.3 Комбинированная химиолучевая терапия лимфомы Ходжкина, как фактор риска формирования дисфункций эндокринных органов, ассоциированных с остеопорозом.	22
1.3.1 Роль лучевой терапии в формировании остеопороза у больных лимфомой Ходжкина.	22
1.3.2 Влияние глюкокортикостероидов на минеральную плотность костной ткани.	26
1.3.3 Влияние цитостатических препаратов и противоопухолевых агентов в развитие нарушений ремоделирования костной ткани.	28
1.3.4 Трансплантация костного мозга, как возможный фактор риска развития остеопороза.	31
1.4 Роль иммуновоспалительных факторов в развитии остеопороза у больных лимфомой Ходжкина.	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	38
2.1 Дизайн исследования.	38
2.2 Клиническая характеристика обследованных.	40
2.3 Методы исследования.	44
2.4 Статистическая обработка материала.	49
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	51
3.1 Клинико-гематологические факторы, ассоциированные с формированием остеопороза и развитием переломов у больных лимфомой	

Ходжкина.	51
3.2 Взаимосвязь маркеров ремоделирования костной ткани с минеральной плотностью костной ткани у больных лимфомой Ходжкина.	71
3.3 Эндокринные нарушения, ассоциированные с формированием остеопороза у больных лимфомой Ходжкина.	76
3.4 Иммуновоспалительные факторы, ассоциированные с развитием остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина.	94
3.5 Моделирование риска развития остеопороза у больных лимфомой Ходжкина на основе анализа клинических, гематологических и эндокринных факторов риска.	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	107
ВЫВОДЫ.	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	123
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	156
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное). Модель скрининга больных лимфомой Ходжкина для раннего выявления детерминант формирования остеопении и остеопроза.	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – наиболее частое злокачественное лимфопролиферативное новообразование среди лиц трудоспособного возраста, с частотой излечения более 85 % на всех стадиях заболевания [217]. Заболеваемость ЛХ составляет 2,1–2,8 случая на 100 000 населения в год [23]. Распределение больных ЛХ в зависимости от возраста имеет бимодальный характер: основной пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 35 лет, второй пик отмечается после 55 лет [125]. Учитывая высокую выживаемость и молодой возраст основной группы пациентов с ЛХ, высокий приоритет приобретает вопрос о реабилитации и качестве жизни этих больных.

По данным литературы, проблема системного остеопороза является чрезвычайно актуальной в онкогематологии [46]. У пациентов с гемобластомами наблюдается увеличение частоты развития остеопороза и низкоэнергетических переломов костей [42]. 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. 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 [75; 96; 162].

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 исследования

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 [42]. 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 [110]. 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 [158]. Кроме того, ряд авторов указывают на то, что терапия противоопухолевыми агентами может приводить к дисфункции щитовидной железы [105]. 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 [214].

Поражение репродуктивной системы – еще один из наиболее вероятных побочных эффектов ПХТ. При этом данные о частоте гипогонадизма у больных ЛХ весьма вариабельны [67; 96]. Выраженность гонадотоксического эффекта может различаться в зависимости от суммарной дозы препарата или комбинаций алкилирующих цитостатических препаратов (АЦП) с другими цитостатическими

препаратами в протоколах ПХТ [51]. Дефицит эстрогенов и тестостерона является общепризнанным фактором риска нарушения костного ремоделирования [27; 95]. 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 β , интерферон- γ , ИЛ-6, ФНО- α секретируются опухолевыми клетками Ходжкина и Рид-Березовского-Штернберга. Дисбаланс в системе цитокинов с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов может оказывать существенное влияние на метаболизм костной ткани.

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 с лимфомой Ходжкина.
2. Установить вклад общепопуляционных факторов риска, композитного состава тела, опухолевого процесса, лучевой и полихимиотерапии в развитие патологии костной ткани у больных с 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 β , IL-1RA, IL-6, IL-4, TNF- α) и развитием остеопороза при лимфоме Ходжкина.

6. Разработать алгоритм скрининга остеопороза у больных с лимфомой Ходжкина.

Научная новизна

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 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 $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1-}\beta$, 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 ($\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF}\alpha$, IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-1RA и IL-4), с преобладанием провоспалительных факторов.

Впервые разработан персонифицированный 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 КСТ, 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- β , IL4, IL6, TNF- α , 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

Степень достоверности полученных результатов проведенного исследования определялась соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, репрезентативным объемом клинических наблюдений (160 больных ЛХ, из них 60 пациентов обследованно проспективно), количеством выполненных клинико-лабораторных (иммунологическое исследование гормонального профиля, цитокинов и маркеров ремоделирования костной ткани) и инструментальных исследований (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия). Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистического анализа (ROC-анализ, многофакторный регрессионный анализ, дискриминантный анализ) и детально проанализированы. Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными (протокол №4 от 28.06.2021г).

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

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».

Апробация материалов диссертационной 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 мультikonференций 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 гематологических и консультативных отделений ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска, эндокринологическом отделении НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Сведения о публикациях

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 базе данных Scopus и Web of Science.

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 страницы с 36 таблицами, 6 рисунками, 4 формулами, 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Лимфома Ходжкина: клинико-эпидемиологическая характеристика, стратегии лечения на современном этапе

Лимфома Ходжкина является злокачественным новообразованием лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфатических узлов. Опухолевым субстратом ЛХ являются клетки Ходжкина, Рид-Березовского-Штернберга (РБШ), лакунарные, мумифицированные и LP-клетки («поп-корн» клетки), характеризующиеся единым иммунофенотипом: CD 30+, CD 15+, CD 20-/+, экспрессирующимися в 20–40 % случаев, CD 45-, PAX 5+ со слабой экспрессией, BoB 1-, Oct-2- (или окрашивание в части клеток) [9; 53].

Лимфома Ходжкина является редким опухолевым заболеванием с 79 990 новыми случаями (что составляет 0,4 % всех новых опухолей) и 26 167 случаями смерти (что составляет 0,3 % всех смертей от рака) во всем мире [90]. Эпидемиологические исследования показали, что ЛХ редко встречается у детей в возрасте до 5 лет и относительно редко у пожилых людей, но является наиболее распространенным видом злокачественного новообразования среди лиц молодого возраста [41].

Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, от 2,4 до 3,58 – в европейских странах [179] и 2,6–3,1 – в США (Shanbhag S., 2018). Смертность от ЛХ составляет 0,74 случая на 100 000 населения в год в России и 0,7 – в Европе [21]. Мужчины болеют чаще [149], чем женщины, особенно в педиатрической популяции, где 85 % всех случаев приходится на мальчиков. Лимфома Ходжкина имеет бимодальный характер заболеваемости по возрасту: первый пик приходится на период от 20 до 35 лет, а второй пик наблюдается после 55 лет [124].

Лимфома Ходжкина отличается от большинства других злокачественных новообразований и группы неходжкинских лимфом уникальной гистологической картиной: малочисленные злокачественные клетки Ходжкина и РБШ

расположены в обильном микроокружении иммунных клеток [197]. Понимание туморогенеза классической ЛХ резко изменилось за последние десятилетия. В большинстве случаев клетки Ходжкина и РБШ являются результатом моноклональной пролиферации зрелых В-лимфоцитов зародышевого центра лимфатического узла, которые имеют возможность к бесконтрольной пролиферации [136]. В последних исследованиях также сообщается о критическом влиянии ингибирования иммунных контрольных точек запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и PD-1 лиганда (PD-L1) [48]. Вследствие амплификации или увеличения числа копий 9p24.1 [159] или опосредовано инфекцией вируса Эпштейна-Барр (EBV) [77], РБШ клетки часто экспрессируют PD-L1 и, тем самым, уклоняются от устойчивого противоопухолевого ответа иммунной системы пациентов. Кроме того, клетки РБШ часто лишены экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса I (ГКГС I) из-за мутаций бета-2-микроглобулина ($\beta 2M$) [85]. Микроокружение ЛХ характеризуется преимущественно Т-лимфоцитами и НК-клетками, экспрессирующими PD-1, а также макрофагами [114].

Различная гистологическая картина пораженных лимфатических узлов определяет четыре варианта классической ЛХ: нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение и вариант, богатый лимфоцитами [219]. Согласно К. А MacLennan выделяют два варианта нодулярного склероза: тип I – со смешанно-клеточным составом нодулей, тип II – с лимфоидным истощением в нодулях. Нодулярный вариант лимфоидного преобладания (НЛХЛП) выделен в отдельную нозологическую форму [220]. Подразделение на гистологические варианты представляет большое прогностическое значение. Нодулярный склероз поражает молодых людей и проявляется на ранних стадиях заболевания, тогда как смешанно-клеточный вариант чаще диагностируется у детей и пожилых пациентов и обычно проявляется у больных с распространенным опухолевым процессом. Лимфоидное истощение, как правило, выявляется у пациентов с обширными экстранодальными поражениями внутренних органов, и нередко ассоциируется с ВИЧ-инфекцией. Классическая

ЛХ с высоким преобладанием лимфоцитов проявляется локализованной безболезненной периферической лимфаденопатией. Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием показывает более медленное течение с тенденцией к поздним рецидивам [185].

Наиболее распространенными гистологическими типами ЛХ являются нодулярный склероз (70 %) и смешанно-клеточный вариант (25 %), редко до 5 % и 1 % встречаются варианты с лимфоидным преобладанием и лимфоидным истощением соответственно [125].

В дебюте заболевания больные ЛХ нередко отмечают появление безболезненной супрадиафрагмальной лимфаденопатией (от одного до двух лимфатических узлов), зуда, В-симптомов, включая необъяснимую значительную потерю веса, лихорадку и профузную ночную потливость. В 50-70 % случаев поражаются шейно-надключичные и медиастинальные лимфатические узлы [58]. Синдром опухолевой интоксикации проявляются у 30% пациентов и, как правило, чаще встречаются у больных с распространенными стадиями ЛХ [149]. У 1–5 % больных опухолевый процесс первично вовлекаются экстранодальные органы (легкие, желудочно-кишечный тракт, селезенка, мягкие ткани, миндалины) [80; 167].

Определение распространенности опухолевого процесса у больных ЛХ осуществляется по результатам компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) на основании классификации Ann Arbor в модификации Costwolds (1989 г.). На этапе рестадирования и оценки эффективности терапии производится анализ результатов ПЭТ и КТ компонентов с помощью критериев Lugano 2014 года [55].

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, до назначения терапии пациенты с ЛХ распределяются на прогностические группы, согласно критериям Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG). С целью выделения группы больных, нуждающихся в более интенсивной полихимиотерапии, используется международный прогностический индекс (МПИ).

В зависимости от прогностической группы определяется тактика ведения пациентов. Так, в качестве терапии первой линии у больных с ранними стадиями ЛХ без факторов риска с благоприятным прогнозом назначаются 2–4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу ABVD (доксорубицин – 25 мг/м², блеомицин – 10 IU/м², винбластин – 6 мг/м², дакарбазин – 375 мг/м²) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе 30 Гр на зоны исходного поражения [23].

Больным моложе 50 лет с наличием В-симптомов (профузная ночная потливость, лихорадка и немотивированная потеря массы тела на 10 % за 6 месяцев), а также с МПИ 3–7 баллов, необходимо проводить интенсифицированные программы лечения: 8 циклов BEACOPP-14 (циклофосфан – 650 мг/м², адриабластин – 25 мг/м², вепезид – 100 мг/м², прокарбазин – 100 мг/м², преднизолон – 40 мг/м², блеомицин – 10 IU/м², винкристин – 1,4 мг/м²), или 6 циклов BEACOPP escalated (циклофосфан – 1250 мг/м², адриабластин – 35 мг/м², вепезид – 200 мг/м², прокарбазин – 100 мг/м², преднизолон – 40 мг/м², блеомицин – 10 IU/м², винкристин – 1,4 мг/м²) или 6 циклов EACOPP-14 (без блеомицина) с последующей ЛТ (СОД 30–36 Гр) на резидуальные опухолевые массы размером 2,5 см и более [23].

У пациентов в возрасте 50–60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с МПИ 3–7 проводится 8 циклов BEACOPP-14 или 6 циклов EACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см в СОД 30–36 Гр.

Пациенты с рецидивирующим течением ЛХ нуждаются в проведении высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Перед этапом ВДХТ проводится терапия II линии по схемам DHAP (дексаметазон – 40 мг, высокодозный цитарабин – 2000 мг/м², цисплатин – 100 мг/м²), IGEV (гемзар 800 мг/м², ифосфамид 2000 мг/м², винорелбин 20 мг/м², преднизолон 100 мг/м²) или по другим альтернативным схемам [23].

Пациентам с рецидивом классической ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК, а также у больных не кандидатов на аутоТГСК, рекомендуется использование таргетной терапии – моноклонального анти-CD30+ антитела брентуксимаба ведотина и ингибиторов иммунных контрольных точек пембролизумаба или ниволумаба в монорежиме до прогрессирования или непереносимой токсичности [23].

Разработка прогностических моделей для выявления пациентов с высоким или низким риском развития рецидива, наряду с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), используют для обеспечения оптимальной терапии у данной группы пациентов. За последние два десятилетия успехи в комбинированной терапии и появление таргетных препаратов позволяют достичь 80–95 % 5-летней общей выживаемости (ОВ) даже при распространенных стадиях заболевания [186].

Однако, у 15 % больных ЛХ развивается рефрактерность к первичной терапии или возникают ранние рецидивы после ее проведения [212]. Достижение высоких показателей выживаемости, контроль токсичности и отдаленных последствий противоопухолевой терапии являются определяющим вопросом для гематологического сообщества.

1.2 Особенности ремоделирования костной ткани у больных лимфомой Ходжкина

Лимфома Ходжкина имеет высокую социальную значимость, которая определяется не только молодым трудоспособным возрастом заболевших, но и отдаленными последствиями комбинированной химиолучевой терапии, среди которых особое место отводят метаболическим нарушениям костной ткани.

Остеопороз (ОП) – это хроническое прогрессирующее заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности костной ткани, предрасполагающим к повышенному риску переломов, которое в свете демографических изменений становится все более тяжелым бременем для систем здравоохранения многих стран [18; 37]. Во всем мире насчитывается более 200 миллионов человек,

страдающих от остеопороза [222]. Ежегодно регистрируется более 9 миллионов переломов, связанных с ОП, что соответствует возникновению низкоэнергетических переломов каждые 3 секунды [87]. Перелом проксимальных отделов бедра составляет 18–23 % случаев [218], позвоночника – 75,6 % от всех переломов [71]. Наиболее частой причиной снижения качества жизни и смертности среди больных ОП является перелом бедра [135]. Смертность среди больных с остеопоротическими переломами варьирует от 15 до 30 %, что сопоставимо с показателями при раке молочной железы и инсульте [101]. Летальность наиболее высока в первый год после перелома шейки бедренной кости, при этом литературные данные свидетельствуют, что около 30 % случаев смерти имеют прямую связь с данным переломом. В остальных случаях летальный исход является следствием отягощенного соматического статуса пациента, который был у человека до получения травмы [3]. Хирургическое вмешательство также повышает риск пери- и послеоперационных осложнений, включая пневмонию, тромбоз глубоких вен, кровотечение, тромбоэмболию легочной артерии, инфекции мочевыводящих путей и пролежневые язвы [109]. После перелома шейки бедра риск смерти у пожилых пациентов повышается в 5–8 раз [116], 8–36 % пациентов умирают в течение первого года [108; 143], 5-летняя летальность варьирует от 55 до 82 % [129; 188]. Кроме того, низкоэнергетические переломы приводят к потере трудоспособности и инвалидизации [68; 76]. Так, 40 % пациентов не могут ходить самостоятельно, а 60 % испытывают трудности с выполнением хотя бы одной важной повседневной деятельности через год после перелома бедра [137].

Стоимость лечения и реабилитации одного больного с переломом бедренной кости составляет в среднем 40000 \$ в течение первого года после перелома и приблизительно 5000 \$ в каждый последующий год [2; 113].

Остеопороз диагностируется на основании измерения показателей МПК с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Являясь мультифакториальным заболеванием, остеопороз может быть связан с генетической предрасположенностью, образом жизни, наличием отягощенного

коморбидного фона, приемом ряда лекарственных препаратов, старением человека и индивидуальной продолжительностью жизни [26]. Кроме того, костное ремоделирование зависит от фосфорно-кальциевого обмена [69], уровня тиреоидных и паратиреоидных гормонов [157; 207], витамина D [224], гормона роста [111; 190], кальцитонина [49], глюкокортикоидов [142; 34].

Гемобластозы являются известным фактором риска развития вторичного остеопороза и низкоэнергетических переломов [46; 78]. По данным немногочисленных исследований, изучающих состояние костного ремоделирования, у пациентов с ЛХ отмечается высокая распространенность остеопороза после проведенной комбинированной химиолучевой терапии в отдаленном периоде [33; 152]. Так, в недавнем исследовании R. Ruchlemer и соавт. показали, что среди лимфопролиферативных заболеваний снижение МПК, как осложнение противоопухолевой терапии, чаще встречается у больных ЛХ (до 88 % пациентов), чем у пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) (67 %) и хроническим лимфоцитарным лейкозом (49 %) [42]. Результаты отечественных исследователей также свидетельствуют о высокой распространенности остеопороза и остеопении среди пациентов, перенесших ЛХ. Так, Пархоменко Р. А. и соавт. оценили состояние костной ткани среди 60 лиц, перенесших ЛХ в детском или подростковом возрасте, и сообщили о снижении МПК в поясничном отделе позвоночника у 50 % обследуемых. Остеопороз поясничного отдела позвоночника был диагностирован у 11 (18,3 %) пациентов, 7 из них (64 %) получили ЛТ на парааортальные зоны. Из 5 пациенток, которым была проведена ЛТ на подвздошные зоны с последующим развитием аменореи, у четырех (80 %) развился остеопороз, у одной – остеопения [24]. Это согласуется с результатами другого российского исследования, зафиксировавшего значительную распространенность снижения МПК у больных с ЛХ: 69,7 % (46 из 66 обследованных), в том числе, остеопения у 53 % (35) пациентов, остеопороз – у 16,7 % (11). Согласно результатам исследования, достоверной связи риска развития снижения МПК с полом не прослеживалось, однако у женщин несколько больше оказалась доля случаев остеопороза (22 % против 12 % у мужчин),

вероятно, за счет аменореи, развившейся на фоне облучения подвздошных зон [19].

Вместе с тем, поражения костной ткани при лимфопролиферативных заболеваниях включают не только остеопороз, но и экстранодальные поражения костной ткани. Вовлечение костей на поздней стадии ЛХ наблюдается в 10–20 % случаев, при этом менее чем в 2 % случаев поражения скелета обнаруживаются во время первичного обращения [164]. В литературе описаны несколько сообщений о случаях первичной ЛХ с поражением одной или нескольких костей. Наиболее часто поражаются кости таза, плечевой кости, позвоночник и бедренная кость [56; 57; 81]. Кроме того, недавно опубликованное исследование немецкой исследовательской группы по изучению ЛХ показало высокую частоту, факторы риска и время появления симптоматического остеонекроза при ЛХ [195]. В рамках двух рандомизированных исследований были выявлены 66 случаев остеонекроза, из которых 83,3 % случаев произошли в течение 3 лет от начала лечения. Частота симптоматического остеонекроза составила 0,2 % на ранних стадиях ЛХ и 1,0 % – у пациентов с распространенными стадиями заболевания. Наиболее часто поражались головка бедренной кости и проксимальный отдел бедра (72,7 %), поражение коленного сустава, включая прилегающие кости (17,5 %). Более половины всех пациентов с остеонекрозом (56,1 %) нуждались в хирургическом вмешательстве.

На риск развития остеопороза и низкоэнергетических переломов у больных ЛХ могут влиять и общепопуляционные факторы риска, такие как: ранняя менопауза [70]; дефицит массы тела [41]; курение и недостаток витамина D [60]; генетическая предрасположенность к переломам [89]; чрезмерное потребление алкоголя [135]; низкое потребление кальция [28].

Можно предполагать, что, помимо общепопуляционных факторов, снижение МПК у больных ЛХ может быть связано с применением ГКС и цитостатических препаратов, входящих в протоколы ПХТ, дисфункцией органов внутренней секреции (гипотиреоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз), вызванной токсическим эффектом химиотерапии и непосредственным лучевым

воздействием на гонады, ЩЖ и паращитовидные железы и, возможно, самим опухолевым процессом.

В настоящее время представления о факторах риска и механизмах снижения МПК и развития низкоэнергетических переломов у больных ЛХ фрагментарны и не позволяют составить целостную картину о существующей проблеме. Таким образом, актуальной задачей является уточнение вклада клинических, гематологических, эндокринных и иммуновоспалительных факторов в развитии нарушений ремоделирования костной ткани, определение патогенетических механизмов развития остеопороза и низкоэнергетических переломов, выявление особенностей костного метаболизма при ЛХ. Решение данной задачи имеет большое значение для разработки индивидуальных подходов к терапии и профилактике остеопороза при данной патологии.

1.3 Комбинированная химиолучевая терапия лимфомы Ходжкина, как фактор риска формирования дисфункций эндокринных органов, ассоциированных с остеопорозом

1.3.1 Роль лучевой терапии в формировании остеопороза у больных лимфомой Ходжкина

За последние десятилетия оценка эффективности терапевтических подходов продемонстрировала преимущество комбинирования двух методов лечения – химиотерапии и лучевого облучения пораженных лимфатических узлов по сравнению с использованием только одного терапевтического метода у больных как с локализованным опухолевым процессом, так и с распространенными стадиями ЛХ [9]. Химиотерапия занимает основное место при лечении ранних стадий, а ЛТ стала важным компонентом при терапии распространенных стадий. В настоящее время комбинированная химиолучевая терапия является золотым стандартом лечения всех стадий ЛХ [97].

Тем не менее, комбинированная химиолучевая терапия индуцирует

многочисленные токсические эффекты, лежащие в основе патогенеза отдаленных последствий лечения [110]. К числу последних относятся поражения эндокринной системы и ассоциированное с ними изменение МПК. Известно, что химиолучевая терапия может оказывать повреждающий эффект на клетки гипофиза, щитовидной железы, гонад и других эндокринных органов [75].

У больных ЛХ нарушение функции ЩЖ при проведении ЛТ на область шейных лимфатических узлов и верхнего средостения связано с лучевым повреждением эндотелия сосудов, паренхимы органа и развития аутоиммунных реакций [158]. Известно о возможном развитии первичного гипотиреоза, тиреоидита, узлового увеличения ЩЖ, аденомы и карциномы щитовидной железы [10; 17].

Среди функциональных нарушений ЩЖ у больных ЛХ преобладает субклинический гипотиреоз, встречающийся у 20–30 % пациентов после проведенной химиолучевой терапии [160]. Сведения о распространенности гипотиреоза значительно различаются и зависят от численности изучаемой когорты, длительности периода наблюдения, соотношения больных, получивших только ПХТ, лучевое или комбинированное лечение, и СОД. Именно СОД, в первую очередь, ассоциирована с появлением функциональных изменений ЩЖ у больных ЛХ [226]. Так, в работе Даниленко А. А. [8] гипотиреоз развивался после ЛТ с СОД 40 Гр среди 35,5 % больных ЛХ, тогда как после облучения с СОД 20–30 Гр снижение функции ЩЖ диагностировали только у 14 %. Повышение концентрации антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе также зависела от дозы облучения: повышение титра антител после проведенной ЛТ на область шеи с СОД в 40 Гр отмечалось у 41,4 % обследованных, с СОД 20–30 Гр – у 10,4 % [6]. В работе Sklar С. и соавт. гиперфункция ЩЖ была диагностирована у 5 % больных ЛХ, получивших ЛТ. В данной работе также обсуждалось влияние СОД, превышающее 35 Гр, на развитие гипертиреоза [29].

Кроме того, возможными факторами риска функциональных изменений ЩЖ у больных ЛХ являются возраст на момент химиолучевой терапии, длительность наблюдения и женский пол [162]. Вместе с тем, гипотиреоз у

больных ЛХ может развиваться и в результате поражения гипоталамо-гипофизарной системы. Известно, что гипотиреоз может быть следствием поражения гипофиза на фоне тотального облучения организма при трансплантации костного мозга [127].

Внешнее облучение шеи также рассматривается как этиологический фактор гипопаратиреоза [100]. При этом лучевое поражение паращитовидных желез у больных ЛХ встречается значительно реже, чем поражение ЩЖ [121]. Вероятными причинами повышения уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) у пациентов с ЛХ является прямое воздействие ЛТ на паращитовидные железы с длительным латентным периодом [198], нарушения всасывания кальция в кишечнике, дефицит витамина D, а также прием тиазидовых диуретиков для предотвращения волемической перегрузки [63]. Известно, что гипопаратиреоз у онкологических больных может быть следствием гипомагниемии [138], одной из причин которой является прием химиотерапевтических препаратов, таких как цисплатин, винкристин и вепезид, входящих в состав протоколов BEACOPP и DHAP для лечения ЛХ [73; 98].

Как известно, на ремоделирование костной ткани оказывают влияние ПТГ, тиреокальцитонин, синтезируемый С-клетками ЩЖ, Т3, тироксин (Т4) и тиреотропный гормон (ТТГ). Известным регулятором костного метаболизма является ПТГ, концентрация которого зависит от уровня кальция в крови. Кальций-чувствительные рецепторы располагаются во многих тканях, таких как паращитовидные железы, почки, С-клетки ЩЖ, кишечник, гипофиз, костный мозг, кожа и т. д. [1].

Трийодтиронин напрямую воздействует на остеобласты через тиреоидные альфа-рецепторы, либо влияет опосредованно через стимуляцию синтеза остеокальцина, коллагена I типа и щелочной фосфатазы [39]. Кроме того, Т3 участвует в регуляции ответа остеобластов на ПТГ, благодаря изменению синтеза рецепторов к ПТГ. Стимулируя цитокины (IL-6, IL-8, простагландин E2), участвующие в остеокластогенезе, Т3 оказывает воздействие и на остеокласты [1].

Ряд авторов указывают в своих работах на присутствие рецепторов ТТГ не

только в клетках ЩЖ, но и в почках [176], лимфоцитах [182], мышцах [137], коже [213], костях [191; 227]. Так, имеются данные, что гипофиз может непосредственно воздействовать на костные клетки посредством влияния ТТГ на его специфический рецептор [39; 79], в результате чего повышается концентрация внутриклеточного кальция и активация фосфатидилинозитолфосфатной системы [99].

Согласно литературным данным, нормальный цикл ремоделирования костной ткани, составляющий примерно 200 дней, сокращается почти до 100 дней в случае гипертиреоза и увеличивается примерно до 700 дней в случае гипотиреоза [200]. Принято считать, что гипертиреоз снижает МПК и увеличивает риск переломов [163]. В основе патофизиологии данного процесса лежит повышенная активность остеокластов и остеобластов и ускорение их работы [206]. Некоторые исследования продемонстрировали снижение МПК у пациентов с гипертиреозом на 12–20 %, вместе с тем, другие авторы не обнаружили различий в МПК между больными с гиперфункцией ЩЖ и пациентами с эутиреозом [66].

В то же время, исследователи имеют разные мнения о влиянии гипотиреоза на патологию костей [70]. В большинстве работ было показано, что уровень ТТГ, как выше, так и ниже контрольных значений, ассоциирован со снижением МПК [79; 208; 209]. В проспективном исследовании, проведенном Tuschendorf D и соавт. в 2013 году, отрицательного влияния на МПК при гипотиреозе не выявлено. Тем не менее, по данным двух крупных исследований [204; 221], пациенты с гипотиреозом имеют высокую частоту возникновения переломов. В связи с этим, гипотиреоз также следует рассматривать как еще один фактор риска низкоэнергетических переломов.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является известной причиной вторичного остеопороза [225]. Увеличение ПТГ приводит к активной пролиферации остеокластов, в результате которой развивается эндостальная резорбция с расширением костномозгового канала. С прогрессированием заболевания наблюдается фиброзно-кистозная остеодистрофия [25].

Эпидемиологические исследования пациентов с ПГПТ сообщают о повышении риска переломов на всех участках скелета [166]. Кроме того, периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения демонстрирует вовлечение в патологический процесс как трабекулярных, так и кортикальных костей у пациентов с ПГПТ [147; 165].

Помимо опосредованного влияния лучевой терапии на костную ткань через дисфункции эндокринных органов, важно отметить роль прямого воздействия облучения на снижение МПК [62; 199]. Несмотря на фрагментарность данных о связи между развитием остеопороза и ЛТ, известно, что прямое облучение костей скелета может вызывать снижение количества остеобластов, индуцировать остановку клеточного цикла остеобластов, увеличивать их восприимчивость к апоптозу. Кроме того, радиация повреждает костный матрикс, приводя к атрофии трабекул костей, снижает кровоснабжение костной ткани и уменьшает объем красного костного мозга за счет увеличения удельной доли адипоцитов [154; 172].

1.3.2 Влияние глюкокортикостероидов на минеральную плотность костной ткани

За последние годы ГКС получили широкое распространение во многих областях медицины, в том числе в терапии онкологических заболеваний [171]. В гематологической практике их особенно успешно применяют в комбинации с цитостатическими препаратами для лечения лимфопролиферативных заболеваний [130] (большая группа неходжкинских лимфом, ЛХ, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема), острого лимфобластного лейкоза [94], идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [146], аутоиммунной гемолитической анемии [211], а также в качестве профилактики нейтролейкемии.

Высокие дозы ГКС, используемые в схемах ВАЕСОРР и DНАР, определяют высокий риск снижения МПК и развития остеонекроза у данной категории пациентов. Так, в недавней работе D. Albano и соавт. [153] оценили результаты магнитно-резонансной томографии у 42 пациентов с ЛХ, получавших три

различные схемы ПХТ (6 курсов ABVD, 2 курса ABVD + 4 курса BEACOPP, 2 курса ABVD + 8 курсов BEACOPP). Остеонекроз диагностирован у шести из семи пациентов (86 %), получивших восемь курсов BEACOPP и лишь у одного из пяти пациентов (20 %), получивших четыре курса ПХТ по данной схеме. У больных ЛХ, получавших лечение по схеме ABVD, остеонекроз не развивался. Из 48 выявленных остеонекротических поражений, 48 % были обнаружены в области коленного сустава, у шести из семи пациентов диагностирован мультифокальный остеонекроз (86 %).

Остеопороз, индуцированный ГКС, является наиболее частой причиной вторичного остеопороза, первой причиной снижения МПК среди больных до 50 лет и первой ятрогенной причиной заболевания [47]. Так, применение ГКС в течение 6 месяцев является серьезным предиктором развития остеопороза и низкоэнергетических переломов, которые отмечаются у более 30 % больных [126; 7]. Препараты ГКС в дозе 2,5 мг/сут в пересчете на преднизолон ассоциированы с риском возникновения переломов позвоночника, более 7,5 мг/сут – с пятикратным риском переломов позвоночника и бедра [12; 20]. Прием преднизолона 10 мг/сут более 90 дней приводит к 17-кратному увеличению риска переломов позвонков и семикратному – переломов шейки бедра [194]. Кумулятивная доза и продолжительность применения ГКС также являются факторами риска низкоэнергетических переломов [61]. Так, по данным мета-анализа риска переломов, связанных с пероральным приемом ГКС, среди лиц, получающих препараты в течение 6 месяцев, ежегодная частота переломов позвонков составляет 5,1 %, а невертебральных переломов – 2,5 % [86]. Используя большую базу данных, Balasubramanian A. и соавт. оценили влияние системной терапии ГКС на прочность костей. Частота переломов составляла от 5 до 9 на 1000 человеко-лет при дозах < 15 мг/сут, 16 – при дозах ≥ 15 мг/сут и 13,4 – при кумулятивных дозах ≥ 5400 мг. Через 60–182 дня после прекращения терапии ГКС риск переломов был на 29 % ниже, чем у тех, кто продолжил лечение, а к 12 месяцам был аналогичен тем, кто не принимал ГКС [92]. Учитывая вышеизложенное, пациенты, принимающие ГКС в течение трех месяцев и более,

вне зависимости от лекарственной формы, находятся под угрозой развития остеопороза и низкоэнергетических переломов.

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз характеризуется снижением костеобразования с дополнительным ранним, но временным усилением резорбции костной ткани. Прямые эффекты ГКС на ремоделирование костной ткани в значительной степени опосредованы стимуляцией γ -рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR γ 2) и воздействием на сигнальный путь Wnt / β -катенин.

Глюкокортикостероиды также оказывают прямое влияние на резорбцию костей, увеличивая выработку колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) и RANKL и уменьшая продукцию остеопротегерина (OPG) остеобластными клетками и остеоцитами, что приводит к увеличению как количества, так и активности остеокластов [61].

Другие механизмы, которые могут способствовать опосредованному воздействию ГКС на костный метаболизм, включают гипогонадизм, снижение физической активности, повышенную почечную и кишечную потерю кальция, снижение выработки гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 [93]. Кроме того, снижая всасывание кальция, стимулируемое витамином D, ГКС могут вызывать гипокальциемию и умеренное повышение уровня ПТГ в сыворотке крови. Тем не менее, вторичный гиперпаратиреоз не объясняет снижение МПК после лечения ГКС, а уровень ПТГ в сыворотке крови не находится в гиперпаратиреотическом диапазоне [155]. Наконец, избыток ГКС отрицательно влияет на мышечную массу и функцию, приводя к миопатии и повышенному риску падений.

1.3.3 Влияние цитостатических препаратов и противоопухолевых агентов в развитие нарушений ремоделирования костной ткани

На современном этапе важную роль в терапии ЛХ занимают интенсифицированные протоколы ПХТ, применяемые у больных с

распространенными стадиями заболевания, а также у пациентов с рецидивирующим течением ЛХ. Реализация эффекта цитостатических препаратов на костную ткань в значительной степени связана с их способностью снижать продукцию половых гормонов.

Поражение репродуктивной системы – один из наиболее известных побочных эффектов ПХТ. При этом данные о частоте развития гипогонадизма у больных ЛХ весьма вариабельны [11; 67; 96]. Снижение репродуктивной функции наблюдается у 80 % пациентов с лимфомой, что дополнительно подчеркивается 20–25 % женщин, сталкивающихся с трудностями при планировании беременности [50; 52; 74]. Возникновение гонадотоксичности главным образом ассоциируется с влиянием АЦП, используемых в большинстве схем химиотерапии [51].

Наиболее высокий риск развития гонадотоксичности ассоциирован с применением циклофосфида, входящего в состав схемы BEACOPP [201]. Выраженность гонадотоксического эффекта циклофосфида на овариальный резерв зависит от суммарной дозы, продолжительности терапии и возраста женщины. Так, у 40 % пациенток в возрасте до 40 лет отмечается снижение овариального резерва после химиотерапии, включающей циклофосфамид [84]. Кумулятивная доза циклофосфида, приводящая к высокому риску дисфункции яичников в конце лечения, составляет 20 г в 20 лет, 9 г в 30 лет и 5 г в 40 лет [103]. Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина опубликованы данные о восстановлении нормального менструального цикла после химиотерапии по протоколам BEACOPP, COPP/ABVD или ABVD. В среднем, через 3,2 года у 19,3 % женщин отмечалась аменорея. Основным фактором риска развития аменореи, выявленным в ходе многофакторного анализа, было лечение по более интенсифицированной схеме BEACOPP-escalated, в сравнении с BEACOPP-standard, ABVD или COPP/ABVD [184]. Decanter C. и соавт. оценили уровень антимюллерова гормона у женщин, которым в качестве ПХТ проводился ABVD, и у пациенток, получавших химиотерапию, содержащую алкилирующие агенты. Антимюллеров гормон значительно снизился в обеих группах, но уже

через один год в группе ABVD уровень АМГ восстановился до нормальных значений, тогда как в другой группе он оставался сниженным [36].

По данным Винокурова А.А. после терапии по протоколу BEACOPP-21 увеличение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) определяется у 93 и 21 % пациентов соответственно, а снижение концентрации тестостерона – у 57 % [5]. Вместе с тем, ЛГ и тестостерон существенно не изменяется как до, так и после лечения по схеме ABVD [30]. У мужчин время восстановления ФСГ составляет 18 месяцев для 82 % пациентов, получавших лечение без алкилирующих агентов, в сравнении с 27 месяцами у 30 % пациентов, получавших схемы, содержащие АЦП [193].

В патогенезе гипогонадизма у части пациентов с ЛХ играет роль повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Основным местом синтеза данного белка-переносчика является печень, уровень ГСПГ может возрастать при поражениях этого органа: гепатоцеллюлярной карциноме, неалкогольной жировой болезни печени [107]. Кроме того, изменение уровня ГСПГ у больных ЛХ, вероятно, связано с гепатотоксичностью, индуцированной ПХТ.

Дополнительным фактором риска бесплодия, связанного с лечением, является ЛТ органов малого таза. Доза 2,5–5,0 Гр ассоциируется с бесплодием у 30–40 % женщин в возрасте 15–40 лет и у 90 % женщин старше 40 лет. Для мужчин облучение в дозе 1–2 Гр связано с последующим риском бесплодия. Облучение яичка в дозе 7,5 Гр вызывает самый высокий риск бесплодия [132].

Хорошо известно, что потеря костной массы ускоряется при гипогонадизме, при этом менопауза является классическим примером того, как половые гормоны влияют на регуляцию метаболизма костей. В настоящее время установлено, что эстрогены способны напрямую воздействовать на функцию клеток костной ткани через присутствующие в остеобластах, остеоцитах и остеокластах эстрогеновые рецепторы [123].

Хотя распространенность остеопороза среди мужчин старше 50 лет

значительно ниже, чем среди женщин, остеопороз и остеопения и их клинические последствия имеют большое значение и в данной группе пациентов [140]. Несмотря на то, что низкоэнергетические переломы развиваются у мужчин на 10 лет позже, чем у женщин, смертность и заболеваемость, связанные с переломами бедра у мужчин значительно выше [95]. Известно, что дефицит тестостерона вызывает нарушение костного ремоделирования и снижение мышечной массы [27]. Было показано, что андрогены подавляют апоптоз остеобластов, стимулируют продукцию интерлейкина-1 β и усиливают митогенный эффект фактора роста фибробластов в культивируемых остеобластах [145; 72].

1.3.4 Трансплантация костного мозга, как возможный фактор риска развития остеопороза

Несмотря на высокие показатели выживаемости, у 5–10 % пациентов с ЛХ наблюдается рефрактерное течение заболевания, а у 10–30 % больных возникает рецидив болезни [35]. Значительный прогресс в лечении больных с рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ был достигнут после внедрения в широкую клиническую практику ВДХТ с аутоТСКК, которая позволила вдвое увеличить как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость [9]. Классическая схема ВДХТ с аутоТСКК состоит из трех этапов: в первую очередь для определения химиочувствительности опухолевых клеток, уменьшения объема опухоли и мобилизации стволовых клеток перед этапом ВДХТ обязательно осуществляется циторедуктивная терапия по одной из схем II линии (DHAP, IGEV, ICE и другие альтернативные схемы, не включающие АЦП). Если в результате проведенной терапии достигнут оптимальный ответ (ЧР и ПР), проводится стимуляция и сбор стволовых клеток крови. После достижения циторедукции осуществляется третий этап – ВДХТ, чаще всего по схеме BEAM, целью которой является закрепление достигнутого на циторедуктивном этапе эффекта. Через 24–48 ч больному возвращаются собранные на этапе афереза стволовые клетки, которые обеспечивают быстрое восстановление кроветворения

[9].

Многообещающим методом лечения рецидивов после ВДХТ с аутоТСКК является аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток (аллоТСКК) [174]. В основе метода лежит иммунологическая реакция «трансплантат против лимфомы», которая протекает параллельно с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Противоопухолевый эффект от реакции «трансплантат против лимфомы» реализуется только при минимальной остаточной опухолевой массе. В связи с этим, для успешного проведения аллоТСКК необходим этап циторедукции, а оптимальным результатом на данном этапе является достижение ПР. Использование новых подходов к кондиционированию со сниженными дозами препаратов при аллоТСКК, а также наличие новых схем профилактики РТПХ позволило значительно снизить летальность, связанную с терапией, однако, все еще сохраняется высокий риск отдаленных последствий аллоТСКК. Среди последних – хроническая РТПХ, инфекции, гипотиреоз, бесплодие, торможение процессов роста и развития у детей и другие эндокринные нарушения, в том числе, снижение МПК [117; 139]. Так, Bhatia S. была оценена распространенность остеопении после аллоТГСК, которая оказалась близка к 50 % через 4–6 лет, частота развития остеопороза приближалась к 20 % через 2 года после проведенной трансплантации [40]. Это согласуется с результатами другого исследования, зафиксировавшего развитие остеопении шейки бедренной кости среди 52 % выживших пациентов после аллоТГСК [82]. В более раннем исследовании было продемонстрировано, что через 1 год после аллоТГСК МПК поясничного отдела позвоночника снизилась на 4,8 %, а МПК бедренной кости уменьшилась на 12,3 %. В то же время исследователями было установлено, что снижение МПК поясничного отдела позвоночника коррелировало с увеличением сывороточного IL-6 и TNF- α через 3 недели после трансплантации. Пациенты с острой РТПХ $\geq$ II степени ожидаемо имели большую потерю костной ткани позвоночника, чем пациенты с РТПХ $\leq$ I степени [115].

В отличие от аллоТГСК, влияние аутоТГСК на костное ремоделирование менее документировано. Тем не менее, в исследовании Seland M. и соавт.

распространенность остеопороза и остеопении в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) после перенесенной аутоТГСК была 3 % и 19 % у мужчин и 10 % и 25 % у женщин соответственно [45]. Kendler D и соавт. отметили наибольшую потерю костной массы в первый год после аутоТГСК, с частотой возникновения остеопении и остеопороза среди обследуемых, равной 65 % (44).

Развитие остеопороза и низкоэнергетических переломов после трансплантации связаны с применением высоких доз цитостатических препаратов, входящих в режимы кондиционирования, использование ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) для лечения РТПХ, гипогонадизмом, возрастом, дефицитом массы тела, а также длительной иммобилизацией в посттрансплантационном периоде [16; 148; 151]. Кроме того, вероятной причиной нарушения метаболизма костной ткани после ТГСК является дисбаланс в системе цитокинов [43]. Так, после аллоТГСК отмечается усиленное высвобождение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, IL-6, IL-7 и TNF-альфа. К.Н. Ваек. и соавт. описали повышение уровней растворимого остеопротегерина и RANKL в течение первых трех месяцев после ТГСК [54]. При этом более выраженное снижение МПК отмечается в кортикальных костях [32].

1.4 Роль иммуновоспалительных факторов в развитии остеопороза у больных лимфомой Ходжкина

Формирование остеопороза у больных с ЛХ может быть связано не только с отдаленными последствиями противоопухолевого лечения, но и с иммуновоспалительными эффектами самого опухолевого процесса. Известно, что многие цитокины способны прямо или косвенно влиять на дифференцировку и апоптоз опухолевых клеток, стимулировать ангиогенез, тем самым обеспечивая активный рост и пролиферацию опухолевых клеток [118; 150].

За последние десятилетия была установлена связь ЛХ с несбалансированной и/или нерегулируемой продукцией цитокинов. Накопленные

знания указывают на то, что такие цитокины, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-5, ИЛ-9, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) секретируются клетками Ходжкина и Рида-Березовского-Штернберга. Эти и, возможно, дополнительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-2, интерферон- γ , ИЛ-6 и ИЛ-4), вероятно, ответственны за уникальные гистопатологические и клинические изменения, наблюдаемые у пациентов с ЛХ [169; 183; 192].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) представляет собой плеiotропный цитокин с переменной молекулярной массой от 26 до 30 кД. Многообразие клеточных источников продукции (моноциты, макрофаги, гранулоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, эпидермальные клетки, лимфоциты, активированные *in vitro*, и различные опухолевые клетки) и мишеней биологического действия делает его одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации различных биологических эффектов [144]. Через стимуляцию В-лимфоцитов, ИЛ-6 индуцирует синтез иммуноглобулинов, участвует в дифференцировке цитотоксических Т-лимфоцитов. Существует ряд работ, указывающих на возможность ИЛ-6 регулировать размножение опухолевых клеток и способствовать развитию резистентности к химиотерапии при лимфопролиферативных заболеваниях. Так, целый ряд исследователей демонстрируют выраженную экспрессию ИЛ-6 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме [13], лимфоме Беркитта [120], фолликулярной лимфоме [106] и ЛХ [168]. Интересно, что экспрессия ИЛ-6 значительно выше в случаях ЛХ, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр по сравнению с классическим течением заболевания (84 % против 51 %) [192]. Кроме того, у больных ЛХ повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови коррелирует с В-симптомами, скоростью ответа на терапию и выживаемостью [168].

Фактор некроза опухолей (ФНО- α) – это плеiotропный цитокин, участвующий в системном воспалительном ответе и в стимуляции острой фазы реакции. В зависимости от клеточного контекста он может вызывать такие разнообразные эффекты, как апоптоз, некроз, ангиогенез, активацию иммунных

клеток, дифференцировку и миграцию клеток. Эти процессы имеют большое значение для иммунологического надзора над возникновением и ростом клонов злокачественных клеток, а также играют решающую роль в прогрессии опухоли [189; 216; 31]. Фактор некроза опухоли- α , продуцируемый макрофагами микроокружения опухоли, вызывает синтез опухолевыми клетками ИЛ-6, который в свою очередь повышает резистентность и пролиферацию опухолевых клеток [215]. Указанные биологические эффекты ФНО- α подтверждают его значимость в онкогенезе и связь между воспалением и злокачественной трансформацией.

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) является противовоспалительным цитокином, который секретируется активированными Т-лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами [122]. Известно, что ИЛ-4 стимулирует образование колоний различных кроветворных клеток-предшественниц и влияет на рост нормальных Т-клеток и линий тучных клеток. Кроме того, он повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса в покоящихся В-клетках и макрофагах. Интерлейкин-4, продуцируемый клетками микроокружения, приводит к уменьшению количества и активности цитотоксичных Т-лимфоцитов, обладающих противоопухолевой активностью и обеспечивающих контроль новообразования [4]. Также рядом авторов подтверждено антиапоптотическое действие ИЛ-4 на опухолевые клетки [128].

В исследовании В. Д. Коптева и соавт. [13] было продемонстрировано достоверное увеличение уровня как ФНО- α , так и ИЛ-4 в сыворотке крови 30 больных лимфомами до начала противоопухолевой терапии, что свидетельствует о наличии дисбаланса цитокинового профиля в дебюте заболевания в пользу преобладания концентрации провоспалительных цитокинов. Наряду с увеличением концентрации ФНО- α , одновременное увеличение противовоспалительного ИЛ-4, по мнению авторов, является следствием активации компенсаторного противовоспалительного ответа организма на развитие системного воспалительного синдрома, ассоциированного с опухолевым процессом.

В настоящее время установлено, что наибольший эффект на

дифференцировку остеобластов и резорбцию костной ткани оказывают интерлейкины, фактор некроза опухоли, интерферон. Значимую роль в развитии остеокластов играют ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, ФНО- α , которые, в свою очередь, принимают участие в регуляции местных и системных воспалительных реакций и развитии остеопороза [83; 196].

Так, ИЛ-1 потенцирует дифференцировку остеокластов RANKL-независимым путем, тем самым, обладая резорбтивным действием на костную ткань [113]. Фактор некроза опухоли- α стимулирует экспрессию сосудистой молекулы адгезии-1 на остеобластах, приводя к усилению аккумуляции предшественников остеокластов в зоне формирования костной ткани [14]. ИЛ-6 усиливает образование остеокластов через активацию гликопротеиновой рецепторной субъединицы gp130 на стромальных/osteoblastных клетках, которая, в свою очередь, ведет к активации экспрессии рецепторного активатора лиганда нуклеарного фактора карра β (RANKL) [104]. RANKL – это мембранный белок, синтезируемый клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами, принадлежит к семейству лигандов ФНО и оказывает стимулирующее влияние на созревание остеокластов. RANKL, связываясь с RANK-рецептором, расположенном на мембранах клеток-предшественников остеокластов, индуцирует процесс дифференцировки и активации остеокластов. С другой стороны, остеопротегерин (растворимый рецептор для RANKL), действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с собственным рецептором, нарушая процесс остеокластогенеза и снижая активность резорбции костной ткани [173].

Помимо деструктивного влияния на костную ткань, ряд цитокинов осуществляет и защитное действие. Так, интерферон- γ способен через стимуляцию синтеза коллагена I типа и пролиферацию остеобластов угнетать резорбцию кости, вызванную ИЛ-1 и ФНО- α [119]. Схожими эффектами обладает и ИЛ-4: данный цитокин ингибирует RANKL-зависимый и TNF- α -зависимый остеокластогенез, эффект ИЛ-1 и снижает экспрессию RANKL [22]. Определенную роль в ремоделировании костной ткани играет также антогонист

рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1 Ra), который является естественным ингибитором ИЛ-1 β [65].

Таким образом, дисбаланс между концентрацией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сторону повышения содержания цитокинов, участвующих в воспалительной реакции, приводит к развитию остеопороза. Так, у пациентов с низкой МПК в сыворотке крови отмечаются более высокие уровни прорезорбтивных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-17) и более низкие уровни антирезорбтивных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-23) в сравнении с лицами с нормальной МПК [64].

Заключение. Лимфома Ходжкина, как и остеопороз являются важными социально значимыми проблемами для медицинского сообщества. Учитывая высокую выживаемость и молодой возраст пациентов с ЛХ, особую актуальность приобретает вопрос о реабилитации и качестве жизни этих больных. Полихимиотерапия и ЛТ, используемые в лечении ЛХ, индуцируют многочисленные токсические эффекты, лежащие в основе патогенеза отдаленных последствий лечения. К числу последних относятся и снижение МПК. Влияние цитостатических препаратов и ЛТ на МПК может быть опосредовано через эндокринные нарушения: гипогонадизм, функциональные нарушения ЩЖ и паращитовидных желез. Иммуновоспалительные нарушения, индуцируемые опухолевым процессом, также могут увеличивать риск остеопороза при лимфопролиферативных заболеваниях. Вместе с тем, распространенность, структура факторов риска и механизмы развития остеопороза у больных ЛХ изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В связи с гетерогенностью обследуемых групп, дизайн работы представлен двумя вариантами обсервационного исследования. Группа больных ЛХ, находящихся в ремиссии после химиолучевой терапии ($n = 160$), обследована в соответствии с критериями одномоментного сравнительного исследования, группа пациентов с впервые выявленной ЛХ ($n = 60$) – в рамках проспективного исследования. Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 2.1.

Критерии включения:

1. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.
2. Мужчины и женщины от 18 до 65 лет (включительно).
3. Диагноз ЛХ, установленный по критериям ВОЗ (2017).

Критерии исключения:

1. Заболевания эндокринной системы: гиперкортицизм, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, гипопитуитаризм, полигландулярные синдромы, возникшие до постановки диагноза ЛХ.

2. Ревматические заболевания: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит, системная склеродермия.

3. Заболевания органов пищеварения, сопровождающиеся нарушением всасывания кальция: синдром мальабсорбции, состояния после резекции желудка, шунтирующих операций на желудочно-кишечном тракте, тяжелая печеночная недостаточность.

4. Сопутствующие онкологические заболевания.

5. Состояния с длительной (более месяца) иммобилизацией в анамнезе.

6. Хроническая болезнь почек 4-5 стадии, лечение диализом или трансплантация почек в анамнезе.

7. Анамнестические указания на прием опиоидов, морфина, антидепрессантов, бензодиазепинов, агонистов гонадотропин-рилизинг гормона,

алюминий-содержащих антацидов, тиазолидиндионов, глифлозинов, бисфосфонатов, кальцитонина, препаратов стронция, гепарина (более месяца), эстрогенов (заместительная гормональная терапия) и иных препаратов, влияющих на костную массу.

8. Остеонекроз после проведения химиолучевой терапии.

Этические принципы. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Проведение клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава РФ (протокол №111 от 29.11.2018 г.). Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

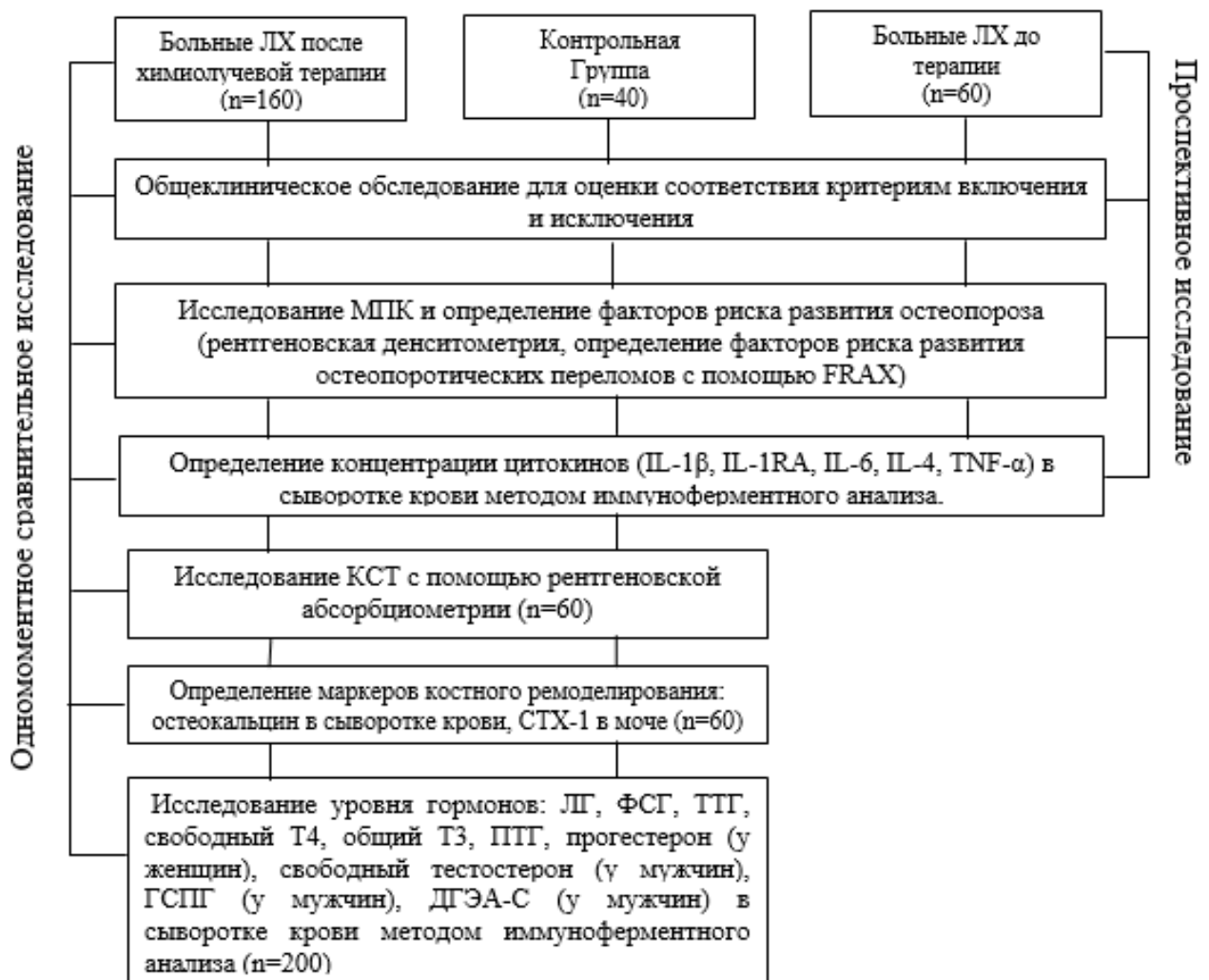


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2 Клиническая характеристика обследованных

В исследование было включено 200 человек в возрасте от 18 до 65 лет, в том числе 160 больных ЛХ и 40 условно здоровых человек. Обследование больных ЛХ осуществлялось в условиях гематологического отделения (заведующая отделением – канд. мед. наук Нечунаева И. Н.) ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (главный врач – д-р мед. наук, профессор Шпагина Л. А.) в рамках оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи. Денситометрия выполнялась в клинике НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (руководитель филиала – д-р мед. наук, профессор А. Ю. Летягин).

Больные были обследованы до лечения ($n = 60$) и на этапе клинико-гематологической ремиссии, после курсов ПХТ и лучевой терапии ($n = 160$).

Распределение больных по полу было следующим: мужчин – 55 (34,4 %), женщин – 105 (65,6 %). Средний возраст пациентов с ЛХ на момент исследования составил 41 (34; 54,5) год (данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).

Тридцать шесть женщин находились в постменопаузе, длительность постменопаузы находилась в диапазоне от одного года до 18 лет (медиана – 9,5 лет). Медиана длительности заболевания составила 4 (2; 9,5) года.

ИМТ варьировал от 17,0 до 33,6 кг/м² (медиана – 24,9 кг/м²). Дефицит массы тела имели 7 (4,5 %) больных, нормальную массу тела – 78 (48,7 %), избыточную массу тела – 59 (36,8 %), ожирение – 16 (10 %). Клиническая характеристика основной группы больных ЛХ представлена в таблице 2.1.

В контрольную группу было включено 40 условно здоровых лиц, не имеющих опухолевого процесса или обострения хронических заболеваний, 24 (60 %) женщины (включая 6 женщин в постменопаузе) и 16 (40 %) мужчин, от 18 до 58 лет (медиана – 40 лет).

Таблица 2.1 – Клинико-демографическая характеристика обследованных больных ЛХ

Показатели	Число больных	
	п	%
Вся группа	160	100
Возраст, годы:		
Пациенты старше 45 лет	67	41,8
Пациенты моложе 45 лет	93	58,2
Пол:		
женщины	105	65,6
мужчины	55	34,4
Стадия по Ann Arbor:		
I	2	1,5
II	69	43,0
III	43	26,8
IV	46	28,7
Гистологические варианты:		
Нодулярный склероз 1 и 2 типа	72	45,0
Смешано-клеточный вариант	73	45,6
Лимфоидное истощение	5	3,0
Вариант, богатый лимфоцитами	3	2,4
НЛХЛП	7	4,0
Прогностические группы согласно критериям GHSG:		
Ранние стадии с благоприятным прогнозом	26	16,2
Ранние стадии с неблагоприятным прогнозом	45	28,2
Распространенные стадии	89	55,6
В-симптомы	103	64,3
b-симптомы	84	52,5
bulky (большая опухолевая масса > 10 см в диаметре)	31	19,3

Диагноз ЛХ устанавливался на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биопсированного лимфатического узла. В соответствии с классификацией Ann Arbor, в дополнении Costwolds 1989 г.,

среди обследуемых преобладали пациенты с распространенными стадиями (III-IV) заболевания ($n = 89$), I стадия ЛХ диагностирована у двух человек, II – у 69. В соответствии с гистологической классификацией 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 трех, у семи больных выявлена НЛХЛП.

По результатам клинко-инструментального обследования определены наиболее распространенные локализации пораженных лимфатических узлов у больных ЛХ (рисунок 2.2).



Примечание: У ряда пациентов отмечалось одновременное вовлечение нескольких лимфатических областей; л/у – лимфатические узлы

Рисунок 2.2 – Структура пораженных лимфатических узлов у больных ЛХ

Большинство обследуемых (103 пациента, 64,3 %) имели В-симптомы, при этом лихорадка выше 38⁰С встречалась у 65 (40,6 %) обследуемых, снижение массы тела (≥ 10 % за последние 6 месяцев) отметили 28 человек (17,5 %), ночная профузная потливость до начала терапии выявлена у 49 (30,6 %) обследуемых. Биохимическая активность процесса (b-симптомы) была диагностирована у 84 больных (52,5 %).

Большая опухолевая масса более 10 см (bulky disease) выявлена у 31 пациента (19,3 %), из них у большинства (28 больных ЛХ) она была локализована в области средостения (90,3 %).

Спленомегалия диагностирована у 14 (8,7 %) больных. Экстранодальные поражения (ЭП) отмечены у 35 (21,8 %) пациентов. Наиболее частой локализацией ЭП были легкие (n = 25; 71,4 %). Реже наблюдались поражения костей (n = 8; 22,8 %), печени (n = 2; 5,7 %), мягких тканей (n = 1; 2,8 %) и костного мозга (n = 1; 2,8 %).

Группу больных, обследованных проспективно составили 60 больных с впервые выявленной ЛХ, отобранных согласно критериям включения и исключения.

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [23], перед началом терапии пациенты с ЛХ распределялись на прогностические группы, согласно критериям GHSG. В группу больных с ранними стадиями с благоприятным прогнозом включили 26 (16,2 %) человек, с ранними стадиями с неблагоприятным прогнозом – 45 (28,2 %), в группу пациентов с распространенными стадиями ЛХ – 89 (55,6 %). С целью выделения группы больных, нуждающихся в более интенсивной ПХТ, использовали международный прогностический индекс.

В качестве индукции ремиссии все пациенты получили ПХТ I линии. Количество циклов ПХТ составляло от 2 до 12 (в среднем 6). Лечение по программе ABVD получили 50 (31,2%) пациентов. Комбинация схем ABVD с эскалацией до BEACOPP использована у 18 (11,2%) больных, терапия по протоколу BEACOPP (4–6 курсов) осуществлялась среди 87 (57,6%) пациентов.

Последующая ЛТ на область шейно-надключичных лимфатических узлов назначалась 95 пациентам: у 84 из них суммарная очаговая доза (СОД) составила 30 Гр, у 11 – 36 Гр. Восемь больных получили ЛТ на шейно-надключичные и паховые лимфоузлы, СОД составила 36 Гр у трех больных, 30 Гр – у пяти. Курс ПХТ II линии проведен у 32 (20 %) пациентов, среди них в большинстве случаев назначался протокол DHAP назначался 28 (87,5 %) больным, ESHAP – 4 (12,5 %). ВДХТ с аутоТГСК проведена у 5 (3,1 %) человек.

Пятидесяти трем обследуемым пациентам с ЛХ на момент начала исследования была установлена частичная ремиссия (ЧР), полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР) была диагностирована у 47 пациентов. Шестьдесят больных с впервые выявленной ЛХ, которые были включены в исследования до начала терапии, также, к концу наблюдения достигли оптимальных результатов терапии.

2.3 Методы исследования

Общеклинические методы. У всех обследуемых основной и контрольной групп, включенных в исследование, проводился подробный сбор жалоб, анамнеза заболевания (для больных ЛХ), анамнеза жизни, выявление факторов риска развития остеопороза.

Для верификации диагноза и определения стадии заболевания по классификации Ann Arbor использовались современные методы диагностики: биопсия лимфатического узла, иммуногистохимическое исследование биоптата, стеральная пункция, УЗИ органов брюшной полости, сердца, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография внутригрудных, абдоминальных и забрюшинных лимфоузлов, легких, печени, селезенки.

Идентификацию морфологического варианта лимфомы Ходжкина осуществляли в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г.

Стандартный комплекс лабораторного исследования больных включал сбор

жалоб, общий анализ крови и мочи, биохимические тесты. Биохимическое исследование крови (общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, СРБ, параметры липидного обмена, K⁺, Na⁺, Cl⁻) выполнялось колориметрическим методом на аппарате “XL-640” с ионоселективным блоком (ISE) (“Erba Lachema s.r.o.”, Чехия), с помощью тест-систем производителя. Общий анализ крови (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, WBC, GRAN%/#, LYM%/#, MON%/#, PLT) осуществляли на автоматическом гематологическом анализаторе “МЕК-6410k” (“Nihon Kohden”, Япония).

Исследование физико-химических показателей мочи проводилось с помощью полуавтоматического анализатора “Uriscan Pro” (“YD Diagnostics”, Республика Корея) с использованием тест-полосок Uriscan от компании-производителя.

Рестадирование заболевания у части пациентов осуществлялось по результатам КТ/МСКТ. Позитронно-эмиссионная томография до декабря 2019 г. проводилась в г. Красноярске на базе ФГБУ «Федеральный сибирский научно-клинический центр» ФМБА России по квотам ОМС.

Исследование МПК, КСТ и оценка факторов риска переломов. Оценка денситометрических показателей и КСТ проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Lunar Prodigy» (GE, США) на базе эндокринологической лаборатории в клинике НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (руководитель филиала – д.м.н., профессор А.Ю. Летягин).

Определяли показатели МПК, Т- и Z- критерий в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), проксимальном отделе бедра, шейке бедра, предплечье недоминантной руки. Диагноз остеопороза устанавливался на основании Т-критерия (у пациентов старше 50 лет) и Z-критерия (у женщин до менопаузы, мужчин моложе 50 лет), в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии.

Исследование КСТ выполнялось с использованием программы «Body Composition», в соответствии с инструкцией фирмы-производителя денситометра.

С помощью программы проведена оценка соотношения массы костной, жировой и мягких нежировых тканей, массы жира на туловище и бедрах. Для определения влияния изменений КСТ на снижение МПК в анализ были включены следующие параметры: процент жира на туловище, общая масса жировой ткани, масса нежировых мягких тканей, содержание жировой ткани в центральной части живота и на бедрах.

Определение десятилетнего риска основных низкоэнергетических переломов (FRAX total) и переломов бедренной кости (FRAX hip) проводилось с помощью опросника FRAX (веб-версия 3.8, расчет по российской модели) (рисунок 2.3).

страна: **Россия** Имя / ID: [О факторах риска](#)

анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения
 Возраст: год: месяц: день:

2. Пол ☐ Мужской ☐ женский

3. Вес (кг)

4. Рост (см)

5. Предшествующий перелом ☒ нет ☐ да

6. Перелом бедра у родителей ☒ нет ☐ да

7. Курение в настоящее время ☒ нет ☐ да

8. Глюкокортикоиды ☒ нет ☐ да

9. Ревматоидный артрит ☒ нет ☐ да

10. Вторичный остеопороз ☒ нет ☐ да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день ☒ нет ☐ да

12. Минеральная плотность кости (МПК)
 Выбирать BMD

Рисунок 2.3 – Инструмент для расчета риска появления остеопоротических переломов и переломов шейки бедра по российской модели FRAX

Определение маркеров костного ремоделирования. В сыворотке крови, взятой натощак в 8 часов утра, определяли содержание остеокальцина. В качестве биологического материала для анализа С-терминального телопептида коллагена I

типа (СТХ-I) использовали мочу.

Исследование указанных показателей выполнено с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрацию общего остеокальцина и СТХ-I определяли с помощью тест-систем фирмы «Immunodiagnostic Systems» (Великобритания). Исследования проводили согласно инструкциям фирмы-производителя. Результат определения СТХ-I приводили к величине экскретируемого креатинина.

Исследование уровня гормонов щитовидной железы, репродуктивной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Объектом исследования была сыворотка венозной крови. Кровь забирали у больных утром натощак в 8 часов утра из локтевой вены с использованием вакуумных пробирок с разделительным гелем и активатором свертывания, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут, разделяли на аликвоты по 500 мкл. Полученную сыворотку замораживали и хранили при -20°C . Во избежание появления артефактов на этапе замерзания-оттаивания, для каждого теста использовали одну аликвоту.

Исследован спектр гормонов в сыворотке крови методом ИФА с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента на анализаторе Multiskan FC («Thermo Fisher Scientific Instruments Co.», China). Уровень ТТГ, $\text{T4}_{\text{св}}$, ТЗ, ЛГ, ФСГ определяли с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Для определения уровня ПТГ использовали тест-системы фирмы «DIA SourceImmunoAssays S.A.» (Бельгия).

У мужчин, кроме того, измеряли концентрации свободного тестостерона с помощью тест-систем DRG (Германия), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) с помощью тест-систем «Diagnostics Biochem Canada Inc» (Канада).

У женщин оценивали уровень прогестерона в соответствии с фазой менструального цикла, с помощью ИФА-наборов «Вектор-Бест» (Россия). Референсные значения гормонов и значения чувствительности методов согласно ИФА-наборам представлены в таблице 2.2. Исследования проводили в соответствии с инструкциями фирм-производителей наборов.

Таблица 2.2 – Референсные значения уровней гормонов в крови и значения диагностического порога чувствительности

Гормон	Чувствительность	Референсные значения
ТТГ, мМЕ/л	0,05	0,4–4,0
Т ₄ св, пмоль/л	0,5	10,3–24,5
Т ₃ , нмоль/л	0,2	1,2–3,0
ЛГ у мужчин, мМЕ/мл	0,3	0,8–12,0
ЛГ фф ¹ , мМЕ/мл		1,1–10,0
ЛГ о ² , мМЕ/мл		10,5–77,0
ЛГ лф ³ , мМЕ/мл		0,9–14,0
ЛГ п ⁴ , мМЕ/мл		15,6–80,0
ФСГ у мужчин, мМЕ/мл	0,3	1,0–10,5
ФСГ фф ¹ , мМЕ/мл		2–10
ФСГ о ² , мМЕ/мл		5–20
ФСГ лф ³ , мМЕ/мл		1,3–10,0
ФСГ п ⁴ , мМЕ/мл		20–100
Тестостерон св, нмоль/л	0,04	4,5–35,4
ДГЭА-С, мкг/мл	0,005	0,39–4,63
ГСПГ, нмоль/л	0,1	7–70
ПТГ, пг/мл	2	6,4–106,0
Прогестерон фф ¹ , нмоль/л	0,4	0,5–6,0
Прогестерон о ¹ , нмоль/л		0,8–3,0
Прогестерон п ¹ , нмоль/л		0,5–6,0

Определение уровня IL-1 β , IL-1RA, IL-6, TNF α и IL-4 в сыворотке крови. В сыворотке крови, взятой натощак, определяли уровень цитокинов IL-1 β , IL-1RA, IL-6, TNF α и IL-4 с помощью иммуноферментного анализа. Для этой цели использовали тест-системы, разработанные в ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Количественное содержание цитокинов в сыворотке крови выражалось в пг/мл.

Иммуноферментный анализ выполнялся на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. лабораторией, д-р биол. наук, проф. А. И. Аутеншлюс).

2.4 Статистическая обработка материала

Статистический анализ данных проведен с использованием программ IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) и Statistica 13.0 (Dell, США). Для определения нормальности распределения изучаемых данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. За критический уровень достоверности различий принимали $p < 0,05$.

С целью установления клинико-гематологических и эндокринных детерминант 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).

Влияние фактора считалось достоверным, если значение площади под кривой ROC с нижней границей 95% ДИ было более 0,50, а значение p – менее 0,05. Для факторов, продемонстрировавших ассоциации с развитием остеопороза у больных ЛХ, проведен поиск «отрезных» значений со сравнимыми значениями чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Для найденных факторов риска проведен расчет ОШ с 95% ДИ и значения p .

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 развития остеопороза. Дискриминантная

модель считалась достоверной, если значение p для коэффициента λ Уилкса было менее 0,05.

В финальной модели приведены значения константы, нестандартизованные значения коэффициентов канонической дискриминантной функции. В качестве константы дискриминации (КД) определено среднее арифметическое значений функции центроидов групп. При значении дискриминантной функции равным либо превышающим КД риск развития остеопороза у больных ЛХ считается высоким. Приведены значения Se, Sp и доля случаев, достоверно определенных с помощью модели (достоверность модели). Логистическая регрессионная модель считалась достоверной при значении p статистики Колмогорова–Смирнова менее 0,05, значении площади под кривой ROC более 0,50 и показателей Se и Sp более 60%. Для финальной модели проведен расчет отрезного значения логистической функции (LP), приведены значения свободного члена, нескорректированного и скорректированного ОШ для ассоциированных с развитием остеопороза у больных ЛХ факторов, значения 95% ДИ и p для рассчитанных ОШ.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-гематологические факторы, ассоциированные с формированием остеопороза и развитием переломов у больных лимфомой Ходжкина

Всем 160 пациентам, включенным в исследование, проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), из них 60 больным ЛХ исследование выполнялось до начала лечения и спустя год после постановки диагноза и проведенной противоопухолевой терапии. Согласно значениям Т- 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 %). Денситометрические показатели представлены в таблице 3.1. У пациентов с остеопенией снижение МПК преобладало в области поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и предплечья недоминантной руки: у 26 (89,6 %), 23 (79,3 %) и 22 (75,8 %) соответственно.

Таблица 3.1 – Значения МПК (г/см²) в различных областях скелета у больных ЛХ

Исследуемая область скелета	Группы пациентов в зависимости от значений МПК			Достоверность различий, (р)
	МПК в норме (группа 1) (n = 95)	Остеопения (группа 2) (n = 29)	Остеопороз (группа 3) (n = 36)	
Проксимальный отдел бедра	1,069 (1,0;1,1)	1,0 (0,89; 1,08)	0,93 (0,86;1,05)	p ₁₋₂ < 0,00001 p ₁₋₃ < 0,00001 p ₂₋₃ = 0,216
Шейка бедра	1,07 (0,96; 1,14)	0,94 (0,84; 1,01)	0,95 (0,81; 0,96)	p ₁₋₂ < 0,00001 p ₁₋₃ < 0,00001 p ₂₋₃ = 0,704
Поясничный отдел (L1)	1,12 (1,07; 1,24)	0,95 (0,91; 1,02)	0,88 (0,82; 0,94)	p ₁₋₂ < 0,00001 p ₁₋₃ < 0,00001 p ₂₋₃ = 0,0004

Исследуемая область скелета	Группы пациентов в зависимости от значений МПК			Достоверность различий, (p)
	МПК в норме (группа 1) (n = 95)	Остеопения (группа 2) (n = 29)	Остеопороз (группа 3) (n = 36)	
Поясничный отдел (L2)	1,26 (1,16; 1,34)	1,08 (1,0; 1,15)	0,96 (0,9; 1,0)	$p_{1-2} < 0,00001$ $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} = 0,004$
Поясничный отдел (L3)	1,31 (1,23; 1,4)	1,12 (1,08; 1,22)	1,05 (0,98; 1,12)	$p_{1-2} < 0,00001$ $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} = 0,01$
Поясничный отдел (L4)	1,28 (1,19; 1,38)	1,22 (1,05; 1,25)	1,05 (0,97; 1,14)	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} = 0,0003$
Поясничный отдел позвоночника (L1-L4)	1,26 (1,16; 1,33)	1,09 (1,01; 1,17)	0,98 (0,94; 1,05)	$p_{1-2} = 0,00003$ $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} = 0,00005$
Предплечье	0,71 (0,69; 0,75)	0,69 (0,64; 0,77)	0,68 (0,57; 0,8)	$p_{1-2} = 0,7$ $p_{1-3} = 0,17$ $p_{2-3} = 0,43$
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).				

Нормальная МПК чаще встречалась в проксимальном отделе бедра (общий показатель).

В группе остеопороза диагностически значимые показатели T- и Z-критерия чаще встречались в поясничном отделе позвоночника: у 19 (52,7 %) больных, а также в области предплечья недоминантной руки: у 5-ти (13,8 %) обследованных. Изолированный остеопороз в одной зоне встречался в 30-ти случаях (83,3 % от числа пациентов в группе остеопороза), остеопороз в двух зонах – у 5 (13,8 %) больных, в трех зонах – у 1 обследуемого (2,7 %).

Сведения о показателях МПК в различных областях представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Распространенность остеопении и остеопороза в различных областях скелета (n = 160)

Отдел скелета	МПК в норме	Наличие остеопении	Наличие остеопороза
Поясничный отдел позвоночника	115 (71,8 %)	26 (16,2 %)	19 (12 %)
Проксимальный отдел бедра	141 (88,1 %)	15 (9,3 %)	4 (2,6 %)
Шейка бедра	135 (84,3 %)	23 (14,3 %)	2 (1,4 %)
Предплечье недоминантной руки	133 (83,1 %)	22 (13,7 %)	5 (3,2 %)

Клиническая характеристика больных с различной МПК. Медиана возраста всех обследованных больных ЛХ составила 41 (34,0; 54,5) год. Изменения денситометрических показателей, соответствующих остеопорозу, зарегистрированы у 20 (18,8 %) больных ЛХ моложе 50 лет. В данной группе пациентов снижение МПК и Z-критерия наиболее часто диагностировали в поясничном отделе позвоночника.

У пациентов старше 50 лет и у женщин в постменопаузальном периоде значения МПК и Т-критерия во всех отделах скелета были достоверно ниже в сравнении с молодыми обследуемыми: в шейке бедра (0,933 (0,818; 1,007) и 1,047 (0,951; 1,138) г/см², $p < 0,000005$), проксимальном отделе бедренной кости (0,967 (0,881; 1,068) и 1,062 (0,996; 1,134) г/см², $p = 0,000006$), в предплечье недоминантной руки (0,673 (0,615; 0,757) и 0,723 (0,692; 0,776) г/см², $p = 0,02$), поясничном отделе позвоночника (1,096 (0,983; 1,177) и 1,220 (1,108; 1,316) г/см², $p = 0,00002$).

При оценке денситометрических показателей в зависимости от пола установлено, что женщины с ЛХ имели более низкие показатели МПК в предплечье недоминантной руки в сравнении с мужчинами (0,75 (0,69; 0,81) и 0,70 (0,64; 0,74) г/см², $p=0,001$).

Женщины в постменопаузальном периоде ожидаемо чаще имели снижение денситометрических показателей до значений остеопороза, в сравнении с пациентками до менопаузы ($\chi^2 = 22,6$, $p < 0,001$).

По сравнению с группой больных, имеющих нормальную МПК, пациенты с

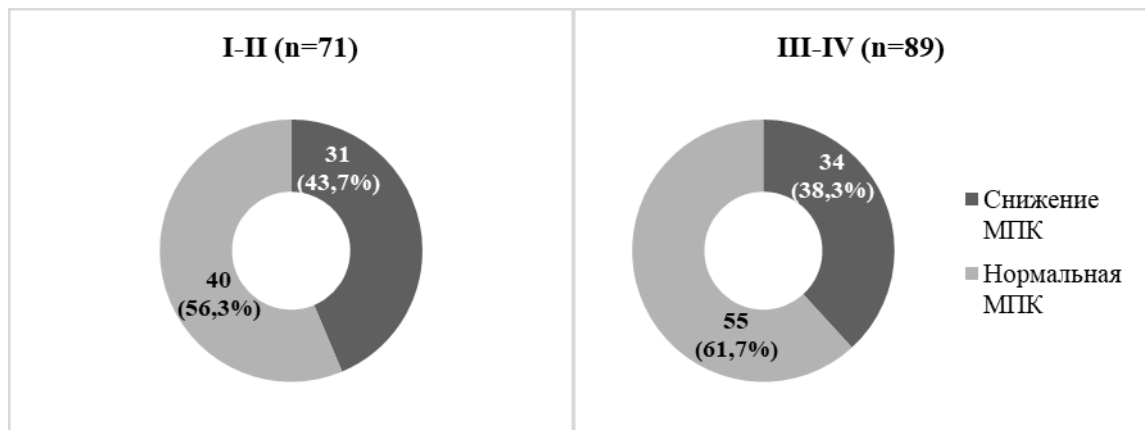
остеопорозом имели меньшую массу тела, меньший ИМТ и площадь тела. В группе больных с остеопорозом масса тела также была меньше, чем в группе остеопении. Достоверных отличий по росту между группами не выявлено (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Антропометрические характеристики у больных ЛХ с различной МПК

Параметр	Группы больных			Достоверность различий, р
	МПК в норме (Группа 1) (n = 95)	Остеопения (Группа 2) (n = 29)	Остеопороз (Группа 3) (n = 36)	
Рост, см	166 (162; 174)	165 (162; 175)	165 (160,5; 170)	p ₁₋₂ = 0,902 p ₁₋₃ = 0,255 p ₂₋₃ = 0,42
Вес, кг	68,7 (60,9; 80,6)	72,8 (66,1; 76,9)	64,9 (58,2; 77,7)	p ₁₋₂ = 0,78 p ₁₋₃ = 0,02 p ₂₋₃ = 0,03
ИМТ, кг/м ²	24,5 (22,7; 27,4)	25,9 (23,3; 27)	23,5 (20,6; 26,05)	p ₁₋₂ = 0,57 p ₁₋₃ = 0,04 p ₂₋₃ = 0,04
Площадь тела, см ²	1,77 (1,67; 1,94)	1,81 (1,72; 1,89)	1,72 (1,61; 1,87)	p ₁₋₂ = 0,81 p ₁₋₃ = 0,03 p ₂₋₃ = 0,051
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) (рисунок 3.1). Так, при сравнении МПК у больных с I-II и III-IV стадиями во всех отделах скелета не было отмечено достоверного отличия денситометрических параметров. Средние значения МПК в шейке бедренной кости составили 1,029 (0,929; 1,103) и 0,964 (0,906; 1,104) г/см² соответственно, p = 0,41; в проксимальном отделе бедра – 1,049 (0,971; 1,103) и 1,050 (0,943; 1,093) г/см², p = 0,76; в предплечье недоминантной руки – 0,710

(0,659; 0,77) и 0,714 (0,655; 0,756) г/см², $p = 0,70$; в поясничном отделе позвоночника – 1,168 (1,04; 1,31) и 1,177 (1,045; 1,263) г/см², $p = 0,43$.



Примечание: $\chi^2 = 0,49$, $p = 0,48$

Рисунок 3.1 – Снижение МПК в зависимости от стадии заболевания

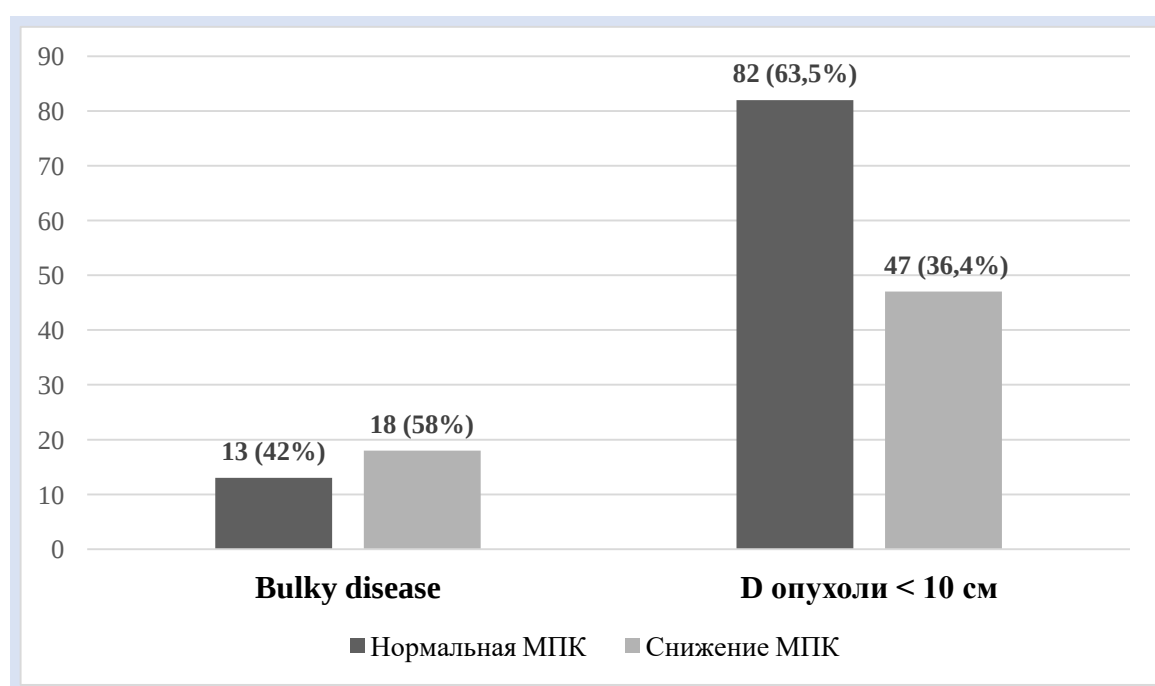
Распространенность остеопороза и остеопении у больных с различными гистологическими типами ЛХ представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Встречаемость остеопении и остеопороза при различных гистологических вариантах ЛХ

Гистологический вариант ЛХ	МПК в норме	Остеопения	Остеопороз
Нодулярный склероз I и II типа, n = 72	43	13	16
Смешанно-клеточный вариант, n = 73	45	11	17
Вариант, богатый лимфоцитами, n = 3	0	1	2
Лимфоидное истощение, n = 5	5	0	0
НЛХЛП, n = 7	2	4	1

Примечание: Указано число пациентов (n) в соответствующей группе.

У пациентов с большой опухолевой массой ($D > 10$ см) частота снижения МПК до значений остеопении и остеопороза была достоверно выше, чем у пациентов с ограниченными участками опухолевой ткани ($\chi^2 = 4,84$, $p = 0,02$) (рисунок 3.2). Остеопороз диагностирован у 10 (55,5 %) больных с bulky disease, остеопения – среди 8 (44,5 %) обследуемых. У всех пациентов большой объем опухолевой ткани находился в области верхнего средостения. У большинства обследуемых (14 (77,7 %)) из данной группы снижение МПК зарегистрировано в позвоночнике.



Примечание: $\chi^2 = 4,84$, $p = 0,02$

Рисунок 3.2 – Снижение МПК в зависимости от объема опухолевой ткани

Вовлечение в опухолевый процесс экстранодальных органов также влияло на изменение денситометрических показателей ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,039$). Так, снижение МПК зарегистрировано среди 20 (57,1 %) больных с поражением нелимфоидных структур, в то время как у пациентов из основной группы, остеопения и остеопороз определялись только в 37,6 % случаев.

Влияние противоопухолевой терапии на показатели МПК. Все больные ЛХ

получили ПХТ по протоколам первой линии. Терапия по схеме ABVD была проведена у 28 (29,4 %) пациентов с нормальной МПК, у 9 (31 %) человек из группы остеопении и у 13 (36,1 %) больных с остеопорозом. Курсы по протоколам BEACOPP получили 55 (57,8 %) человек в группе с нормальной МПК, 14 (48,2 %) обследуемых с остеопенией и 18 (50 %) больных с остеопорозом.

Комбинация схем ABVD и BEACOPP назначалась 8 (8,42 %) пациентам с нормальными денситометрическими показателями, 5 (17,2 %) больным со снижением МПК до значений остеопении и 5 (13,8 %) обследуемым с остеопорозом. Другие схемы ПХТ (COPP, DAL-HD-2002, COPDAC), в том числе используемые для терапии лимфомы Ходжкина в детском возрасте, назначались 4 (4,2 %) пациентам с нормальными значениями МПК и 1 (3,44 %) больному ЛХ с остеопенией.

При оценке денситометрических параметров в различных отделах скелета, обращает на себя внимание более выраженное снижение МПК в проксимальном отделе бедра и шейке бедренной кости у больных, получавших обе схемы ПХТ – ABVD и BEACOPP. У пациентов, которым проводилось лечение только по протоколу BEACOPP, отмечали более низкие значения МПК в предплечье недоминантной руки, с равнением с обследуемыми, у которых использовалась схема ABVD в качестве терапии первой линии. Достоверных отличий между группами по значениям МПК в поясничном отделе позвоночника не выявлено (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Изменение МПК в зависимости от схемы ПХТ

Отдел скелета	Схема I линии терапии			Достоверность различий, P
	ABVD (n = 50), p ₁	BEACOPP (n = 87), p ₂	ABVD + BEACOPP (n = 18), p ₃	
L1-L4	1,22 (1,02; 1,32)	1,16 (1,06; 1,27)	1,11 (0,99; 1,22)	p ₁₋₂ = 0,31 p ₁₋₃ = 0,07 p ₂₋₃ = 0,13

Отдел скелета	Схема I линии терапии			Достоверность различий, p
	ABVD (n = 50), p ₁	BEACOPP (n = 87), p ₂	ABVD + BEACOPP (n = 18), p ₃	
Проксимальный отдел бедра	1,05 (0,97; 1,11)	1,05 (0,97; 1,09)	0,96 (0,86; 1,04)	p ₁₋₂ = 0,87 p ₁₋₃ = 0,02 p ₂₋₃ = 0,01
Шейка бедра	1,03 (0,9; 1,1)	1,0 (0,93; 1,13)	0,95 (0,85; 0,98)	p ₁₋₂ = 0,68 p ₁₋₃ = 0,03 p ₂₋₃ = 0,01
Предплечье	0,714 (0,63; 0,75)	0,711 (0,67; 0,77)	0,72 (0,64; 0,804)	p ₁₋₂ = 0,04 p ₁₋₃ = 0,48 p ₂₋₃ = 0,56
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). L1-L4 -поясничный отдел позвоночника				

Пациенты, которым потребовалось применение терапии по протоколам DHAP и ESHAP, чаще имели снижение МПК (n = 21, 65,6 %), чем больные получавшие лечение только по схемам первой линии терапии (n = 44, 34,3 %) ($\chi^2 = 10,3$, p = 0,002).

Куммулятивная доза АЦП была выше в группе больных с остеопенией и остеопорозом в сравнении с пациентами с нормальной МПК (6711 (5096; 7722) и 7605 (6396; 9688) мг, p = 0,000005). Суммарные дозы ГКС также были больше у пациентов с низкой МПК (5418 (4076; 6518) и 6316 (4970; 7168) мг, 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/см², p = 0,02) и в проксимальном отделе бедренной кости (0,936 (0,864; 1,005 и 1,05 (0,899; 1,09)) г/см², p = 0,01) в сравнении с пациентами, которым назначались только курсы ПХТ. Значения МПК шейки бедра (0,906 (0,803; 1,003) и 0,953 (0,906; 1,027) г/см², p = 0,054) и предплечья недоминантной руки (0,657 (0,611; 0,754) и 0,750 (0,643; 0,801) г/см², p = 0,13) достоверно не отличались между группами больных.

Проведен ROC-анализ клинико-гематологических факторов риска развития остеопороза и остеопении с расчетом ОШ, 95% ДИ у больных ЛХ после проведенной противоопухолевой терапии. Наиболее значимые детерминанты снижения МПК представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – 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	≥ 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 циклофосфида	≥ 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	≥ 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	≥ 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

Оценка состояния МПК у больных с впервые выявленной ЛХ. Для проспективной оценки изменений МПК в различных отделах скелета в исследование включено 60 больных с впервые выявленной ЛХ. Возраст обследованных варьировал от 21 до 65 лет (медиана 40,5 лет). Среди первичных больных ЛХ мужчин было 26 (43,3 %), женщин – 34 (56,7 %). У всех пациентов из обследуемой группы на момент исследования химиолучевая терапия не проводилась.

Оценивали денситометрические показатели (МПК, Т- и Z-критерии) до начала терапии и сразу после завершения курсов ПХТ (в среднем через 1 год

после окончания терапии).

Нормальную массу тела имели 38 больных, дефицит массы тела – 2, избыточную массу тела – 20, ИМТ составил от 16,9 до 29,4 кг/м² (медиана – 24,07 кг/м²).

В соответствии с классификацией Ann Arbor в дополнении Costwolds 1989 г., преобладали пациенты с распространенными стадиями заболевания (III-IV) – 13 (22 %) и 23 (38 %) соответственно, II стадия диагностирована у 24 (40 %) больных ЛХ. Согласно гистологической классификации ЛХ, наиболее часто регистрировались нодулярный склероз 1 и 2 типа – у 25 (41,6 %) больных, смешанно-клеточный вариант – 30 (50 %), у 2 (3,4 %) пациентов выявлена редкая нозологическая форма – нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП), вариант, богатый лимфоцитами диагностирован у 3 (5 %) человек.

В-симптомы в дебюте заболевания отмечали 37 пациентов (61,6 %), лабораторная активность опухолевого процесса (b-симптомы) была диагностирована у 31 (51,6 %) обследуемого.

Большая опухолевая масса более 10 см (bulky disease) выявлена у 12 пациента (20 %). Экстранодальные поражения (ЭП) отмечены у 10 (16,6 %) больных.

До начала ПХТ у 4 (6,6 %) пациентов старше 50 лет отмечалось снижение денситометрических показателей до значений остеопении, трое из них имели IV стадию заболевания. У двух больных остеопения была диагностирована в поясничном отделе позвоночника, у 1 – в предплечье недоминантной руки, еще один обследуемый имел снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости. У остальных 56 (93,4 %) пациентов значения МПК, Т- и Z-критерия не выходили за пределы ожидаемых показателей для их возраста.

При оценке различий в изменении МПК у пациентов до начала лечения и после завершения терапии установлено статистически значимое снижение МПК в поясничном отделе позвоночника ($p = 0,04$). Не выявлено достоверных отличий МПК в проксимальном отделе бедра, шейке бедренной кости и предплечье

недоминантной руки между группами больных до и после противоопухолевой терапии (таблица 3.7).

Анализ денситометрических показателей в динамике показал, что после проведения ПХТ, снижение МПК до значений остеопении имели 8 (13,3%) пациентов из проспективной группы. У 3 пациентов диагностирован остеопороз в области поясничного отдела позвоночника, у двух больных определялось снижение МПК в предплечье недоминантной руки, 1 пациент – в проксимальном отделе бедра, двое обследуемых – в шейке бедра.

Таблица 3.7 – Изменение МПК в различных отделах скелета у пациентов с ЛХ до и после терапии

Отдел скелета	Группы больных		Достоверность различий, р
	Больные, с впервые выявленной ЛХ (n = 60)	Больные ЛХ, после проведенной ПХТ (n = 60)	
L1-L4	1,308 (1,24; 1,409)	1,244 (1,168; 1,336)	0,04
Проксимальный отдел бедра	1,095 (1,04; 1,19)	1,087 (1,022; 1,134)	0,056
Шейка бедра	1,047 (1,01; 1,15)	1,057 (0,964; 1,13)	0,132
Предплечье	0,747 (0,731; 0,834)	0,714 (0,688; 0,74)	0,317
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). L1-L4 – поясничный отдел позвоночника.			

У больных ЛХ с В-симптомами (ночная профузная потливость, снижение массы тела на 10 % за 6 месяцев, лихорадка выше 38°C) в дебюте заболевания, зарегистрировано более выраженное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (1,284 (1,242; 1,367) и 1,306 (1,265; 1,367) г/см², р = 0,02) и в шейке бедренной кости (1,017 (0,952; 1,152) и 1,114 (1,047; 1,246) г/см², р = 0,04) в сравнении с пациентами, у которых отсутствовали клинические проявления синдрома опухолевой интоксикации.

Проведен ROC-анализ клинико-гематологических факторов риска развития

остеопороза с расчетом ОШ, 95% ДИ у больных с впервые выявленной ЛХ. Наиболее значимые детерминанты снижения МПК представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Факторы риск развития остеопороза у больных с впервые выявленной ЛХ. Результаты ROC-анализа

Фактор	Отрезное значение	Se, %	Sp, %	ОШ, 95% ДИ, значение р	ОШ, 95% ДИ, значение р
Возраст, лет	≥ 52	87,5	94,2	$0,965 \pm 0,023$ (0,921 – 1,0), p = 0,00003	114 (10,4 – 1277), p < 0,001
ЛДГ, Ед/л	≥ 593	75,0	80,4	$0,882 \pm 0,046$ (0,791 – 0,973), p = 0,001	12,6 (2,21 – 72,0), p = 0,004
СОЭ, мм/ч	≥ 28	75,0	80,4	$0,822 \pm 0,064$ (0,697 – 0,948), p = 0,004	10,0 (1,78 – 51,2), p = 0,009
Лимфоциты, %	$\leq 21,5$	87,5	88,2	$0,827 \pm 0,106$ (0,620 – 1,0), p = 0,003	53,7 (5,59 – 515), p = 0,001
С-реактивный белок, мг/л	$\geq 7,95$	75,0	76,0	$0,733 \pm 0,109$ (0,520 – 0,945), p = 0,04	10,0 (1,78 – 56,1), p = 0,009
Лейкоциты крови, тыс/мкл	$\geq 8,90$	87,5	84,0	$0,861 \pm 0,066$ (0,732 – 0,990), p = 0,001	38,5 (4,15 – 356), p = 0,001
Концентрация гемоглобина крови, г/л	≤ 122	75,0	72,5	$0,751 \pm 0,114$ (0,528 – 0,974), p = 0,02	8,14 (1,47 – 45,2), p = 0,02

Анализ факторов риска развития остеопороза у больных ЛХ. В соответствии с рекомендациями к опроснику FRAX проведен анализ факторов риска развития остеопороза у больных ЛХ в возрасте от 40 до 65 лет. Показатели оценки риска основных низкоэнергетических переломов и переломов шейки

бедр, ожидаемо, различались между группами больных в зависимости от МПК, и были выше в группе пациентов с остеопорозом (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Десятилетняя вероятность перелома бедренной кости (%) и основных патологических переломов (%) по результатам расчета FRAX у больных ЛХ.

Показатель	Группы больных			Достоверность различий, p
	МПК в норме (Группа 1) (n = 12)	Остеопения (Группа 2) (n = 29)	Остеопороз (Группа 3) (n = 20)	
Основные низкоэнергетические переломы, %	2,7 (2,5; 3,2)	4,8 (3,4; 6,2)	6,0 (4,0; 7,1)	p ₁₋₂ = 0,059 p ₁₋₃ < 0,00001 p ₂₋₃ = 0,47
Переломы бедренной кости, %	0,1 (0; 0,2)	0,5 (0,2; 0,9)	0,6 (0,4; 1,2)	p ₁₋₂ < 0,0005 p ₁₋₃ < 0,0005 p ₂₋₃ = 0,16
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).				

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие отрицательных связей между МПК во всех областях скелета с возрастом больных ЛХ и длительностью заболевания (таблица 3.10). Денситометрические показатели в проксимальном отделе бедра и предплечье коррелировали с массой и площадью тела. Отмечена положительная взаимосвязь МПК в предплечье недоминантной руки с ростом, ИМТ со значениями МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра. Зависимости изменения МПК в различных областях скелета от количества вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических областей не установлено. Кумулятивная доза АЦП, СОД на зоны исходного поражения и количество проведенных курсов ПХТ показали отрицательные корреляции с параметрами МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке и проксимальном отделе бедренной кости.

Таблица 3.10 – Корреляции показателей МПК и FRAX с антропометрическими, клинико-гематологическими и анамнестическими данными у больных ЛХ

Параметр	МПК, L1-L4	МПК, шейка бедра	МПК, бедро	МПК, предпле- чье	FRAX общий	FRAX шейка бедра
Возраст, лет	-0,23 p = 0,003	-0,58 p < 0,00001	-0,25 p = 0,001	-0,21 p = 0,006	0,81 p < 0,0001	0,61 p < 0,0001
Длительность заболевания, лет	-0,26 p = 0,0007	-0,52 p = 0,00003	-0,30 p = 0,0001	-0,02 p = 0,79	0,30 p = 0,004	0,39 p = 0,0001
Длительность постменопаузы, лет	0,12 p = 0,46	0,09 p = 0,57	0,18 p = 0,27	0,04 p = 0,77	0,52 p = 0,0009	0,03 p = 0,84
Рост, см	0,02 p = 0,76	0,03 p = 0,69	0,1 p = 0,21	0,18 p = 0,02	-0,27 p = 0,009	0,04 p = 0,68
Вес, кг	0,15 p = 0,054	0,04 p = 0,56	0,21 p = 0,007	0,20 p = 0,01	-0,09 p = 0,37	-0,02 p = 0,79
ИМТ, кг/м ²	0,16 p = 0,03	0,02 p = 0,771	0,17 p = 0,03	0,11 p = 0,136	0,06 p = 0,57	-0,07 p = 0,50
Площадь тела, см ²	0,12 p = 0,122	0,04 p = 0,58	0,19 p = 0,01	0,23 p = 0,002	-0,17 p = 0,1	0,004 p = 0,98
Кол-во Вовлеченных л/у	-0,07 p = 0,32	-0,09 p = 0,25	-0,01 p = 0,81	-0,06 p = 0,44	0,09 p = 0,371	0,09 p = 0,376
Кол-во курсов ПХТ	-0,59 p < 0,00001	-0,41 p = 0,00008	-0,55 p < 0,00001	-0,14 p = 0,07	0,29 p = 0,006	0,32 p = 0,002
СОД, Гр	-0,15 p = 0,04	-0,17 p = 0,03	-0,16 p = 0,04	-0,08 p = 0,29	-0,02 p = 0,84	0,12 p = 0,24
Суммарная доза ГКС, мг	-0,20 p = 0,01	-0,08 p = 0,28	-0,11 p = 0,167	0,05 p = 0,48	-0,12 p = 0,25	0,08 p = 0,46
Суммарная доза АЦП, мг	-0,48 p = 0,0003	-0,46 p = 0,0007	-0,40 p = 0,0004	-0,11 p = 0,141	0,34 p = 0,01	0,28 p = 0,008

Десятилетний риск основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра (согласно FRAX) увеличивался с возрастом, длительностью заболевания и постменопаузы, количеством проведенных курсов ПХТ, большей суммарной дозой АЦП.

Анализ распространенности переломов и факторов их риска. Среди больных ЛХ из основной группы проведен анализ факторов риска развития низкоэнергетических переломов. О переломах шейки бедра у родителей сообщили 4 (2,5 %) больных ЛХ: из них 3 (8,3 %) человека из группы остеопороза и 1 (3,4 %) – из группы остеопении. О курении сообщили 11 (6,8 %) человек – 9 мужчин и 2 женщины. Три пациента имели нормальную МПК, 4 обследуемых – снижение МПК до значений остеопении и 4 больных ЛХ – остеопороз. При проверке достоверности различий частоты снижения МПК в группах больных с фактором риска и без него, установлено, что снижение денситометрических показателей чаще регистрировалось у курящих пациентов в сравнении с больными без данного фактора риска ($\chi^2 = 5,04$, $p = 0,025$).

У 18 (11,3 %) больных ЛХ имелись указания на наличие переломов в анамнезе, из них у 10 (6,3 %) переломы являлись низкоэнергетическими. Распространенной локализацией низкоэнергетических переломов была лучевая кость (у 5 больных), у 3 пациентов отмечались переломы позвоночника: патологический перелом с расколом L1 позвонка, компрессионный перелом L2 позвонка и компрессионный перелом Th9. Два пациента имели низкоэнергетический перелом проксимального отдела бедра и консолидированный перелом XI ребра слева. У одного мужчины с нормальными значениями МПК и у одного пациента с остеопорозом проведено эндопротезирование тазобедренного сустава. Два перелома и более (большеберцовой и малоберцовой костей) отмечено у одного больного с остеопенией, у одной женщины 27 лет с нормальной МПК (лучевая и большеберцовая кости) и у одной пациентки 62 лет с остеопорозом (низкоэнергетический перелом лучевой кости и закрытый оскольчатый подголовчатый перелом IV, V плюсневых костей, подголовчатый перелом III

плюсневой кости).

Обследуемые, имеющие остеопоротические переломы в анамнезе, в целом были старше больных без переломов (60 (53; 62) и 40,5 (34; 52) лет соответственно, $p = 0,001$). Низкоэнергетические переломы встречались чаще у больных старше 50 лет (ОШ 4,76; ДИ 1,67–13,5; $p = 0,003$). Для пациентов старше 50 лет и женщин в постменопаузе, имеющих величину Т-критерия менее -2 SD, возрастал риск развития низкоэнергетических переломов (ОШ = 9,14; ДИ 1,05–79,2; $p = 0,04$).

Учитывая неравномерное распределение пациентов по группам, нам не удалось выявить достоверных различий по длительности диспансерного наблюдения, ИМТ, количеству курсов ПХТ, суммарной дозе ГКС и АЦП.

Влияние изменений композитного состава тела на снижение минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина. Исследование КСТ выполнено 60-ти больным ЛХ из основной группы. Среди них 26 мужчин и 34 женщины (включая 10 женщин в постменопаузе). Оценка КСТ осуществлялась у пациентов в возрасте от 21 до 65 лет (медиана 38 лет). Дефицит массы тела имели 3 больных ЛХ, нормальную массу тела – 23, избыточную массу тела – 28, ожирение 1 степени – 6. Значения ИМТ варьировали от 18,0 до 33,6 кг/м² (медиана – 25,45 кг/м²). Группу сравнения составили 20 условно здоровых человек в возрасте от 22 до 65 лет (медиана – 40 лет), в том числе 13 (65 %) женщин и 7 (35 %) мужчин.

Все пациенты обследованные на данном этапе получили первую линию ПХТ по протоколам BEACOPP-21, BEACOPP-14, BEACOPP esc. или ABVD. Пяти больным ЛХ (8,3 %) проводили терапию второй линии согласно протоколу DHAP. Больше половины пациентов, включенных в исследование, получили лучевую терапию ($n = 33$, 55 %).

У пациентов с ЛХ, в отличие от группы контроля, ИМТ (25,45 (22,8; 27,95) и 27,55 (23,25; 34,9) кг/м², $p = 0,003$), общая масса жировой ткани (25,3 (19,6; 31,2) и 30,5 (26,5; 37,1) кг, $p = 0,008$), жировая масса на туловище (14,2 (9,4; 17,7) и 15,9 (13,7; 21,4) кг, $p = 0,01$), в центральной области живота (2,3 (1,3; 2,9) и 2,9

(2,4; 3,9) кг, $p = 0,005$) и на бедрах (4,5 (3,1; 5,6) и 4,8 (4,4; 6,5) кг, $p = 0,02$) были статистически значимо ниже.

Исследование КСТ у больных ЛХ в зависимости от пола показало, что общая масса жировой ткани (28 (19,9; 35,9) и 24 (17,6; 28,4) кг, $p = 0,04$), масса жира на бедрах (5,08 (4,5; 6,4) и 3,4 (3,1; 4,3) кг, $p = 0,000012$) у женщин были статистически значимо выше, чем у мужчин. Содержание безжировой массы (56,8 (53,2; 61,9) и 40,3 (36,9; 43,4) кг, $p < 0,000005$) и соотношение массы жира в центральной области живота и на бедрах (1,2 (1,09; 1,3) и 0,97 (0,79; 1,04), $p < 0,000005$), наоборот, преобладали среди лиц мужского пола. Не отмечено различий по содержанию массы жира в зависимости от стадии заболевания, наличия большой опухолевой массы и вовлечения экстранодальных органов в опухолевый процесс.

У больных ЛХ, получавших комбинированную химиолучевую терапию, по сравнению с пациентами, которым проводилась только химиотерапия, отмечалась большая общая масса жировой ткани (28 (21,8; 34,5) кг и 23,6 (12,4; 28,0) кг, $p = 0,005$), масса жировой ткани на туловище (16,1 (11,6; 18,5) кг и 11,9 (6,1; 16,4) кг, $p = 0,02$), масса жира на бедрах (4,7 (4,3; 6,3) кг и 3,5 (2,4; 4,7) кг, $p = 0,003$).

Выявлена положительная корреляция между массой жира на бедрах и длительностью ЛХ ($r = 0,26$, $p = 0,04$) и отрицательная взаимосвязь с уровнем гемоглобина ($r = -0,27$, $p = 0,03$). Содержание безжировой массы имело положительную взаимосвязь с уровнем гемоглобина ($r = 0,4$, $p = 0,0002$) и отрицательную связь с длительностью заболевания ($r = -0,31$, $p = 0,01$).

Не было выявлено взаимосвязей между параметрами КСТ и количеством курсов ПХТ. Отмечалась положительная связь между общей массой жировой ткани ($r = 0,56$, $p = 0,000003$), массой жировой ткани на туловище ($r = 0,59$, $p = 0,000001$), в центральной области живота ($r = 0,56$, $p = 0,000003$) и на бедрах ($r = 0,36$, $p = 0,004$) и концентрацией общего холестерина.

На основании денситометрических показателей снижение МПК зафиксировано среди 24 (40 %) пациентов обследуемой группы, при этом остеопения диагностирована среди 8 (13,3 %), а остеопороз – у 16 (26,7 %).

Показатели МПК в области шейки бедра и предплечья недоминантной руки при ЛХ не отличались от группы сравнения, но были статистически значимо ниже в проксимальном отделе бедра (1,05 (0,98; 1,1) и 1,09 (1,05; 1,2) г/см², $p = 0,018$) и в поясничном отделе позвоночника (1,17 (1,04; 1,26) и 1,24 (1,21; 1,32) г/см², $p = 0,012$).

Пациенты с нормальной МПК имели более высокие показатели общей массы жировой ткани и жира на туловище, чем пациенты с остеопорозом и остеопенией (таблица 3.11). Вместе с тем, в группе остеопороза отмечали снижение содержания жировой ткани в центральной области живота, объема безжировых тканей, а также соотношения массы жира в центральной области живота и на бедрах.

Выявлена положительная связь между МПК поясничного отдела позвоночника и массой жировой ткани на туловище ($r = 0,26$, $p = 0,03$) и в центральной области живота ($r = 0,33$, $p = 0,009$). Содержание безжировой массы положительно коррелировало с МПК в проксимальных отделах бедра ($r = 0,37$, $p = 0,003$), поясничном отделе позвоночника ($r = 0,41$, $p = 0,0008$) и предплечье недоминантной руки ($r = 0,28$, $p = 0,02$). Масса жира на бедрах, соотношение массы абдоминального и гиноидного жира не показали какой-либо взаимосвязи с МПК.

Таблица 3.11 – Параметры КСТ у больных ЛХ с различной МПК

Показатель	Группы больных			Достоверность различий, p
	МПК в норме (Группа 1) ($n = 24$)	Остеопения (Группа 2) ($n = 8$)	Остеопороз (Группа 3) ($n = 16$)	
Масса жировой ткани, кг	28,0 (22,7; 31,8)	24,6 (16,6; 28,2)	15,8 (10,7; 30,1)	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,5$
Жировая ткань на туловище, кг	15,9 (11,6; 17,8)	13,1 (8,8; 15,9)	8,01 (4,6; 16,4)	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,4$

Показатель	Группы больных			Достоверность различий, р
	МПК в норме (Группа 1) (n = 24)	Остеопения (Группа 2) (n = 8)	Остеопороз (Группа 3) (n = 16)	
Жировая ткань в центральной области живота, кг	2,7 (1,8; 3,2)	1,9 (0,7; 2,7)	1,2 (0,6; 2,4)	p ₁₋₂ = 0,02 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,7
Жировая ткань на бедрах, кг	4,7 (3,6; 5,8)	4,5 (2,4; 4,7)	3,3 (2,4; 5,7)	p ₁₋₂ = 0,1 p ₁₋₃ = 0,1 p ₂₋₃ = 0,9
Соотношение жировой ткани в центральной области живота и на бедрах	1,09 (0,98; 1,23)	1,01 (0,9; 1,1)	0,94 (0,67; 1,04)	p ₁₋₂ = 0,3 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,1
Безжировая масса, кг	47,3 (40,4; 60,3)	40,4 (37,8; 54,4)	41,7 (34,5; 44,6)	p ₁₋₂ = 0,1 p ₁₋₃ = 0,006 p ₂₋₃ = 0,9
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).				

Выявлена положительная связь между МПК поясничного отдела позвоночника и массой жировой ткани на туловище ($r = 0,26$, $p = 0,03$) и в центральной области живота ($r = 0,33$, $p = 0,009$). Содержание безжировой массы положительно коррелировало с МПК в проксимальных отделах бедра ($r = 0,37$, $p = 0,003$), поясничном отделе позвоночника ($r = 0,41$, $p = 0,0008$) и предплечье недоминантной руки ($r = 0,28$, $p = 0,02$). Масса жира на бедрах, соотношение массы абдоминального и гиноидного жира не показали какой-либо взаимосвязи с МПК.

Резюме. Проведенное исследование показало высокую распространенность снижения МПК (40,6 %) у больных ЛХ в отдаленном периоде после проведенной химиолучевой терапии. Остеопения выявлена у 18,1 % обследованных, остеопороз диагностирован у 22,5 % больных. Формирование остеопороза у больных ЛХ после химиолучевой терапии ассоциировано с кумулятивной дозой АЦП, суммарной дозой ГКС, количеством проведенных курсов ПХТ, лучевой

терапией.

Показана значительная распространенность остеопоротических переломов в группе больных ЛХ (6,25%) с преобладанием переломов лучевой кости и позвоночника. Факторами риска низкоэнергетических переломов являются возраст старше 50 лет и величина Т-критерия менее -2 SD.

Установлено, что у пациентов с ЛХ, находящихся в клинικο-гематологической ремиссии происходят однонаправленные изменения КСТ в виде снижения ИМТ, содержания общей жировой ткани, жировой массы на туловище, в центральной части живота и бедрах. Вместе с тем снижение МПК диагностируется преимущественно в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника. Выявленные положительные корреляции между МПК различных отделов скелета и изменениями КСТ могут указывать на протективную роль более высокой массы тела, включая жировую и мышечную ткань, в развитии остеопороза.

3.2 Взаимосвязь маркеров ремоделирования костной ткани с минеральной плотностью костной ткани у больных лимфомой Ходжкина

На данном этапе исследования у 60 пациентов с ЛХ, отобранных по результатам DXA, забрана кровь для определения в сыворотке маркера костеобразования остеокальцина. В качестве биологического материала для расчета мочевой экскреции маркера костной резорбции СТХ-I использовали мочу. Целью данного этапа исследование было выявление связи между значениями МПК в различных областях скелета и маркерами костного ремоделирования. Возраст обследованных варьировал от 21 до 65 лет (медиана 51,5 лет). Контрольную группу составили 20 условно здоровых человек, от 19 до 55 лет, с нормальной МПК.

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) и 14,3 (11,5; 15,8) нг/мл, $p = 0,000012$), со снижением МПК до значений остеопении (21,4 (18,9; 23,5) и 9,4 (8,55; 12,25) нг/мл, $p < 0,00001$) и остеопороза (21,4 (18,9; 23,5) и 9,3 (8,35; 12,6) 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) и 0,99 (0,67; 1,11) нг/г креатинина, $p=0,0004$).

При оценке влияния клинико-гематологических, общепопуляционных и анамнестических факторов (таблица 3.12) на изменения концентрации маркеров костного ремоделирования установлено, что количество проведенных курсов ПХТ имело отрицательную взаимосвязь с уровнем остеокальцина и положительную – с СТХ-I; суммарная доза АЦП отрицательно коррелировала с концентрацией остеокальцина и положительно – с экскрецией СТХ-I. Остеокальцин показал обратную связь с длительностью заболевания. Не выявлено корреляций между маркерами костного ремоделирования и возрастом пациентов, ИМТ, количеством вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлов,

СОД, кумулятивной дозой ГКС.

Таблица 3.12 – Корреляции между уровнем маркеров ремоделирования костной ткани, клинико-гематологическими, общепопуляционными и анамнестическими данными у больных ЛХ

Показатель	Остеокальцин, нг/мл	СТХ-I, нг/г креатинина
Возраст, лет	-0,19 p = 0,14	0,11 p = 0,39
Длительность наблюдения, лет	-0,38 p = 0,002	0,18 p = 0,15
ИМТ, кг/м ²	0,08 p = 0,52	-0,12 p = 0,35
Кол-во вовлеченных л/у	0,15 p = 0,25	-0,08 p = 0,53
Кол-во курсов ПХТ	-0,31 p = 0,01	0,36 p = 0,003
СОД, Гр	-0,08 p = 0,49	-0,10 p = 0,41
Суммарная доза ГКС, мг	-0,08 p = 0,60	0,24 p = 0,12
Суммарная доза АЦП, мг	-0,33 p = 0,008	0,27 p = 0,03
Примечание: Приведены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.		

Концентрация остеокальцина показала положительные корреляции с МПК в позвоночнике, проксимальном отделе бедра, а также с Z-критерием для всех областей скелета. Экскреция СТХ-I продемонстрировала отрицательную связь с МПК поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра и предплечья недоминантной руки, с T-критерием для проксимального отдела бедренной кости и предплечья, с Z-критерием для поясничного отдела

позвоночника. Маркеры костного ремоделирования не показали достоверных корреляций с индексами FRAX, однако отмечается тенденция ($p=0,07$) к появлению положительной взаимосвязи между экскрецией СТХ-I с риском развития переломов шейки бедра (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Взаимосвязь между уровнем маркеров костного ремоделирования и МПК в различных отделах скелета у больных ЛХ

Показатель	Остеокальцин, нг/мл	СТХ-I, нг/г креатинина
МПК, г/см ²		
L1-L4	0,27 $p = 0,03$	-0,28 $p = 0,02$
Проксимальный отдел бедра	0,26 $p = 0,04$	-0,27 $p = 0,04$
Шейка бедра	0,17 $p = 0,20$	-0,24 $p = 0,06$
Предплечье	0,25 $p = 0,052$	-0,32 $p = 0,01$
Т-критерий, SD (у больных ЛХ старше 50 лет)		
L1-L4	0,04 $p = 0,22$	-0,14 $p = 0,40$
Проксимальный отдел бедра	0,1 $p = 0,57$	-0,27 $p = 0,04$
Шейка бедра	0,09 $p = 0,53$	-0,22 $p = 0,20$
Предплечье	0,31 $p = 0,07$	-0,48 $p = 0,004$
Z-критерий, SD (у пациентов с ЛХ моложе 50 лет)		
L1-L4	0,45 $p = 0,01$	-0,54 $p = 0,003$

Показатель	Остеокальцин, нг/мл	СТХ-I, нг/г креатинина
Проксимальный отдел бедр	0,43 p = 0,03	-0,32 p = 0,12
Шейка бедра	0,42 p = 0,03	-0,17 p = 0,42
Предплечье	0,40 p = 0,04	-0,36 p = 0,06
Риск переломов согласно опроснику FRAX		
Основные низкоэнергетические переломы, %	-0,15 p = 0,36	0,25 p = 0,12
Переломы бедренной кости, %	-0,01 p = 0,92	0,29 p = 0,07
Примечание: Приведены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена; L1-L4 – поясничный отдел позвоночника.		

Проведен ROC-анализ влияния концентрации маркеров костного ремоделирования на риск формирования остеопороза у больных ЛХ. Значения отрезных точек для обоих маркеров представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Изменения концентрации маркеров костного ремоделирования, ассоциированные со снижением МПК. Результаты ROC-анализа

Фактор	Отрезное значение	Se, %	Sp, %	Площадь под кривой ROC $\pm$ SE (95% ДИ), значение p	ОШ, 95% ДИ, значение p
Концентрация СТХ-I, нг/г креатинина	$\geq 13,0$	65,0	65,0	$0,694 \pm 0,075$ (0,548 – 0,841), p = 0,02	3,45 (1,12 – 10,6), p = 0,03
Концентрация остеокальцина, нг/мл	$\leq 9,65$	65,0	57,5	$0,707 \pm 0,704$ (0,561 – 0,853), p = 0,009	5,36 (1,64 – 17,5), p = 0,005

Резюме. У больных ЛХ после проведения химиолучевой терапии определяется снижение концентрации в сыворотке крови маркера костеобразования остеокальцина, а также увеличение мочевой экскреции маркера костной резорбции СТХ-I. Это свидетельствует о том, что развитие остеопороза у больных ЛХ связано как с активацией костной резорбции, так и с неэффективным костеобразованием. Изучение маркеров костного метаболизма у больных ЛХ может быть использовано для оценки преимущественного механизма развития остеопороза и индивидуального подбора терапии.

3.3 Эндокринные нарушения, ассоциированные с формированием остеопороза у больных лимфомой Ходжкина

У 160 пациентов с ЛХ взята кровь для определения в сыворотке спектра гормонов: ТТГ, Т₄_{св}, Т₃, ПТГ, ЛГ, ФСГ. У мужчин из основной группы, кроме того, измеряли концентрации свободного тестостерона, ДГЭА-С и ГСПГ, у женщин – уровень прогестерона. Оценку показателей гормонов до противоопухолевого лечения не проводили.

Целью данного этапа исследования было установление взаимосвязи между МПК и изменением уровня гормонов щитовидной железы (ЩЖ), паращитовидных желез и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у больных ЛХ после химиолучевой терапии.

Исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. При исследовании уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы выявлено увеличение ТТГ и снижение Т₄_{св} у больных ЛХ в сравнении с обследуемыми из группы контроля. Средняя концентрация ТТГ у больных ЛХ составила 2,25 (1,1; 6,4) мМЕ/л. У больных ЛХ, получивших комбинированную химиолучевую терапию, уровень ТТГ был достоверно выше, а значения Т₃ - ниже, чем у пациентов, которым назначались только курсы ПХТ (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Концентрации ТТГ и гормонов ЩЖ в сыворотке крови больных ЛХ в зависимости от метода лечения

Гормоны	Группы больных			Достоверность различий, р
	Химиолучевая терапия, Группа 1 (n = 95)	Химиотерапия, Группа 2 (n = 65)	Контрольная группа, Группа 3 (n = 40)	
ТТГ, мМЕ/л	2,1 (1,1; 4,05)	1,35 (0,9; 2,1)	1,05 (0,8; 1,55)	p ₁₋₂ = 0,006 p ₁₋₃ = 0,0003 p ₂₋₃ = 0,007

Гормоны	Группы больных			Достоверность различий, p
	Химиолучевая терапия, Группа 1 (n = 95)	Химиотерапия, Группа 2 (n = 65)	Контрольная группа, Группа 3 (n = 40)	
T ₄ _{св} , пмоль/л	11,3 (10,4; 13,5)	11,8 (10,7; 13,7)	12,9 (11,4; 15,4)	p ₁₋₂ = 0,39 p ₁₋₃ = 0,007 p ₂₋₃ = 0,01
T ₃ , нмоль/л	1,4 (1,3; 1,8)	1,6 (1,3; 1,8)	1,7 (1,4; 2,2)	p ₁₋₂ = 0,03 p ₁₋₃ = 0,08 p ₂₋₃ = 0,17
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).				

Функциональные изменения щитовидной железы выявлены у 40 (25 %) пациентов. Увеличение концентрации ТТГ и снижение уровня T₄_{св} и/или T₃ диагностировано среди 12 больных, изолированное повышение ТТГ без изменения концентрации периферических гормонов – у 18. Данные нарушения выявили у 24 женщин и 6 мужчин. У десяти пациентов, 9 женщин и 1 мужчины, определено снижение уровня периферических гормонов щитовидной железы при нормальном или сниженном уровне ТТГ (рисунок 3.3).

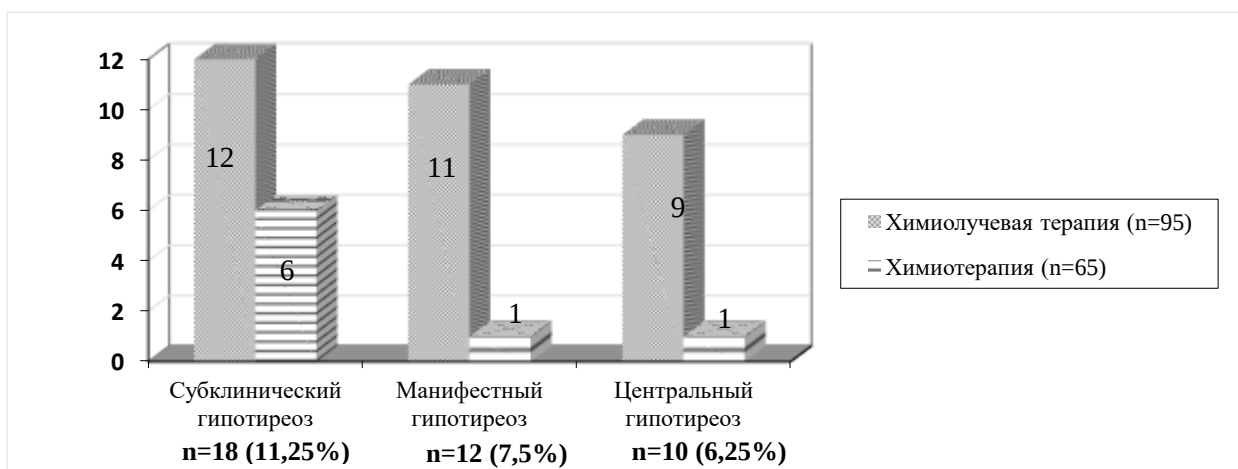


Рисунок 3.3 – Функциональные изменения щитовидной железы у больных ЛХ

У половины больных ЛХ субклинический гипотиреоз диагностирован в течение первых пяти лет после завершения комбинированной терапии. Клинические проявления манифестного гипотиреоза ($n = 12$) были отмечены у больных ЛХ, которые находились на диспансерном наблюдении от 2 до 30 лет (медиана – 4 года) (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Клинические симптомы, вероятно ассоциированные с манифестным гипотиреозом, у больных ЛХ

Клинические и лабораторные признаки	Количество пациентов	
	Абс.	%
Отеки	6	50
Диспепсические расстройства (запоры, метеоризм и др.)	5	41,6
Дислипидемия	10	83,3
Нормохромная нормоцитарная анемия	4	33,3
Олигоопсоменорея	4	33,3
Примечание: Относительные данные представлены от общего числа больных с манифестным гипотиреозом.		

У трех больных с нарушениями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при дальнейшем обследовании диагностирован диффузно-узловой нетоксический зоб, у одного пациента выявлен аутоиммунный тиреоидит.

При оценке влияния пола на риск развития дисфункции ЩЖ не было выявлено статистически значимых результатов. У пациентов старше 45 лет возрастал риск развития гипотиреоза в сравнении с группой пациентов до 45 лет ($\chi^2 = 4,625$, $p = 0,032$).

Отмечено влияние химиолучевой терапии на риск развития патологии ЩЖ. Так, среди пациентов, находящихся в ремиссии после комбинированной терапии, нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы встречалось достоверно чаще, чем у больных, получавших только ПХТ (32 и 8 человек соответственно, 33,7 и 12,3 %, $\chi^2 = 9,4$, $p = 0,002$) (рисунок 3.4, а). Среди 95 больных с облучением шейно-надключичных областей в анамнезе

распространенность повышения ТТГ зависела от дозы радиации: 22 (26,1 %) при СОД 30 Гр, 8 (72,7 %) при СОД 36 Гр ($\chi^2 = 9,75$, $p = 0,002$) (рисунок 3.4, б).

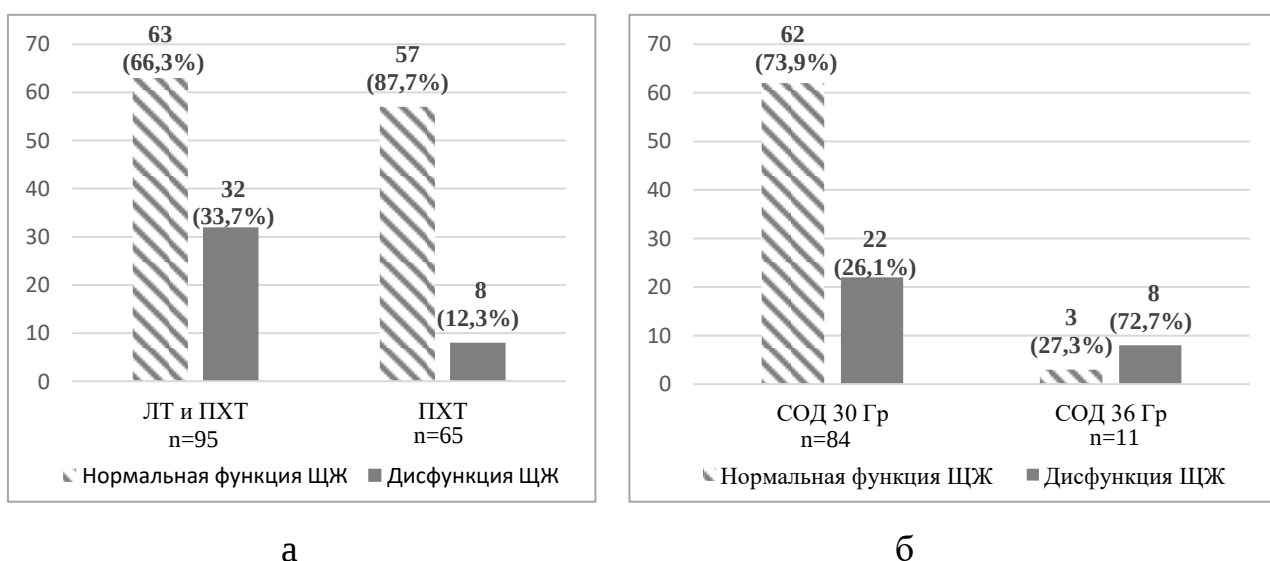


Рисунок 3.4 – Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в зависимости от варианта лечения и СОД

При исследовании уровня гормонов ЩЖ и ТТГ в зависимости от варианта протокола первой линии терапии установлено более выраженное увеличение ТТГ у больных, получавших обе схемы ПХТ – АВВД и ВЕАСОРР ($p=0,03$). У пациентов, которым проводилось лечение только по протоколу ВЕАСОРР, отмечали более высокую концентрацию ТТГ в сравнении с обследуемыми, у которых использовалась схема АВВД в качестве терапии первой линии ($p = 0,008$). Достоверных отличий между группами по уровню гормонов Т4_{св} и Т3 не выявлено.

Установлены положительные взаимосвязи между концентрацией ТТГ и длительностью диспансерного наблюдения, количеством проведенных курсов ПХТ, суммарной дозой алкилирующих цитостатических агентов. Прослеживалась очень слабая отрицательная корреляция между уровнем Т4_{св} и ИМТ. Не выявлено значимых взаимосвязей между гормонами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и длительностью постменопаузы, суммарной дозой ГКС. Трийодтиронин

не продемонстрировал значимых корреляций ни с одним из представленных параметров (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Корреляции концентраций ТТГ и гормонов ЩЖ с антропометрическими, клинико-гематологическими и анамнестическими данными у больных ЛХ

Параметр	ТТГ, мМЕ/л	Т ₄ св, пмоль/л	Т ₃ , нмоль/л
Возраст, лет	0,15 p = 0,052	−0,02 p = 0,77	−0,07 p = 0,32
Длительность заболевания, лет	0,28 p = 0,0002	0,02 p = 0,73	−0,08 p = 0,29
Длительность постменопаузы, лет	0,17 p = 0,30	−0,23 p = 0,17	−0,05 p = 0,73
ИМТ, кг/м ²	0,03 p = 0,63	−0,18 p = 0,01	0,05 p = 0,52
Кол-во курсов ПХТ	0,23 p = 0,002	0,01 p = 0,87	−0,11 p = 0,15
Суммарная доза ГКС, мг	0,08 p = 0,40	0,04 p = 0,67	0,002 p = 0,98
Суммарная доза АЦП, мг	0,33 p = 0,00001	−0,02 p = 0,75	−0,03 p = 0,64

Оценка функции паращитовидных желез и состояния фосфорно-кальциевого обмена. Медиана ПТГ у обследуемых пациентов оказалась достоверно выше, чем в группе контроля: 67,8 (38,6; 102,8) пг/мл и 47,1 (33,5; 55,7) пг/мл соответственно, $p < 0,001$ (таблица 3.18).

Уровень ПТГ в сыворотке крови у 25 (15,6%) больных ЛХ был повышен. Лабораторные значения кальция и фосфора у большинства обследуемых ($n = 21$) были в норме. Средний уровень общего кальция составил 2,43 (2,38; 2,52) ммоль/л, фосфора – 1,26 (0,98; 1,4) ммоль/л. Незначительное повышение

сывороточного кальция в диапазоне от 2,62–2,64 ммоль/л отмечено среди четырех больных, уровень фосфора у этих больных был от 0,78 до 0,82 ммоль/л.

У двух больных с высоким уровнем ПТГ диагностирован хронический калькулезный холецистит, у одного – мочекаменная болезнь. Среди пациентов с нормальным и повышенным уровнем ПТГ уровень креатинина и СКФ не различались.

Таблица 3.18 – Показатели ПТГ и фосфорно-кальциевого обмена у больных ЛХ в зависимости от варианта терапии

Параметр	ПХТ и ЛТ в анамнезе (n = 95), p ₁	ПХТ в анамнезе (n = 65), p ₂	Контрольная группа (n = 40), p ₃	Достоверность различий, p
Концентрация ПТГ, пмоль/л	91,7 (48; 101)	82 (44,5; 101)	47,1 (33,5; 55,7)	p ₁₋₂ = 0,68 p ₁₋₃ = 0,000001 p ₂₋₃ = 0,00001
Уровень общего кальция, ммоль/л	2,45 (2,38; 2,61)	2,41 (2,38; 2,5)	2,39 (2,26; 2,48)	p ₁₋₂ = 0,35 p ₁₋₃ = 0,07 p ₂₋₃ = 0,25
Уровень фосфора, ммоль/л	1,25 (0,82; 1,4)	1,28 (1; 1,4)	1,22 (1; 1,4)	p ₁₋₂ = 0,27 p ₁₋₃ = 0,34 p ₂₋₃ = 0,87
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).				

У трех больных диагностировано снижение уровня ПТГ, уровень кальция находился в диапазоне от 1,9 до 2,2 ммоль/л. Всем трем пациентам назначалась ПХТ по протоколу BEACOPP, двоим из них была назначена ЛТ в СОД 30 Гр на шейно-надключичную область.

При исследовании взаимосвязей выявлены слабые положительные корреляции между концентрацией ПТГ и возрастом больных ЛХ (r = 0,17, p = 0,02), количеством проведенных курсов ПХТ (r = 0,15, p = 0,04), суммарными дозами ГКС (r = 0,20, p = 0,03) и АЦП (r = 0,15, p = 0,04). Не выявлено значимых взаимосвязей между паратгормоном и длительностью диспансерного наблюдения

($r = 0,13$, $p = 0,09$), количеством пораженных лимфатических областей ($r = 0,08$, $p = 0,26$), ИМТ ($r = 0,01$, $p = 0,81$), СОД на область шейно-надключичных узлов и верхнего средостения ($r = 0,04$, $p = 0,56$).

Исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мужчин. Мужчины с ЛХ имели достоверно более низкие значения свободного тестостерона по сравнению с группой контроля: 7,7 (4,1; 12,9) и 11,7 (8,1; 15,3) нмоль/л соответственно ($p = 0,04$). Уровни гонадотропинов ЛГ и ФСГ у больных ЛХ, 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 ($p = 0,04$) (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Значения гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы мужчин, больных ЛХ и в группе контроля

Гормоны	Группы больных		Достоверность различий, p
	Мужчины, больные ЛХ ($n = 55$)	Контрольная группа ($n = 16$)	
ЛГ, мМЕ/мл	6,8 (5,5; 8,5)	4,2 (3,35; 5,9)	$p = 0,0004$
ФСГ, мМЕ/мл	5,3 (4,3; 8,8)	4,6 (3,6; 5,4)	$p = 0,04$
Свободный тестостерон, нмоль/л	7,7 (4,1; 12,9)	11,7 (8,1; 15,3)	$p = 0,04$
ГСПГ, нмоль/л	40,8 (28,1; 68,4)	28,6 (17,4; 52,1)	$p = 0,1$
ДГЭА-С, мкг/мл	1,38 (0,9; 1,9)	1,92 (1,76; 2,35)	$p = 0,0009$
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).			

Снижение концентрации свободного тестостерона выявлено у 16 из 55 мужчин с ЛХ (29%). У большинства этих пациентов гипогонадизм был нормогонадотропным; повышение ЛГ диагностировано только у одного пациента, повышение ФСГ – у пяти. Все больные с гипергонадотропным гипогонадизмом получили ПХТ по протоколам BEACOPP в усиленных дозах, трем пациентам

проведена II линия ПХТ по протоколу DНАР.

Медиана концентрации ДГЭА-С у обследуемых мужчин с ЛХ была ниже, чем в контрольной группе: 1,38 (0,9; 1,9) и 1,92 (1,76; 2,35) мкг/мл соответственно ($p = 0,0009$). Снижение концентрации ДГЭА-С определено у пяти мужчин (9 %); все эти пациенты имели изолированное (без повышения уровня гонадотропинов) снижение концентрации свободного тестостерона. Все мужчины с дефицитом ДГЭА-С получали противоопухолевую терапию по протоколам, содержащим алкилирующие агенты: BEACOPP-standard, BEACOPP-14, BEACOPP esc. У 13 (23,6 %) мужчин была повышена концентрация ГСПГ, среди них у 10 отмечалось снижение уровня свободного тестостерона, у одного – в сочетании с повышением ЛГ. У пяти пациентов с повышением уровня ГСПГ диагностировано повышение трансаминаз в крови (медиана уровня АЛТ 48 (43; 55) Ед/л, АСТ – 46,5 (44; 49) Ед/л). Уровень свободного тестостерона у мужчин, больных ЛХ был достоверно ниже при применении более высоких доз АЦП ($p = 0,03$) (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Изменение уровня свободного тестостерона у больных ЛХ в зависимости от суммарной дозы алкилирующих цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов

Препарат	Группы больных		Достоверность различий, p
	Мужчины, больные ЛХ, со снижением уровня св. тестостерона ($n = 16$)	Мужчины, больные ЛХ, с нормальным уровнем св. тестостерона ($n = 55$)	
Циклофосфамид, мг	7507 (6012; 7858)	7215 (4914; 7956)	0,85
Дакарбазин, мг	6000 (5760; 6360)	5820 (2460; 7500)	0,28
Суммарная доза АЦП, мг	8647 (7215; 10548)	7500 (5820; 8034)	0,03
Суммарная доза ГКС, мг	6726 (5547; 7082)	6048 (4453; 6828)	0,48
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).			

Выявлена положительная связь концентрации ГСПГ с суммарной дозой Дакарбазина ($r = 0,55$, $p = 0,009$), ЛГ с общей кумулятивной дозой АЦП ($r = 0,30$,

$p = 0,02$).

Исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у женщин.
Исследование у женщин проводилось на различных этапах менструального цикла, поэтому отдельно проводилось сравнение гормонов репродуктивной системы в фолликулиновую, лютеиновую, овуляторную фазы менструального цикла, а также в постменопаузе. Значения гонадотропинов у женщин с ЛХ представлены в широком диапазоне: ФСГ от 0,3 до 107 мМЕ/мл, ЛГ от 0,3 до 60,2 мМЕ/мл. Диапазон концентрации прогестерона был от 0,4 до 24,9 нмоль/л. Средние значения гонадотропных гормонов и прогестерона у женщин, больных ЛХ в зависимости от фазы менструального цикла представлены в таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Концентрация гонадотропных гормонов и прогестерона у женщин, больных ЛХ в зависимости от фазы менструального цикла

Гормоны	Женщины с ЛХ (n = 105)			
	Фолликулиновая фаза (n = 32)	Лютеиновая фаза (n = 18)	Овуляторная фаза (n = 19)	Постменопауза (n = 36)
Концентрация ЛГ, мМЕ/мл	8,85 (6,5; 10,7)	4,8 (3,4; 7,0)	27,6 (21,1; 40)	14,3 (6,6; 26,9)
Концентрация ФСГ, мМЕ/мл	5,15 (4,4; 6,6)	4,0 (3,2; 4,5)	55,2 (34; 82)	7,9 (4,4; 45,7)
Концентрация прогестерона, нмоль/л	1,95 (0,98; 2,63)	14,3 (13,1; 22,4)	1,38 (0,4; 5,3)	0,64 (0,57; 1,77)
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).				

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 (3,84 (2,5; 4,58) и 12,8 (10,4; 19,1) нмоль/л, $p = 0,00007$); 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; 7,0) и 1,9 (1,3; 2,3) мМЕ/мл, $p = 0,01$) фазы; высокая концентрация ФСГ в лютеиновую фазу: 4,0 (3,2; 4,5) и 2,5 (1,6; 2,9)

мМЕ/мл, $p = 0,01$. У пациенток с ЛХ, находящихся в постменопаузе, значимых различий с контролем в уровнях ФСГ и ЛГ не зафиксировано. Сравнение гормонов в овуляторную фазу между группами не проводилось в связи с недостаточным для статистической достоверности количеством пациентов.

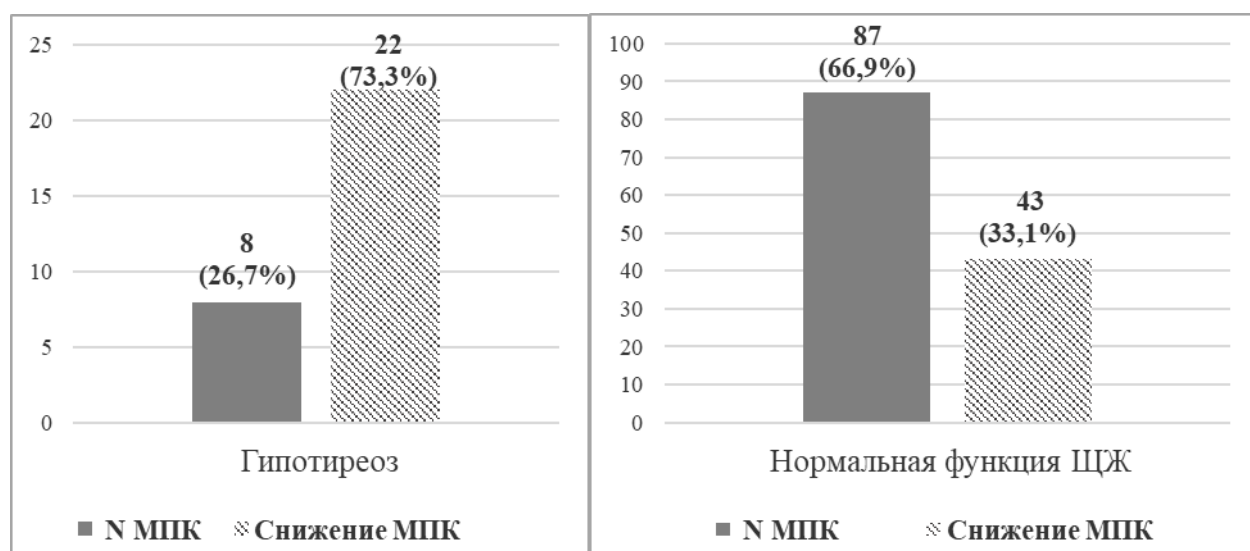
Нарушения менструального цикла выявлены у 17 (24,6%) из 69 женщин репродуктивного возраста. Из них у 9 женщин имела место гипергонадотропная аменорея, у 8 – олигоопсоменорея. У 10 женщин несмотря на повышенный уровень ЛГ менструальный цикл был сохранен. Гипергонадотропный гипогонадизм верифицирован у 15 (21,7 %) женщин репродуктивного возраста; четверем из них проводилась ЛТ на область пахово-подвздошных лимфатических узлов (СОД 36 Гр у двух, СОД 30 Гр у двух). Концентрации ФСГ и ЛГ отрицательно коррелировали с уровнем прогестерона: $r = -0,51$ и $r = -0,47$ соответственно, $p < 0,00005$. Уровень прогестерона в сыворотке крови отрицательно коррелировал с длительностью диспансерного наблюдения, концентрация ФСГ имела слабую отрицательную взаимосвязь с ИМТ женщин с ЛХ, и положительно коррелировала с СОД на зоны исходного поражения (таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Взаимосвязь гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у женщин с антропометрическими и клинико-гематологическими данными

Параметры	Гормоны		
	ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	Прогестерон, нмоль/л
Возраст, лет	0,0008 $p = 0,99$	-0,01 $p = 0,87$	-0,16 $p = 0,08$
Длительность заболевания, лет	0,03 $p = 0,71$	-0,02 $p = 0,82$	-0,21 $p = 0,02$
ИМТ, кг/м ²	-0,22 $p = 0,02$	-0,15 $p = 0,11$	0,007 $p = 0,94$
Кол-во вовлеченных л/у	0,02 $p = 0,8$	0,01 $p = 0,86$	0,002 $p = 0,98$

Параметры	Гормоны		
	ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	Прогестерон, нмоль/л
Кол-во курсов ПХТ	0,16 p = 0,09	0,15 p = 0,11	-0,15 p = 0,10
СОД, Гр	0,21 p = 0,02	0,13 p = 0,17	-0,12 p = 0,19
Суммарная доза ГКС, мг	0,07 p = 0,44	-0,007 p = 0,94	-0,11 p = 0,24
Суммарная доза АЦП, мг	0,04 p = 0,63	0,06 p = 0,52	-0,10 p = 0,26

Эндокринные предикторы формирования остеопороза и остеопении у больных ЛХ. При проведении DXA в группе больных с гипотиреозом снижение МПК регистрировалось достоверно чаще ($\chi^2 = 16,3$, $p < 0,001$), в 73,3 % случаев, в сравнении с группой пациентов с нормальной функцией ЩЖ, где изменения костного ремоделирования зафиксированы среди 33,1 % обследуемых (рисунок 3.5).



Примечание: N – нормальные значения, МПК – минеральная плотность костной ткани.

Рисунок 3.5 – Снижение МПК в зависимости от функции ЩЖ

В группе пациентов с остеопорозом отмечен более высокий уровень ТТГ по сравнению с группой с нормальной МПК (3,6 (1,2; 5,0) и 1,5 (0,9; 2,5) мМЕ/л, $p =$

0,001). Уровни свободного T_4 и T_3 достоверно не отличались между группами.

В ранговом корреляционном анализе уровень ТТГ отрицательно коррелировал с денситометрическими показателями в позвоночнике, проксимальном отделе бедра, шейке бедренной кости, предплечье. Свободный T_4 показал положительные взаимосвязи с МПК и Т-критерием поясничного отдела позвоночника, Т-критерием недоминантного предплечья. Выявлена слабая положительная взаимосвязь концентрации T_3 с величиной МПК проксимального отдела бедренной кости. У пациентов моложе 50 лет уровень ТТГ продемонстрировал положительные корреляции с Z-критерием проксимального отдела бедра. Десятилетний риск основных низкоэнергетических переломов и перелома шейки бедра возрастал с увеличением концентрации ТТГ в сыворотке крови (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Корреляции между уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и МПК в различных отделах скелета у больных ЛХ

Отдел скелета	ТТГ, мМЕ/л	$T_{4\text{св}}$, пмоль/л	T_3 , нмоль/л
МПК, г/см ²			
L1-L4	-0,33 p = 0,000013	0,19 p = 0,01	0,10 p = 0,20
Проксимальный отдел бедра	-0,33 p = 0,000019	0,12 p = 0,12	0,19 p = 0,01
Шейка бедра	-0,28 p = 0,0004	0,07 p = 0,34	0,14 p = 0,06
Предплечье	-0,19 p = 0,01	0,13 p = 0,09	0,08 p = 0,26
Т-критерий, SD (у больных ЛХ старше 50 лет)			
L1-L4	-0,39 p = 0,003	0,39 p = 0,003	0,13 p = 0,61
Проксимальный отдел бедра	-0,33 p = 0,01	0,14 p = 0,29	0,14 p = 0,31

Отдел скелета	ТТГ, мМЕ/л	Т4 _{св} , пмоль/л	Т3, нмоль/л
Шейка бедра	-0,26 p = 0,04	0,20 p = 0,13	-0,03 p = 0,79
Предплечье	-0,35 p = 0,008	0,28 p = 0,03	-0,07 p = 0,58
Z-критерий, SD (у пациентов с ЛХ моложе 50 лет)			
L1-L4	-0,14 p = 0,12	0,08 p = 0,38	0,13 p = 0,15
Проксимальный отдел бедра	-0,26 p = 0,007	0,07 p = 0,42	0,13 p = 0,18
Шейка бедра	-0,18 p = 0,06	-0,006 p = 0,94	0,11 p = 0,23
Предплечье	-0,08 p = 0,41	0,04 p = 0,68	0,13 p = 0,16
Риск переломов согласно опроснику FRAX			
Основные низкоэнергетические переломы, %	0,27 p = 0,009	-0,15 p = 0,16	-0,1 p = 0,35
Переломы бедренной кости, %	0,23 p = 0,02	-0,09 p = 0,38	-0,08 p = 0,44
Примечание: Приведены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена; L1-L4 – поясничный отдел позвоночника.			

У больных ЛХ, имеющих более высокий уровень паратгормона, 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. Установлена отрицательная взаимосвязь между концентрацией паратгормона в сыворотке крови и МПК в поясничном отделе скелета ($r = -0,21$,

$p = 0,005$).

Для выявления корреляции между уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и МПК в различных отделах скелета у мужчин, больных ЛХ, был проведен ранговый корреляционный анализ (таблица 3.24). Выявлена положительная взаимосвязь между уровнем свободного тестостерона и МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедренной кости, Т-критерием недоминантного предплечья. Концентрация ДГЭА-С в сыворотке крови положительно коррелировала с МПК и Т-критерием проксимального отдела бедра и шейки бедренной кости. Уровень ГСПГ отрицательно коррелировал с МПК поясничного отдела позвоночника. Концентрации ФСГ и ЛГ не показали выраженной связи с денситометрическими показателями.

Таблица 3.24 – Анализ связи между уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и МПК в различных отделах скелета у мужчин, больных ЛХ

Отдел скелета	Св. тестостерон нмоль/л	ГСПГ нмоль/л	ДГЭА-С мкг/мл	ФСГ мМЕ/мл	ЛГ мМЕ/мл
МПК, г/см ²					
L1-L4	0,32 $p = 0,01$	-0,38 $p=0,002$	0,23 $p = 0,09$	0,02 $p = 0,83$	0,16 $p = 0,24$
Проксимальный отдел бедра	0,1 $p = 0,48$	0,07 $p = 0,59$	0,41 $p = 0,002$	0,12 $p = 0,36$	0,25 $p = 0,06$
Шейка бедра	0,31 $p = 0,02$	-0,009 $p = 0,94$	0,38 $p = 0,004$	-0,02 $p = 0,86$	0,11 $p = 0,42$
Предплечье	0,07 $p = 0,58$	-0,08 $p = 0,54$	0,04 $p = 0,77$	0,03 $p = 0,80$	0,06 $p = 0,63$
Т-критерий, SD (у больных ЛХ старше 50 лет)					
L1-L4	-0,10 $p = 0,66$	-0,01 $p = 0,96$	0,34 $p = 0,15$	0,28 $p = 0,25$	0,39 $p = 0,10$
Проксимальный отдел бедра	0,23 $p = 0,36$	0,21 $p = 0,39$	0,57 $p = 0,01$	0,19 $p = 0,45$	0,41 $p = 0,09$
Шейка бедра	0,46	-0,25	0,51	-0,16	0,23

Отдел скелета	Св. тестостерон нмоль/л	ГСПГ нмоль/л	ДГЭА-С мкг/мл	ФСГ мМЕ/мл	ЛГ мМЕ/мл
	p = 0,06	p = 0,32	p = 0,03	p = 0,53	p = 0,36
Предплечье	0,50 p = 0,03	-0,2 p = 0,41	0,14 p = 0,56	0,32 p = 0,18	0,4 p = 0,09
Z-критерий, SD (у пациентов с ЛХ моложе 50 лет)					
L1-L4	0,54 p = 0,0005	-0,08 p = 0,62	0,2 p = 0,21	0,04 p = 0,81	0,17 p = 0,31
Проксимальный отдел бедра	0,27 p = 0,11	0,0 p = 1,0	0,43 p = 0,008	0,24 p = 0,15	0,35 p = 0,03
Шейка бедра	0,31 p = 0,059	-0,14 p = 0,38	0,48 p = 0,002	0,19 p = 0,25	0,21 p = 0,2
Предплечье	0,15 p = 0,36	0,04 p = 0,8	0,12 p = 0,46	-0,12 p = 0,47	0,04 p = 0,77
Риск переломов согласно опроснику FRAX					
Основные низкоэнергетические переломы, %	-0,33 p = 0,053	0,13 p = 0,46	-0,28 p = 0,1	0,07 p = 0,65	-0,02 p = 0,86
Переломы бедренной кости, %	-0,27 p = 0,12	0,17 p = 0,33	-0,29 p = 0,09	-0,05 p = 0,76	-0,15 p = 0,38
Примечание: Приведены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена; L1-L4 – пояснич- отдел позвоночника.					

У женщин, больных ЛХ, концентрация ФСГ отрицательно коррелировала с МПК в поясничном отделе позвоночника ($r = -0,30$, $p = 0,001$) и проксимальном отделе бедра ($r = -0,23$, $p = 0,01$); ЛГ продемонстрировал отрицательную взаимосвязь с МПК поясничного отдела позвоночника ($r = -0,22$, $p = 0,02$). Выявлена положительная корреляция между концентрацией прогестерона и МПК поясничного отдела позвоночника ($r = 0,23$, $p = 0,01$), проксимального отдела бедра ($r = 0,27$, $p = 0,004$) и шейки бедренной кости ($r = 0,26$, $p = 0,006$).

Концентрации гонадотропных гормонов у женщин, в целом, не имели достоверных различий в группах с нормальной МПК и у больных со снижением денситометрических показателей. Однако, уровень прогестерона был достоверно ниже у пациенток с остеопенией и остеопорозом (таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Уровень прогестерона и гонадотропинов в сыворотке крови у женщин, больных ЛХ в зависимости от МПК

Гормоны, единицы измерения	Группы больных. Женщины (n = 105)		Достоверность различий, p
	МПК в норме (n = 62)	Снижение МПК (n = 43)	
Концентрация ЛГ, мМЕ/мл	8,9 (4,9; 16,8)	12,1 (7,0; 25,8)	0,22
Концентрация ФСГ, мМЕ/мл	5,0 (4,4; 19,6)	7,6 (4,5; 45,7)	0,20
Концентрация прогестерона, нмоль/л	2,52 (0,98; 10,4)	0,79 (0,56; 2,3)	0,001
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).			

Проведен анализ эндокринных факторов риска развития остеопороза с расчетом ОШ у больных ЛХ после проведенной противоопухолевой терапии. Эндокринные нарушения, показавшие ассоциацию с остеопорозом в ROC-анализе, представлены в таблице 3.26.

Таблица 3.26 – Эндокринные нарушения, ассоциированные с остеопорозом, у больных ЛХ

Фактор	Отрезное значение	Se, %	Sp, %	Площадь под кривой ROC $\pm$ SE (95% ДИ), значение p	ОШ, 95% ДИ, значение p
Концентрация свободного Т4, 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

Фактор	Отрезное значение	Se, %	Sp, %	Площадь под кривой ROC $\pm$ SE (95% ДИ), значение p	ОШ, 95% ДИ, значение p
Концентрация 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
Концентрация ПТГ, 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

Резюме. У больных ЛХ, находящихся в клинико-гематологической ремиссии после ПХТ и химиолучевой терапии, отмечается высокая распространенность поражений эндокринной системы. Наиболее частыми лабораторными нарушениями, свидетельствующими об изменении функции эндокринных органов, являются гипотиреоз (25 %), гиперпаратиреоз (15,6 %) и гипогонадизм (29 % мужчин и 24,6 % женщин).

Риск развития гипотиреоза возрастает с длительностью заболевания, применением химиолучевой терапии с экспозицией более высоких радиационных доз на зоны пораженных лимфатических узлов. Кроме того, отмечается связь развития функциональных нарушений ЩЖ у больных с большим количеством проведенных курсов ПХТ и более высокой суммарной дозой АЦП. Нарушение функции паращитовидных желез с высокой концентрацией паратгормона в сыворотке крови ассоциировано преимущественно со старшим возрастом наблюдаемых больных, количеством проведенных курсов химиотерапии, а также, с более высокими кумулятивными дозами ГКС и алкилирующих агентов. Возникновение гонадотоксичности, как у мужчин, так и у женщин, главным образом возникает под влиянием АЦП, используемых в большинстве схем химиотерапии.

К наиболее значимым эндокринным факторам формирования остеопороза и остеопении у больных ЛХ относятся увеличение концентрации ТТГ более $\geq 1,95$ мМЕ/л (ОШ = 3,11 (1,44 – 6,72), p = 0,004), ПТГ более 78,6 пг/мл (ОШ = 3,95 (1,61

– 9,69), $p = 0,003$), снижение свободного Т4 менее 11 пмоль/л (ОШ = 3,30 (1,53 – 7,12), $p = 0,002$).

Таким образом, снижение МПК в различных отделах скелета у больных ЛХ, находящихся в клинико-гематологической ремиссии, может быть связано с эффектами противоопухолевой терапии, индуцирующей нарушения функции эндокринных желез.

3.4 Иммуновоспалительные факторы, ассоциированные с развитием остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина

Основную группу составили 60 больных, с впервые выявленной ЛХ, отобранных согласно критериям включения и исключения. У пациентов взята кровь для определения в сыворотке цитокинов (IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-1RA, IL-4) с целью определения роли иммуновоспалительных факторов в развитии остеопороза у больных ЛХ. У всех пациентов из обследуемой группы на момент исследования химиолучевая терапия не проводилась. В группу сравнения вошли 100 пациентов после химиолучевой терапии, находящиеся в клинико-гематологической ремиссии, 60 из них обследованы проспективно. Контрольную группу составили 20 человек, не имеющих неопластического процесса или обострения хронических заболеваний на момент обследования.

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных с впервые выявленной ЛХ. Пациенты с ЛХ, вне зависимости от длительности заболевания, имеют более высокий уровень провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α в сравнении с контрольной группой. Вместе с тем, при анализе концентрации цитокинов в зависимости от периода наблюдения установлено, что более выраженное увеличение концентрации IL-6 и TNF- α было среди больных с впервые выявленной ЛХ. Так, концентрация IL-6 была в 7 раз выше, а уровень TNF- α – в 1,8 раза выше у обследованных с впервые диагностированным заболеванием.

У больных ЛХ в дебюте заболевания концентрация IL-1RA в 1,6 раз превышала значения соответствующего противовоспалительного цитокина у пациентов, находящихся в клинико-гематологической ремиссии. Уровень IL-4 статистически значимо не отличался у обследуемых больных ЛХ. Тем не менее концентрация IL-4 в группе контроля была достоверно выше в сравнении с больными ЛХ (таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ЛХ в зависимости от длительности заболевания

Цитокины, пг/мл	Больные, с впервые выявленной ЛХ (Группа 1) (n = 60)	Больные ЛХ после химиолучевой терапии (Группа 2) (n = 100)	Контрольная группа (Группа 3) (n = 20)	Достоверность различий, p
IL-6	15,5 (7,15; 35,4)	2,3 (1,4; 3,1)	1,25 (0,7; 1,5)	$p_{1-2} < 0,00005$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,0001$
TNF- α	2,9 (1,85; 4,4)	1,6 (1,1; 2,1)	1,0 (1,0; 1,45)	$p_{1-2} = 0,000003$ $p_{1-3} = 0,00008$ $p_{2-3} = 0,003$
IL-1 β	1,0 (1,0; 2,1)	1,0 (1,0; 2,3)	2,0 (1,5; 2,4)	$p_{1-2} = 0,29$ $p_{1-3} = 0,64$ $p_{2-3} = 0,28$
IL-1RA	924 (551; 1747)	553 (329; 828)	227 (160; 313)	$p_{1-2} = 0,000001$ $p_{1-3} = 0,000003$ $p_{2-3} = 0,00006$
IL-4	0,4 (0,4; 0,65)	0,4 (0,4; 0,5)	2,8 (2,05; 3,2)	$p_{1-2} = 0,31$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} < 0,00005$
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).				

В группе больных, с впервые диагностированной ЛХ, было отмечено наличие положительной связи между IL-6 и IL-1 β ($p = 0,02$), TNF- α ($p = 0,0001$). Уровень TNF- α коррелировал с IL-1 β ($p = 0,0005$). Кроме того, отмечено наличие положительной корреляции между IL-1 β и IL-1RA ($p = 0,00006$). У больных ЛХ, находящихся в клинко-гематологической ремиссии выявлены положительные связи между IL-6 и TNF- α ($p = 0,00007$), IL-1 β ($p = 0,001$), IL-1RA ($p = 0,00002$). Концентрация TNF- α в сыворотке крови положительно коррелировала с IL-1 β ($p = 0,000005$), IL-1RA ($p = 0,004$), IL-4 ($p = 0,01$). Интерлейкин-1 β имел положительную связь с IL-1RA ($p < 0,000005$), IL-4 ($p = 0,04$). Выявленные

взаимосвязи графически представлены на рисунке 3.6.

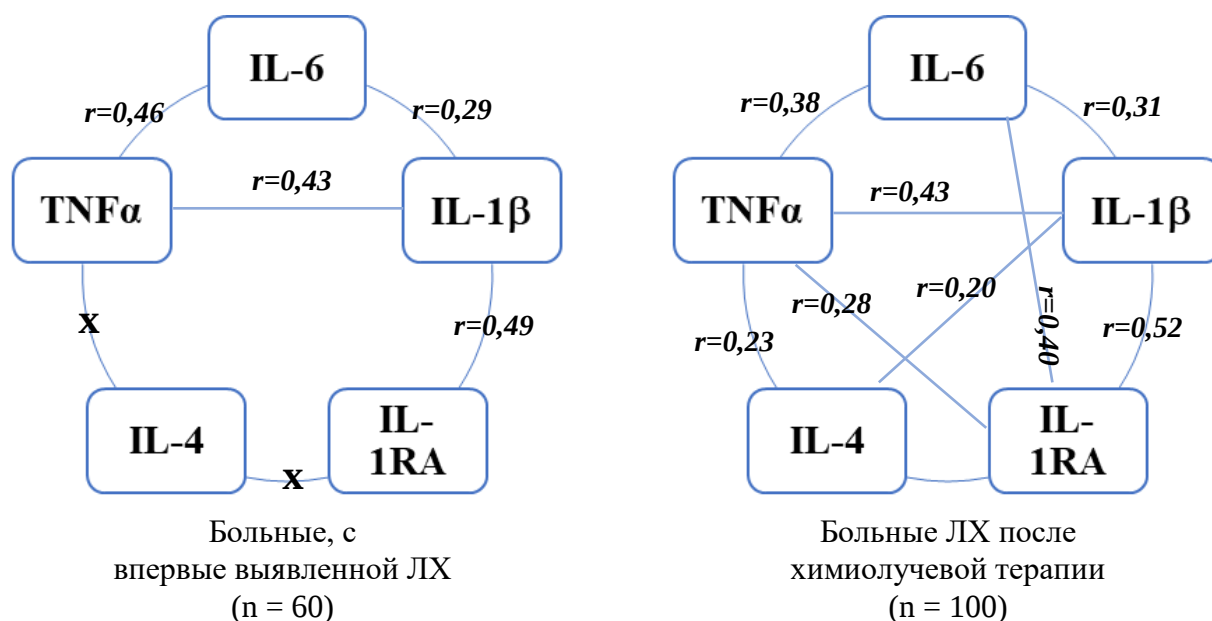


Рисунок 3.6 – Корреляционные взаимосвязи цитокинов у больных ЛХ

У больных в дебюте заболевания проведен анализ уровня цитокинов в сыворотке крови в зависимости от стадии заболевания. Установлено, что для пациентов с распространенными стадиями ЛХ характерно более выраженное увеличение концентрации IL-1RA в сравнении с больными с I-II стадиями заболевания ($p = 0,04$).

Уровень IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α у пациентов между группами статистически значимо не отличался. Тем не менее, при проведении корреляционного анализа, отмечено, что количество вовлеченных лимфатических областей имело положительную взаимосвязь с уровнем IL-1 β ($r = 0,33$, $p = 0,008$) и IL-1RA ($r = 0,32$, $p = 0,01$).

Пациенты, находящиеся в клинко-гематологической ремиссии, не показали достоверных различий в концентрациях цитокинов в зависимости от распространенности опухолевого процесса (таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ЛХ в зависимости от стадии заболевания по Ann Arbor

Цитокин, пг/мл	Пациенты со I-II стадиями	Пациенты III-IV стадиями	Достоверность различий, р
Больные, с впервые выявленной ЛХ (n = 60)			
IL-6	13,8 (7,45; 18,3)	17,2 (6,85; 50,5)	0,08
TNF- α	3,05 (1,75; 4,6)	2,7 (1,85; 4,30)	0,85
IL-1 β	1,0 (1,0; 1,65)	1,15 (1,0; 2,65)	0,208
IL-1RA	744,8 (529,3; 1268)	1391 (606,4; 1996)	0,04
IL-4	0,4 (0,4; 0,55)	0,4 (0,4; 0,7)	0,305
Больные ЛХ после терапии (n = 100)			
IL-6	1,9 (1,35; 3,25)	2,4 (1,6; 3,1)	0,23
TNF- α	1,7 (1,15; 2,3)	1,65 (1,15; 2,65)	0,89
IL-1 β	1,0 (1,0; 2,4)	1,0 (1,0; 2,25)	0,76
IL-1RA	553 (333; 763)	552 (327; 895)	0,92
IL-4	0,4 (0,4; 0,65)	0,4 (0,4; 0,45)	0,15
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).			

У пациентов, имеющих клинические проявления синдрома опухолевой интоксикации (ночная профузная потливость, снижение массы тела на 10 % за 6 месяцев, лихорадка выше 38°C), отмечали значительное повышение концентрации IL-6 и IL-1RA по сравнению с больными без В-симптомов в дебюте заболевания ($p = 0,004$ и $p = 0,02$ соответственно, таблица 3.29).

Больные с лабораторными признаками активности опухолевого процесса имели более высокие значения IL-6, чем пациенты без в-симптомов (38,7 (22,5; 80,4) и 13,9 (9; 18,4) пг/мл, $p = 0,04$). Концентрации IL-1RA (1399 (542; 2240) и 915 (668; 1491) пг/мл, $p = 0,19$), IL-1 β (1,7 (1; 3,4) и 1 (1; 1,95) пг/мл, $p = 0,86$), IL-4 (0,4 (0,4; 0,4) и 0,4 (0,4; 0,65) пг/мл, $p = 0,44$), TNF- α (4,4 (3,3; 6,1) и 2,8 (1,6; 3,8) пг/мл, $p = 0,06$) в данных группах достоверно не различались.

Таблица 3.29 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов в дебюте ЛХ в зависимости от наличия В-симптомов

Цитокины, пг/мл	Есть В-симптомы (n = 37)	Нет В-симптомов (n = 23)	Достоверность различий, p
IL-6	35,9 (17,4; 80,4)	14,9 (9,1; 17,0)	0,004
TNF- α	3,7 (2,3; 6,1)	2,9 (1,6; 4,2)	0,10
IL-1 β	1,6 (1; 3,4)	1,0 (1; 1,7)	0,13
IL-1RA	1442,9 (748; 2240)	840 (607; 1369,3)	0,02
IL-4	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,7)	0,93
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).			

При исследовании взаимосвязей между концентрацией цитокинов и лабораторными показателями опухолевой активности (ЛДГ, С-реактивный белок, уровень лейкоцитов и гемоглобина, относительные значения лимфоцитов, СОЭ) выявлены положительные корреляции между ЛДГ и IL-1RA ($r = 0,31$, $p = 0,01$), СОЭ и IL-RA ($r = 0,32$, $p = 0,01$).

Учитывая неравномерное распределение больных ЛХ по гистологическим группам, мы не смогли оценить достоверность различий по цитокиновому профилю. Средние концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с различными гистологическими типами ЛХ представлены в таблице 3.30.

Таблица 3.30 – Концентрация цитокинов при различных гистологических вариантах ЛХ в дебюте заболевания, пг/мл

Гистологический вариант ЛХ	IL-6	TNF- α	IL-1 β	IL-1RA	IL-4
Нодулярный склероз (n = 25)	14,9 (6,3; 34,9)	2,9 (1,9; 4,0)	1,0 (1,0; 1,6)	785 (516; 2013)	0,4 (0,4; 0,4)
Смешанно-клеточный вариант, (n = 30)	15,5 (7,5; 22,5)	2,9 (1,6; 4,2)	1,0 (1,0; 2,2)	974 (607; 1551)	0,4 (0,4; 0,7)

Гистологический вариант ЛХ	IL-6	TNF- α	IL-1 β	IL-1RA	IL-4
Вариант, богатый лимфоцитами, (n = 3)	61 (46; 126)	5 (2,1; 9,7)	1,0 (1,0; 5,1)	1356 (520; 1978)	0,4 (0,4; 0,4)
НЛХЛП, (n = 2)	11,2 (7; 15,4)	1,95 (1,6; 2,3)	1,3 (1; 1,6)	1510 (840; 2180)	0,4 (0,4; 0,4)
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).					

У больных ЛХ, с вовлечением в опухолевый процесс экстранодальных органов, диагностировали более высокие уровни IL-6 (19,9 (9,3; 80,4) и 15,4 (6,8; 26,5) пг/мл, $p = 0,008$) и IL-1RA (1635 (877; 2308) и 797 (516; 1442) пг/мл, $p = 0,009$) по сравнению с пациентами, имеющими поражения только лимфатических узлов.

Для выявления взаимосвязей концентрации цитокинов с клинико-гематологическими и антропометрическими факторами проведен корреляционный анализ у больных ЛХ, находящихся в ремиссии (таблица 3.31). Выявлены положительные взаимосвязи между IL-1 β , IL-1RA и возрастом пациентов. Количество проведенных курсов ПХТ и суммарная доза АЦП находилась в прямой корреляции с концентрациями IL-1 β , IL-1RA и IL-6.

Таблица 3.31 – Корреляции уровня цитокинов с антропометрическими, клинико-гематологическими и анамнестическими данными у больных ЛХ

Параметр	IL-6	TNF- α	IL-1 β	IL-1RA	IL-4
Возраст, лет	0,17 $p = 0,08$	0,06 $p = 0,50$	0,22 $p = 0,02$	0,22 $p = 0,02$	-0,12 $p = 0,23$
Длительность заболевания, лет	0,11 $p = 0,25$	0,03 $p = 0,72$	0,07 $p = 0,47$	0,15 $p = 0,11$	-0,06 $p = 0,51$
ИМТ, кг/м ²	0,009 $p = 0,92$	0,008 $p = 0,93$	0,17 $p = 0,08$	0,09 $p = 0,35$	-0,12 $p = 0,21$
Кол-во вовлеченных л/у	0,11 $p = 0,25$	0,03 $p = 0,72$	0,09 $p = 0,32$	0,15 $p = 0,12$	-0,18 $p = 0,06$

Параметр	IL-6	TNF- α	IL-1 β	IL-1RA	IL-4
Кол-во курсов ПХТ	0,26 p = 0,007	-0,06 p = 0,53	0,26 p = 0,007	0,21 p = 0,03	0,03 p = 0,72
Суммарная доза ГКС, мг	0,19 p = 0,06	-0,02 p = 0,83	0,1 p = 0,3	0,0009 p = 0,99	-0,07 p = 0,44
Суммарная доза АЦП, мг	0,30 p = 0,002	-0,12 p = 0,20	0,26 p = 0,007	0,31 p = 0,001	-0,03 p = 0,69
Примечание: Приведены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.					

Определение связи цитокинового дисбаланса с изменением МПК у больных ЛХ. Четыре (6,6 %) пациента старше 50 лет с впервые выявленной ЛХ имели остеопению. У двух обследуемых остеопения диагностирована в поясничном отделе позвоночника, у 1 – в предплечье недоминантной руки, еще один пациент имел снижение МПК в проксимальном отделе бедра. Для больных ЛХ с остеопенией в дебюте заболевания медиана концентрации IL-6 составила 39,9 (15,4;117,5) пг/мл, TNF- α – 3,25 (2,55;4,25) пг/мл, IL-1 β – 1,0 (1,0;1,55) пг/мл, IL-1RA – 1144 (598;2235) пг/мл, IL-4 – 0,6 (0,4;1,1) пг/мл.

У больных с впервые выявленной ЛХ проведен многофакторный регрессионный анализ с включением в качестве независимых детерминант провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: IL-1RA, IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α . Наиболее значимым предиктором МПК поясничного отдела позвоночника был IL-6 ($R^2 = 0,07$, $\beta = -0,26$, $p = 0,03$). Для МПК предплечья недоминантной руки наиболее значимыми факторами являлись IL-4 ($R^2 = 0,16$, $\beta = 0,67$, $p = 0,001$) и IL-1 β ($R^2 = 0,16$, $\beta = -0,42$, $p = 0,03$). У больных старшего возраста и женщин в постменопаузе Т-критерий для шейки бедренной кости был ассоциирован с IL-1 β ($R^2 = 0,94$, $\beta = 0,87$, $p = 0,000002$). У молодых пациентов независимую ассоциацию с Z-критерием для предплечья недоминантной руки продемонстрировал IL-1 β ($R^2 = 0,09$, $\beta = -0,44$, $p = 0,03$). Пациенты с остеопорозом, в целом, имели более высокую концентрацию IL-6 ($p = 0,001$) и IL-1RA ($p = 0,0002$), по сравнению с больными с нормальной МПК (таблица 3.32).

Таблица 3.32 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов с ЛХ после химиолучевой терапии в зависимости от изменения МПК

Цитокины, пг/мл	Нормальная МПК (Группа 1) (n = 58)	Остеопения (Группа 2) (n = 16)	Остеопороз (Группа 3) (n = 26)	Достоверность различий, p
IL-6	1,9 (1,1; 2,9)	2,35 (1,9; 3,3)	2,75 (1,4; 4,2)	p ₁₋₂ = 0,19 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,18
TNF- α	1,8 (1,0; 2,6)	1,65 (1,25; 2,8)	1,4 (1,2; 2,6)	p ₁₋₂ = 0,81 p ₁₋₃ = 0,84 p ₂₋₃ = 0,96
IL-1 β	1,0 (1,0; 1,5)	1,3 (1,0; 3,5)	1,2 (1,0; 3,0)	p ₁₋₂ = 0,58 p ₁₋₃ = 0,6 p ₂₋₃ = 0,91
IL-1RA	461 (263; 605)	728 (527; 962)	817 (540; 1118)	p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ = 0,0002 p ₂₋₃ = 0,87
IL-4	0,4 (0,4; 0,6)	0,4 (0,4; 0,5)	0,4 (0,4; 0,4)	p ₁₋₂ = 0,66 p ₁₋₃ = 0,84 p ₂₋₃ = 0,85
Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль).				

В корреляционном анализе концентрация IL-1RA показала отрицательные взаимосвязи с МПК и Z-критерием в поясничном отделе позвоночника ($r = -0,20$, $p = 0,04$ и $r = -0,35$, $p = 0,0002$ соответственно). Выявлены отрицательные корреляции IL-1 β с величиной Т- и Z-критерия для поясничного отдела позвоночника ($r = -0,45$, $p = 0,007$ и $r = -0,20$, $p = 0,03$ соответственно) и Т-критерия для предплечья недоминантной руки ($r = -0,50$, $p = 0,003$). Уровень IL-4 положительно коррелировал с МПК и Z-критерием предплечья ($r = 0,26$, $p = 0,007$ и $r = 0,28$, $p = 0,005$ соответственно). Установлена отрицательная взаимосвязь между TNF- α и Т-критерием для предплечья недоминантной руки ($r = -0,48$,

$p = 0,004$).

Резюме. У больных ЛХ вне зависимости от длительности заболевания статистически значимо повышены концентрации провоспалительных цитокинов. У больных ЛХ в дебюте заболевания наблюдается дисбаланс провоспалительных (IL-1 β , TNF α , IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-1RA и IL-4), с преобладанием провоспалительных факторов. Наиболее значимые изменения изучаемых цитокинов отмечены у пациентов с распространенными стадиями по Ann Arbor, наличием симптомов опухолевой интоксикации (В-симптомы), признаками биохимической активности опухоли (b-симптомы), с вовлечением экстранодальных органов в опухолевый процесс, высоким уровнем ЛДГ и СОЭ. У пациентов, находящихся в отдаленном периоде наблюдения после химиолучевой терапии уровень провоспалительных цитокинов зависит от возраста, количества проведенных курсов ПХТ и кумулятивной дозы АЦП.

Нарушение костного ремоделирования у больных ЛХ ассоциировано с дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: прослеживается связь снижения МПК с увеличением концентрации IL-6 ($p = 0,03$), IL-1 β ($p = 0,03$), IL-1RA ($p = 0,0002$) и снижением IL-4 ($p = 0,001$).

Таким образом, на снижении МПК у больных ЛХ могут оказывать влияние иммуновоспалительные эффекты самой опухоли.

3.5 Моделирование риска развития остеопороза у больных лимфомой Ходжкина на основе анализа клинических, гематологических и эндокринных факторов риска

При ранжировании факторов риска развития остеопороза в зависимости от пола установлено, что для мужчин, больных ЛХ, наиболее значимыми предикторами снижения МПК являются: длительность заболевания ≥ 3 лет, кумулятивная доза ГКС ≥ 6700 мг, концентрация паратгормона ≥ 80 пг/мл (таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Факторы риска развития остеопороза у мужчин, больных с лимфомой Ходжкина. Результаты ROC-анализа

Фактор, единицы измерения	Отрезное значение	Se, %	Sp, %	Площадь под кривой ROC $\pm$ SE	ОШ, 95% ДИ, значение p
Длительность ЛХ, лет	≥ 3	70,0	64,4	$0,736 \pm 0,068$ (0,602 – 0,869), p = 0,02	13,7 (1,61 – 116), p = 0,02
Кумулятивная доза ГКС, мг	≥ 6700	75,0	73,5	$0,757 \pm 0,100$ (0,562 – 0,953), p = 0,03	7,20 (1,23 – 41,9), p = 0,03
Концентрация паратгормона, пг/мл	≥ 80	75,0	71,4	$0,732 \pm 0,096$ (0,544 – 0,920), p = 0,04	7,50 (1,29 – 43,6), p = 0,03

У женщин, больных ЛХ, к факторам риска развития остеопороза относятся: длительность постменопаузы ≥ 1 года, кумулятивная доза циклофосфида ≥ 6400 мг, концентрация T_4 свободного < 11 пмоль/л, концентрация ТТГ $\geq 2,65$ мМЕ/л, концентрация ФСГ $\geq 6,95$ мМЕ/мл, концентрация прогестерона $\leq 0,90$ нмоль/л (таблица 3.34).

Таблица 3.34 – Факторы риска развития остеопороза у женщин, больных с лимфомой Ходжкина. Результаты ROC-анализа

Фактор, единицы измерения	Отрезное значение	Se, %	Sp, %	Площадь под кривой ROC $\pm$ SE	ОШ, 95% ДИ, значение p
Длительность постменопаузы, лет	≥ 1	53,8	72,2	$0,631 \pm 0,065$ (0,504 – 0,759), p = 0,045	3,02 (1,21 – 7,54), p = 0,02
Кумулятивная доза циклофосфида, мг	≥ 6400	66,7	66,7	$0,697 \pm 0,079$ (0,541 – 0,852), p = 0,02	3,88 (1,14 – 13,2), p = 0,03
Концентрация свободного Т ₄ , пмоль/л	< 11	65,4	65,8	$0,666 \pm 0,059$ (0,550 – 0,781), p = 0,01	3,64 (1,43 – 9,24), p = 0,007
Концентрация ТТГ, мМЕ/л	$\geq 2,65$	65,4	72,2	$0,739 \pm 0,058$ (0,625 – 0,853), p = 0,0003	4,89 (1,90 – 12,6), p = 0,001
Концентрация ФСГ, мМЕ/мл	$\geq 6,95$	61,5	67,9	$0,641 \pm 0,066$ (0,512 – 0,769), p = 0,03	3,39 (1,35 – 8,53), p = 0,009
Концентрация прогестерона, нмоль/л	$\leq 0,90$	61,6	69,6	$0,661 \pm 0,058$ (0,548 – 0,775), p = 0,01	3,67 (1,46 – 9,24), p = 0,006

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; IL1 β -RA – концентрация

рецепторного антогониста ИЛ-1-бета, выраженная в нг/мл; АЦП – кумулятивная доза алкилирующих цитостатических препаратов, выраженная в граммах.

Параметры модели: p для λ 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 λ 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 λ 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 β -RA – концентрация рецепторного антогониста ИЛ-1-бета, выраженная в нг/мл.

Параметры модели: p для λ 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 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфома Ходжкина – редкое моноклональное новообразование лимфоидной ткани с высокими показателями излечения и распространенности среди лиц молодого трудоспособного возраста. Возможность достижения высоких показателей выживаемости ставит перед медицинским сообществом вопрос контроля токсичности и отдаленных последствий противоопухолевой терапии, среди последних важное значение имеет нарушение ремоделирования костной ткани.

Остеопороз представляет собой хроническое системное метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется потерей общей костной массы. Проявляясь незначительными симптомами с почти полным отсутствием жалоб, остеопороз очень часто выявляется только при наличии переломов. В настоящее время остеопороз является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения и по частоте занимает одно из ведущих мест среди хронических неинфекционных заболеваний. В настоящее время насчитывается более 200 миллионов человек, больных остеопорозом, среди них 14 миллионов пациентов с подтвержденным диагнозом приходится на Россию [222; 26].

Потеря костной массы, вызванная применением химиолучевой терапии, является хорошо известным осложнением у пациентов со злокачественными новообразованиями, в том числе и у больных с лимфопролиферативными заболеваниями [42]. Долгосрочные последствия, связанные с остеопорозом, остаются важной проблемой из-за связанной с ним высокой смертности и инвалидизации. Незначительное количество исследований посвящено проблеме метаболизма костей у больных с лимфомой Ходжкина и в настоящее время остается неясным, в какой степени негативное воздействие на костную ткань у этих пациентов является эффектом самой опухоли или результатом терапии [133].

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

медицинского сообщества.

Нами обследовано 160 больных ЛХ, находящихся в клинко-гематологической ремиссии (60 из них обследованы до начала лечения и спустя год после завершения противоопухолевой терапии), проживающих в г. Новосибирске. Выявлена высокая частота снижения МПК: остеопении и остеопороза (18,1 % и 22,5 % больных соответственно), что в целом согласуется с данными литературы [19; 88]. У больных ЛХ, вне зависимости от возраста, наиболее частой локализацией остеопороза был поясничный отдел позвоночника. Формирование остеопороза и остеопении у данной категории больных связано с: возрастом старше 52 лет; наличием большой опухолевой массы (bulky disease); применением более 8 курсов ПХТ; назначением лучевой терапии на область пораженных лимфатических узлов; суммарной дозой АЦП более 7500 мг и кумулятивной дозой ГКС более 6250 мг.

Восемнадцать (11,3%) больных ЛХ отметили наличие переломов в анамнезе. У десяти пациентов (6,3%) переломы были низкоэнергетическими с преобладанием переломов лучевой кости и компрессионных переломов позвоночника, что согласуется с результатами других исследований в области онкологии [38; 181]. По данным систематического обзора с мета-анализом, опубликованного в 2012 г., предикторами появления низкоэнергетических переломов являются возраст пациентов, отсутствие ожирения, злоупотребление алкоголем, курение, длительный прием глюкокортикостероидов, предшествующие переломы, падения в течение последнего года, гипогонадизм, инсульт и сахарный диабет [180]. В нашей работе факторами риска возникновения остеопоротических переломов у больных ЛХ были возраст старше 50 лет и снижение значений Т-критерия менее – 2 SD.

С целью определения вклада эндокринных факторов в формировании остеопороза и остеопении нами проведено скрининговое исследование гормонального профиля у больных ЛХ, перенесших химиолучевую терапию.

У 25 % обследованных нами пациентов выявлены нарушения, которые могут свидетельствовать о снижении функции щитовидной железы и требуют

динамического наблюдения. Данные о частоте развития патологии ЩЖ после комбинированной химиолучевой терапии у больных ЛХ весьма вариабельны и отличаются в зависимости от численности исследуемой когорты пациентов, длительности течения заболевания, варианта противоопухолевой терапии и диапазона доз облучения [10; 17; 160]. Функциональные изменения ЩЖ при использовании ЛТ на область шейно-надключичных лимфатических узлов развиваются вследствие прямого действия на паренхиму и сосудистую сеть ЩЖ [158]. С этим согласуются полученные нами данные о более высоком риске развития гипотиреоза у пациентов, получавших химиолучевое лечение, и связи риска гипотиреоза с СОД. Другие исследователи также отмечают, что именно СОД в первую очередь ассоциирована с появлением функциональных изменений ЩЖ у больных ЛХ [226]. Кроме того, ряд авторов указывают на то, что терапия противоопухолевыми агентами может приводить к дисфункции ЩЖ. Так, установлено, что введение циклофосфида и ифосфида вызывает временное повышение концентраций свободного Т4 и сопутствующее снижение концентрации ТТГ в присутствии нормальных концентраций Т3 и тирондсвязывающих белков. Авторы исследования предполагают, что данные изменения не связаны с гиперпродукцией гормонов самой ЩЖ, а являются следствием высвобождения тироксина из клеточных пулов, таких как печень [105]. В нашей работе мы подтвердили влияние АЦП на развитие первичного гипотиреоза. Возможными факторами риска функциональных изменений ЩЖ у больных ЛХ являются также возраст на момент химиолучевой терапии, длительность наблюдения и женский пол [162]. Наше наблюдение не показало достоверной связи дисфункции ЩЖ с возрастом пациентов и женским полом, однако были отмечены положительные корреляции с длительностью диспансерного наблюдения, количеством проведенных курсов ПХТ и ИМТ.

Вместе с тем, гипотиреоз у больных ЛХ может развиваться и в результате поражения гипоталамо-гипофизарной системы. В нашем наблюдении изменения, которые, вероятно, могут свидетельствовать о центральном гипотиреозе, зафиксированы у 10 пациентов, что указывает на возможность поражения

гипофиза при противоопухолевой терапии. Известно, что гипотиреоз может быть следствием поражения гипофиза на фоне тотального облучения организма при трансплантации костного мозга [127].

Исследование функции паращитовидных желез показало наличие гиперпаратиреоза у 15,6 % обследованных нами больных ЛХ. 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. Вероятными причинами повышения уровня ПТГ у пациентов с ЛХ является прямое воздействие ЛТ на щитовидную и паращитовидные железы с длительным латентным периодом [198], нарушения всасывания кальция в кишечнике, дефицит витамина D, а также прием тиазидовых диуретиков для предотвращения волемической перегрузки у больных ЛХ [63]. У четырех больных повышение ПТГ сопровождалось умеренной гиперкальциемией, что потребовало исключения первичного гиперпаратиреоза. При проведении дифференциального диагноза следует учитывать, что причиной увеличения уровня сывороточного кальция у больных ЛХ может быть локальная активация процессов костной резорбции в связи с выработкой опухолевыми клетками ФНО-альфа и интерлейкина-1 или гуморальных активаторов остеокластов, в частности ПТГ-подобного пептида. Кроме того, гиперкальциемия при злокачественных опухолях также может быть вызвана чрезмерной выработкой кальцитриола. Опухолевые клетки или окружающие лимфоциты сверхэкспрессируют 1 α -гидроксилазу, что вызывает эктопическое превращение 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D [112].

Лабораторные изменения, которые могут свидетельствовать о гипопаратиреозе, в нашей выборке пациентов зафиксированы в трех случаях (1,8 %). Известно, что гипопаратиреоз у онкологических больных может быть следствием гипомагниемии [138], одной из причин которой является прием химиотерапевтических препаратов, таких как цисплатин, винкристин и вепезид (входят в состав протоколов BEACOPP и DHAP для лечения ЛХ) [73; 98].

Внешнее облучение шеи, также рассматривается как этиологический фактор гипопаратиреоза [100]. При этом считается, что лучевое поражение паращитовидных желез у больных ЛХ встречается значительно реже, чем поражение ЩЖ [121].

Поражение репродуктивной системы – один из наиболее известных побочных эффектов ПХТ. Данные о частоте гипогонадизма у больных ЛХ весьма вариабельны [67; 96]. В нашем исследовании клинические и лабораторные проявления гипогонадизма были диагностированы среди 24,6 % женщин репродуктивного возраста, снижение уровня свободного тестостерона зафиксировано у 29 % обследованных мужчин. Возникновение гонадотоксичности у женщин главным образом ассоциировалась с лучевой терапией на область пахово-подвздошных лимфатических узлов, длительностью диспансерного наблюдения, у мужчин – с влиянием АЦП, используемых в большинстве схем химиотерапии. Согласно литературным данным, выраженность гонадотоксического эффекта может различаться в зависимости от суммарной дозы препарата или комбинаций алкилирующих препаратов с другими цитостатическими препаратами в протоколах ПХТ [51]. В данном исследовании нами выявлены некоторые особенности гипогонадизма у мужчин с ЛХ. В большинстве случаев гипогонадизм был нормогонадотропным, у части больных дефицит тестостерона сопровождался снижением уровня ДГЭА-С и повышением концентрации ГСПГ. Одновременный дефицит тестостерона и надпочечникового андрогена ДГЭА-С у мужчин с ЛХ в периоде ремиссии способствует развитию эректильной дисфункции, абдоминального ожирения, снижению мышечной массы и МПК; таким образом, эти гормональные изменения могут ухудшать качество жизни и прогноз пациентов. В патогенезе гипогонадизма у части пациентов с ЛХ играет роль повышение уровня ГСПГ. Основным местом синтеза данного белка-переносчика является печень, уровень ГСПГ может возрастать при поражениях этого органа: гепатоцеллюлярной карциноме [161], неалкогольной жировой болезни печени [107]. По нашим данным, уровень ГСПГ целесообразно оценивать, в частности, у больных с ЛХ и гепатотоксичностью, индуцированной

ПХТ.

В нашей работе проведен анализ связи денситометрических показателей в разных отделах скелета с концентрацией гормонов: ТТГ, Т3, свободным Т4, ФСГ, ЛГ, свободным тестостероном, ДГЭА-С, ГСПГ, прогестероном, ПТГ. Полученные результаты свидетельствуют об отрицательной взаимосвязи МПК в поясничном отделе позвоночника с концентрацией ТТГ, паратгормона, ФСГ и ЛГ (у женщин); положительной корреляции между МПК поясничного отдела позвоночника и свободным Т4, свободным тестостероном, прогестероном. Кроме того, показана отрицательная взаимосвязь МПК в шейке бедренной кости и уровнем ТТГ, положительная связь денситометрических показателей в шейке бедра и концентрацией ДГЭА-С, свободного тестостерона, прогестерона. Изменение Т-критерия для предплечья недоминантной руки имело положительную связь с уровнем свободного тестостерона у мужчин, больных ЛХ, а МПК недоминантного предплечья демонстрировала отрицательную корреляцию с концентрацией ТТГ. В результате исследования нам удалось выделить наиболее значимые эндокринные факторы формирования остеопороза и остеопении у больных ЛХ: увеличение концентрации ТТГ более $\geq 1,95$ мМЕ/л (ОШ = 3,11 (1,44 – 6,72), $p = 0,004$), ПТГ более 78,6 пг/мл (ОШ = 3,95 (1,61 – 9,69), $p = 0,003$), снижение свободного Т4 менее 11 пмоль/л (ОШ = 3,30 (1,53 – 7,12), $p = 0,002$).

Ограничениями данного этапа исследования является одномоментный дизайн, не позволяющий судить о причинно-следственных связях между признаками, а также набор больных в одном клиническом центре. В части оценки функции эндокринной системы исследование является скрининговым, выявленные гормональные изменения требуют верификации при динамическом наблюдении. Тем не менее, в проведенном исследовании впервые определены тенденции к развитию функциональных нарушений со стороны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, паращитовидных желез у пациентов с ЛХ в отдаленном периоде клинко-гематологической ремиссии, показана связь гормональных изменений с видом применявшегося противоопухолевого лечения и снижением МПК.

Роль эндокринных нарушений в развитии остеопороза не вызывает сомнений. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о роли ПТГ и тиреоидных гормонов в снижении МПК и увеличении риска переломов через усиление активности остеокластов и остеобластов и ускорение их работы. В тоже время, в большинстве работ показано, что уровень ТТГ, как выше, так и ниже контрольных значений, ассоциирован со снижением МПК [163; 206]. Хорошо изучен механизм действия эстрогенов на метаболические процессы костной ткани через присутствующие в остеобластах, остеоцитах и остеокластах эстрогеновые рецепторы [123]. Кроме того показано, что андрогены подавляют апоптоз остеобластов, стимулируют продукцию интерлейкина-1 β и усиливают митогенный эффект фактора роста фибробластов в культивируемых остеобластах [145].

Одна из задач нашего исследования заключалась в установлении особенностей КСТ и их роли в развитии патологии костной ткани у больных ЛХ на разных этапах заболевания. У пациентов с ЛХ, в отличие от условно здоровых лиц, ИМТ, общая масса жировой ткани, жировая масса на туловище, в центральной части живота и на бедрах были значительно ниже. Избыточная масса тела, тем не менее, встречалась у 36,8 % обследуемых больных, что в целом согласуется с результатами исследования Hong F. и соавт. [205]. Так, по их данным, среди 739 пациентов с ЛХ 27 % имели избыточный вес и 29 % страдали ожирением.

По результатам проведенного нами анализа, у больных ЛХ, получавших химиолучевую терапию, по сравнению с пациентами, которым проводилась только ПХТ, отмечалась большая общая масса жировой ткани, масса жира на туловище и бедрах, что подтверждается результатами многих работ, посвященных изучению влияния ЛТ на развитие ожирения у пациентов с опухолевыми заболеваниями [88; 102]. Так, Friedman D. и соавт. отметили в своей работе влияние облучения брюшной полости на риск развития сахарного диабета и ожирения у больных с лимфомой Ходжкина. Патофизиология сахарного диабета у данной категории пациентов связана с радиационным повреждением

хвостовой части поджелудочной железы, приводящим к ее функциональной недостаточности. Кроме того, показана роль облучения всего тела в развитии метаболического синдрома у больных с онкогематологическими заболеваниями, которым в качестве терапии требовалось проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Учитывая, что при облучении всего тела вовлекается гипоталамо-гипофизарная ось, развитие метаболического синдрома у больных онкологического профиля может быть связано с дефицитом гормона роста, который связан с более высоким уровнем инсулина натощак, абдоминальным ожирением и дислипидемией [88].

В нашей работе были изучены связи между денситометрическими показателями в различных областях скелета с распределением жировой ткани в организме. У больных ЛХ в группе остеопороза, по сравнению с пациентами, имеющими нормальную МПК, отмечалось снижение содержания жировой ткани в центральной области живота, объема безжировых тканей, а также соотношения массы жира в центральной области живота и на бедрах.

В настоящее время существует достаточное количество данных, свидетельствующих о том, что жировая ткань может оказывать протективное действие на костную ткань. Так, увеличение МПК при избыточной массе тела может быть обусловлено высокой нагрузкой на костно-мышечную систему, гиперпродукцией анаболических гормонов (инсулин, амилин и прептин), половых гормонов, выраженной конверсией эстрогенов в андрогены и секрецией костно-активных факторов из адипоцитов (лептина и адипонектина).

Нами зафиксирована положительная связь МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра с содержанием «тощей» массы тела, представленной в основном мышечной тканью. Низкая мышечная масса у пациентов онкологического профиля является важным прогностическим фактором для определения исходов с точки зрения вызванной лечением токсичности и выживаемости [203]. Потеря мышечной массы развивается из-за дисбаланса синтеза белка и катаболизма и связана с множеством различных заболеваний и состояний, включая недоедание, кахексию и физиологическую

возрастную потерю мышечной ткани (саркопению). Недавние исследования показали, что на изменение механической прочности костной ткани наибольшее влияние оказывает именно безжировая масса, а не жировая ткань [178].

Вместе с тем, за последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что ожирение вряд ли можно рассматривать как протективный фактор в отношении переломов [223; 12]. Проспективное японское исследование продемонстрировало высокий риск переломов позвоночника у больных с избыточной массой тела. Кроме того, большое количество висцерального жира снижает мышечную массу и увеличивает хрупкость костей, повышая риск переломов из-за инфильтрации внутримышечного жира [202].

На следующем этапе работы мы проспективно оценили влияние иммуновоспалительных факторов (IL-1RA, IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α) на снижение МПК у больных, с впервые выявленной ЛХ и у пациентов после проведенной противоопухолевой терапии.

Полученные результаты согласуются с данными Santosha V. и соавторов [183], согласно которым, у больных ЛХ определяется несбалансированная и/или нерегулируемая продукция цитокинов клетками РБШ и Ходжкина. Так, у обследуемых нами пациентов с ЛХ в дебюте заболевания наблюдается дисбаланс провоспалительных (IL-1 β , TNF α , IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-1RA и IL-4), с преобладанием провоспалительных факторов. Одновременно с увеличением концентрации IL-6 и TNF α , нами отмечено значительное повышение IL-1RA, что, вероятно, объясняется компенсаторной противовоспалительной реакцией организма на появление синдрома системного воспалительного ответа, ассоциированного с опухолевой пролиферацией. Ожидается, наиболее существенные изменения цитокинов диагностированы у больных с III-IV стадией заболевания, наличием симптомов опухолевой интоксикации и признаками биохимической активности опухоли, что согласуется с литературными данными [168]. Кроме того, в нашей работе у больных ЛХ повышенный уровень провоспалительных цитокинов был ассоциирован с вовлечением экстранодальных органов в опухолевый процесс.

У пациентов, находящихся в отдаленном периоде наблюдения после химиолучевой терапии концентрация провоспалительных цитокинов также была увеличена и зависела от возраста, количества проведенных курсов ПХТ и суммарной дозы алкилирующих противоопухолевых агентов. Представленные данные согласуются с работой Hamed Anber N и соавт. [170], в которой показано, что даже после лечения у больных ЛХ и НХЛ концентрации некоторых иммуновоспалительных маркеров (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α) все еще остаются высокими, и даже те цитокины, которые показывали незначительные различия по сравнению с группой условно здоровых лиц, так и не достигли пороговых значений.

Многофакторный регрессионный анализ с включением в качестве независимых детерминант IL-1RA, IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α подтвердил результаты работ, свидетельствующих о влиянии иммуновоспалительных факторов на снижение МПК [14; 104]. В нашей работе, наиболее значимым предиктором МПК поясничного отдела позвоночника был IL-6, для МПК предплечья недоминантной руки значимыми факторами являлись IL-4 и IL-1 β . У больных старше 50 лет Т-критерий для шейки бедренной кости был ассоциирован с IL-1 β . У молодых пациентов независимую ассоциацию с Z-критерием для предплечья недоминантной руки, также, продемонстрировал провоспалительный цитокин IL-1 β . В нашем исследовании показана отрицательная взаимосвязь IL-1RA с денситометрическими показателями поясничного отдела позвоночника; IL-1 β с величиной Т- и Z-критерия для поясничного отдела позвоночника и Т-критерия для предплечья недоминантной руки; TNF- α с Т-критерием для предплечья недоминантной руки.

Таким образом, результаты нашей работы демонстрируют связь между развитием остеопороза и остеопении у больных ЛХ и цитокиновым дисбалансом, как на фоне опухолевой прогрессии, так и в отдаленном периоде после противоопухолевой терапии.

Следующая часть исследования была посвящена оценке маркеров ремоделирования костной ткани (остеокальцин, СТХ-I). У больных ЛХ с

остеопорозом отмечалось значительное снижение концентрации остеокальцина, основного неколлагенового белка костной ткани, в сравнении с пациентами с нормальными денситометрическими показателями, что согласуется с литературными данными [223]. В нашей работе повышение экскреции СТХ-I, продукта деградации коллагена I типа, было ассоциировано с наличием остеопороза у больных ЛХ.

Таким образом, нарушения метаболизма костной ткани у больных ЛХ включают как активацию костной резорбции, так и неэффективность костеобразования, что, вероятно, обусловлено комплексным влиянием гиперпродукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), развитием гипергонадотропного гипогонадизма на фоне приема АЦП, дисфункцией ЩЖ и паращитовидных желез, применением лекарственных препаратов (ГКС, гепарин и др.).

С учетом полученных результатов, нами предложены подходы к скринингу и индивидуальному прогнозу развития остеопении и остеопороза у больных ЛХ (Приложение А; рисунок А.1).

На первом этапе осуществляется анализ общепопуляционных, а также факторов риска, связанных с течением заболевания и терапией ЛХ для определения высокой группы риска по снижению МПК. Больные, не имеющие лабораторных признаков гормональных нарушений, общеклинических и клинικο-гематологических факторов риска подлежат наблюдению. Пациенты, у которых выявлены клинικο-лабораторные изменения, должны быть обследованы на предмет исключения остеопороза. Если у пациентов после DXA снижения МПК не отмечается, то они остаются под наблюдением, больным со снижением МПК, соответствующим остеопении рекомендуются профилактические мероприятия. С целью определения ведущего механизма снижения МПК и персонифицированного подбора антиостеопоротической терапии для больных с диагностированным остеопорозом требуется исследование маркеров ремоделирования костной ткани (остеокальцин, СТХ-I).

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 ≥ 7500 мг ($p = 0,03$), кумулятивная доза глюкокортикостероидов более ≥ 6250 мг ($p = 0,025$), суммарная доза циклофосфида ≥ 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 и «тощей» (мышечной) ткани в сравнении с обследуемыми с нормальными денситометрическими показателями, при этом жировая масса на туловище и в центральной области живота положительно коррелирует с МПК поясничного отдела позвоночника ($p = 0,03$ и $p = 0,009$ соответственно), масса «тощей» ткани имеет положительную взаимосвязь с МПК 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 мочевой 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 клинко-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 β ($p = 0,03$), 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 ≥ 7500 мг, глюкокортикостероидов в суммарной дозе более ≥ 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 мочевого 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АутоТГСК	– аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток
АллоТГСК	– аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток
ВДХТ	– высокодозная химиотерапия
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГСПГ	– глобулин, связывающий половые гормоны
ДГЭА-С	– дегидроэпиандростерон сульфат
ИМТ	– индекс массы тела
КСТ	– композитный состав тела
ЛТ	– лучевая терапия
ЛХ	– лимфома Ходжкина
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МПК	– минеральная плотность кости
МПИ	– международный прогностический индекс
НХЛ	– неходжкинские лимфомы
ОП	– остеопороз
ООП	– основной остеопоротический перелом
ОШ	– отношение шансов
ПТГ	– паратгормон
ПХТ	– полихимиотерапия
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная компьютерная томография
ПКГР	– полная клинико-гематологическая ремиссия
РБШ	– клетки Рид-Березовского-Штернберга
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
СОД	– суммарная очаговая доза
ТГ	– триглицериды
ТТГ	– тиреотропный гормон

T4	– тироксин
T3	– трийодтиронин
ТКИ	– трабекулярный костный индекс
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЧР	– частичная ремиссия
ЩЖ	– щитовидная железа
ABVD	– доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
BEACOPP	– циклофосфан, адрибластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винкристин
Ca	– кальций
DHAP	– 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 β	– интерлейкин-1-бета
IL-6	– интерлейкин-6
IL-4	– интерлейкин-4
OR	– Odds ratio – отношение шансов
SD	– стандартное отклонение
TNF- α	– фактор некроза опухоли-альфа
95 % CI	– 95 % доверительный интервал

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние костного метаболизма при заболеваниях щитовидной железы (обзор) / И. Н. Пиксин, В. И. Давыдкин, А. С. Московченко [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – №. 4 (44). – 154–157.
2. Аллахвердиев, А. С. Проблемы лечения пострадавших с переломами шейки бедренной кости (литературный обзор) / А. С. Аллахвердиев, Ю. П. Солдатов // Гений ортопедии. – 2016. – № 1. – С. 90–95.
3. Анализ летальности у пациентов с переломом проксимального отдела бедра / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, А. А. Дегтярев [и др.]. – Текст : электронный // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – Т. 18, № 3. – URL : <https://www.osteopendojournals.ru/jour/article/view/8916/6542> (дата обращения : 18.03.2021).
4. Ванхальский, А. В. Патоморфогенез и иммуногистохимические особенности опухолевой трансформации слизистой оболочки желудка при аденоме и аденокарциноме : специальность 14.03.02 «Патологическая анатомия» : автореф. дис... канд. мед. наук / Ванхальский Алексей Владимирович; Новосибирский. – Новосибирск, 2014. – 23 с.
5. Винокуров, А. А. Репродуктивные нарушения у мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина различными протоколами полихимиотерапии : 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : автореф. дис... канд. мед. наук / Винокуров Алексей Алексеевич ; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздравсоцразвития России. – Москва, 2016. – 27 с.
6. Влияние противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии на состояние щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина в отдаленные сроки наблюдения / С. В. Шахтарина, А. А. Даниленко, В. В. Павлов [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 532–538.
7. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз у неврологических больных: мероприятия по профилактике и лечению / К. В. Антонова,

Н. А. Супонева, Н. И. Щербакова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 10–20.

8. Даниленко, А. А. Отдаленные последствия лучевой и химиолучевой терапии первичных больных лимфомой Ходжкина : 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : автореф. дис... докт. мед. наук / Даниленко Анатолий Александрович ; Национальный медицинский исследовательский центр радиологии. – Обнинск, 2017. – 52 с.

9. Демина, Е. А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина / Е. А. Демина. – М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2018. – 72 с. – URL : <https://www.pirogov-center.ru/etc/2019/limfoma-hodghkina-2018.pdf> (дата обращения : 18.03.2021). – Текст : электронный.

10. Дисфункция щитовидной железы после лучевой терапии у детей с лимфомой Ходжкина / Д. А. Звягинцева, С. А. Кулёва, Е. В. Цырлина, С. Н. Новиков. – Онкопедиатрия. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 24–31.

11. Зенкова, Е. В. Состояние репродуктивной системы у мужчин больных гемобластозами на различных этапах индукции ремиссии / Е. В. Зенкова, И. А. Бондарь, Т. И. Поспелова. – Текст : электронный // Медицина и образование в Сибири : электронное научное издание. – 2010. – № 6. – URL : <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=453>.

12. Климонтов, В.В. Взаимосвязь композитного состава тела с минеральной плотностью костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе / В. В. Климонтов, О. Н. Фазуллина // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, №1. – С. 65–69.

13. Коптев, В. Д. Прогностическое значение цитокинового профиля у больных лимфомами / В. Д. Коптев, Н. В. Скворцова, Т. И. Поспелова // Оригинальные исследования. – 2010. – 143–149.

14. Мендешева, Г. Г. Роль цитокинов в патогенезе остеопороза / Г. Г. Мендешева 2013. – Текст : электронный // Медицина. – 2013. – № 3. – URL : http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-3/M_03-13_17-19.pdf (дата обращения : 21.04.2021).

15. Место лучевой терапии в современном лечении лимфомы Ходжкина / Е. А. Демина, А. А. Леонтьева, Ю. Е. Рябухина [и др.]. – DOI 10.18027/2224-5057-2015-4s2-39–43. – Текст : электронный // Злокачественные опухоли. – 2015. – URL : <https://www.malignanttumors.org/jour/article/viewFile/166/176> (дата обращения : 18.03.2021).
16. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование / Ю. В. Скворцова, Д. Н. Балашов, Е. В. Скоробогатова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 459–468.
17. Нарушения функции щитовидной железы в остром периоде после лучевой терапии на область шеи / Е. И. Боброва., В. В. Фадеев, В. М. Сотников [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 51–54.
18. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, № 1. – С. 35–45.
19. Остеопороз и остеопения у лиц, перенесших лимфому Ходжкина в детском или подростковом возрасте / О. И. Щербенко, Е. Ф. Халиль, Н. И. Зелинская [и др.]. – Текст : электронный // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. – Т. 6, № S2. – С. 192–193. – URL : https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/thesis_med-2016-rad-fd.pdf (дата обращения : 21.04.2021).
20. Патогенез и профилактика глюкокортикоид-индуцированного остеопороза / И. Г. Красивина, Л. Н. Долгова, Н. В. Долгов, А. А. Ларина. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-21-126-134. – Текст : электронный // Медицинский совет. – 2019. – № 21. – С. 121–129. – URL : <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/5484> (дата обращения : 18.03.2021).
21. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических

стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова / Н. Е. Мочкин, В. О. Саржевский, Ю. Н. Дубинина [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 234–240.

22. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза / Г. А. Игнатенко, И. Г. Немсадзе, Е. Д. Мирович [и др.]. – DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18. – Текст : электронный // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 2. – URL : <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1062> (дата обращения : 18.03.2021).

23. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Рос. проф. о-во онкогематологов; Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ; Нац. гематол. общество ; под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. – Москва : Буки Веди, 2016. – 324 с.

24. Состояние минеральной плотности костной ткани у лиц, перенесших лимфому Ходжкина в детском или подростковом возрасте / Р. А. Пархоменко, О. И. Щербенко, И. А. Удельнова [и др.]. – Текст : электронный // Вестник Российского научного центра рентгенологии. – 2011. – № 11. – URL : http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v11/papers/parkhom_v11.htm (дата обращения : 21.04.2021).

25. Фархутдинова, Л. М. Первичный гиперпаратиреоз: современные представления и клиническое наблюдение / Л. М. Фархутдинова // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, №. 2. – С. 94–101.

26. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г. А. Мельниченко, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 392–495.

27. A Prospective, Observational Study of Osteoporosis in Men / Narendra Kotwal, Vimal Upreti, Amit Nachankar, K.V.S Hari Kumar. // Indian J Endocrinol Metab. – 2018. – Vol. 22, Issue 1. – P. 62–66.

28. A relationship between vitamin D, parathyroid hormone, calcium levels and lactose intolerance in type 2 diabetic patients and healthy subjects / S. Rana, R. Morya, A. Malik[et al.] // Clin Chim Acta. – 2016. – Vol. 1, N 462. – P. 174–177.

29. Abnormalities of the thyroid in survivals of Hodgkin`s disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study / C. Sklar, J. Whitton, A. Mertens [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 3227–3232.
30. ABVD and BEACOPP regimens` effects on fertility in young males with Hodgkin lymphoma / M. S. A. Amin, O. Brunckhorst, C. Scott [et al.]. – DOI 10.1007/s12094-020-02483-8. – Text : electronic // Clin Transl Oncol. – 2020. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-020-02483-8> (date of access : 28.04.2021).
31. Activation of NF-kB-mediated TNF-induced antimicrobial immunity is required for the efficient *Brucella abortus* clearance in RAW 264.7 Cells / H. T. Hop, A. W. B. Reyes, T. X. N. Huy [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2017.00437. – Text : electronic // Front Cell Infect Microbiol. – 2017. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29062811/> (date of access : 29.04.2021).
32. Allogeneic bone marrow transplantation is associated with a preferential femoral neck bone loss / N. Buchs, C. Helg, C. Collao [et al.] // Osteoporos Int. – 2001. – Vol. 12, Issue 10. – P. 880–886.
33. Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study / J. Paccou, L. Merlusca, I. Henry-Desailly [et al.] // Ann Oncol. – 2014. – N 2. – P. 481–486.
34. 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.] // EndocrPract. – 2016. – Vol. 22, Issue 4. – P. 1–42.
35. Ansell, S. M. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S. M. Ansell. – DOI 10.1002/ajh.25071. – Text : electronic // Am J Hematol. – 2018 Vol. 93, Issue 5. – P. 704–715. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25071> (date of access : 28.04.2021).

36. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results / C. Decanter, F. Morschhauser, P. Pigny [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2010. – Vol. 20, Issue 2. – P. 280–285.

37. Aspray, T. J. Osteoporosis and the ageing skeleton / T. J. Aspray, T. R. Hill. – DOI 10.1007/978-981-13-3681-2_16. – Text : electronic // *Subcell Biochem*. – 2019. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888662/> (date of access : 28.04.2021).

38. Association of chemoradiotherapy with thoracic vertebral fractures in patients with esophageal cancer / K. Fujii, K. Sakanaka, R. Uozumi [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.13952. – Text : electronic // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3, Issue 9. – P. e2013952. URL : <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2770059> (date of access : 29.04.2021).

39. Bassett, J. H. D. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance / J. H. D. Bassett, G. R. Williams. – DOI 10.1210/er.2015-1106. – Text : electronic // *Endocr. Rev*. – 2016. – Vol. 37, Issue 2. – P. 135–187. – URL : <https://academic.oup.com/edrv/article/37/2/135/2683974> (date of access : 14.05.2021).

40. Bhatia, S. Long-term health impacts of hematopoietic stem cell transplantation inform recommendations for follow-up / S. Bhatia. – DOI 10.1586/ehm.11.39. – Text : electronic // *Expert Rev Hematol*. – 2011. – Vol. 4, Issue 4. – P. 437–452. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21801135/> (date of access : 14.05.2021).

41. 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 [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000005290. – Text : electronic // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, Issue 12. – P. e5290. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28328798/> (date of access : 14.05.2021).

42. Bone loss and hematological malignancies in adults: a pilot study / R. Ruchlemer, M. Amit-Kohn, A. Tvito [et al.]. – DOI 10.1007/s00520-018-4143-z. –

Text : electronic // SupportCareCancer. – 2018. – Vol. 26, Issue 9.–P. 3013–3020.–
URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29549514/> (date of access : 14.05.2021).

43. Bone loss and its management in long-term survivors from allogeneic stem cell transplantation / L. Tauchmanová, A. Colao, G. Lombardi [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2006-2870.– Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2007.Vol. 92, Issue 12. – P. 4536–4545. –
URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911175/> (date of access : 14.05.2021).

44. Bone management in hematologic stem cell transplant recipients / D. Kendler, J. Body, M. Brandi [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-018-4669-4. – Text : electronic // Osteoporos Int. – 2018. – Vol. 29, Issue 12. – P. 2597–2610. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178158/> (date of access : 24.06.2021).

45. Bone mineral density is close to normal for age in long-term lymphoma survivors treated with high-dose therapy with autologous stem cell transplantation / M. Seland, K. B. Smeland, T. Bjørø [et al.] // ActaOncologica. – 2017. – Vol. 56, Issue 4. – P. 590–598.

46. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia / H. Inaba, X. Cao , A. Q. Han [et al.] // Cancer. – 2018. – Vol. 124, Issue 5. – P. 1025–1035.

47. Briot, K. Glucocorticoid-induced osteoporosis / K. Briot, C. Roux. – DOI 10.1136/rmdopen-2014-000014. – Text : electronic // RMD Open. – 2015. – Vol. 1, Issu 1. – URL : <https://rmdopen.bmj.com/content/1/1/e000014>. (date of access : 14.05.2021).

48. Bröckelmann, P. J. Moving things forward in Hodgkin lymphoma / P. J. Bröckelmann, B. Böll. – DOI 10.12688/f1000research.16077.1. – Text : electronic // F1000Res. – 2018. – URL : <https://f1000research.com/articles/7-1786> (date of access : 19.04.2021).

49. Calcitonin induces bone formation by increasing expression of Wnt10b in osteoclasts in ovariectomy-induced osteoporotic rats / C. Y. Hsiao, T. H. Chen, T. H. Chu [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2020.00613. – Text : electronic // Front

Endocrinol (Lausanne). – 2020 – URL :
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013696/>. (date of access : 29.04.2021).

50. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 / K. D. Miller, R. L. Siegel, C. C. Lin [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2016. – Vol. 66, N 4. – P. 271–289.

51. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence / P. D. Poorvu, A. L. Frazier, A. M. Feraco [et al.]. – DOI 10.1093/jncics/pkz008. – Text : electronic // JNCI Cancer Spectr. – 2019. – Vol. 3, Issue 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360893/> (date of access : 14.05.2021).

52. Cancers among adolescents and young adults at one institution in Japan / K. Kamimura, Y. Matsumoto, Q. Zhou [et al.] // Oncol Lett. – 2018. – Vol. 16, N 6. – P. 7212–7222

53. CD30, CD15, CD50, and PAX5 Expressions as Diagnostic Markers for Hodgkin Lymphoma (HL) and Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL) / D. Ranuhardy, E. Suzanna, R. M. Sari [et al.] // Acta Med Indones. – 2018. – Vol. 50, Issue 2. – P. 104–109.

54. Changes in the serum sex steroids, IL-7 and RANKL-OPG system after bone marrow transplantation: influences on bone and mineral metabolism / K. H. Baek, K. W. Oh., W. Y. Lee [et al.] // Bone. – 2006. – Vol. 39, Issue 6. – P. 1352–1360.

55. Cheson, B. D. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy / B. D. Cheson, S. Ansell, L. Schwartz [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 128, № 21. – P. 2489–2496.

56. Classic Hodgkin lymphoma in pelvis: A case report highlights diagnosis and treatment challenges / F. Tang, L. Min, Y. Ye [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000008196. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, Issue 39. – P. e8196. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953683/> (date of access : 14.05.2021).

57. Classic Hodgkin lymphoma with osseous involvement mimicking Langerhans cell histiocytosis in a child / K. Kuwahara, K. Kudo, A. Yashima-Abo [et al.]. – DOI 10.1016/j.humpath.2017.12.016. – Text : electronic // Hum Pathol. –

2018. – Vol. 77. – P. 147–151. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307624/> (date of access : 24.06.2021).

58. Classical Hodgkin lymphoma masquerading as chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report / M. Pham, S. Ressler, A. Rosenthal, K. Kelemen. – DOI 10.1186/s13256-017-1224-4. – Text : electronic // J Med Case Rep. – 2017. – Vol. 11, Issue 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212666/> (date of access : 14.05.2021).

59. Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region / K. Storck, M. Brandstetter, U. Keller, A. Knopf. – DOI 10.1186/s13005-018-0186-0. – Text : electronic // Head Face Med. – 2019. – Vol. 15, Issue 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606206/> (date of access : 14.05.2021).

60. Comparison of the effect of vitamin D on osteoporosis and osteoporotic patients with healthy individuals referred to the Bone Density Measurement Center / B. Shahnazari, J. Moghimi, M. Foroutan [et al.]. – DOI 10.1515/bmc-2019-0005. – Text : electronic // Biomolecular Concepts. 2019. – Vol. 10, Issue 1. – P. 44–50. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956224/> (date of access : 14.05.2021).

61. Compston, J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update / J. Compston. – DOI 10.1007/s12020-018-1588-2. – Text : electronic // Endocrine. – 2018. – Vol. 61, Issue 1. – P. 7–16. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691807/> (date of access : 29.04.2021).

62. Costa, S. Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue / S. Costa, M. R. Reagan. – DOI 10.3389/fendo.2019.00587. – Text : electronic // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – Vol. 10. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727661/> (date of access : 29.04.2021).

63. Cusano, N. E. Normocalcemic primary hyperparathyroidism / N. E. Cusano, S. J. Silverberg, J. P. Bilezikian. – DOI 10.1016/j.jocd.2012.12.001. – Text : electronic // J Clin Densitom. – 2013. – Vol. 16, Issue 1. – P. 33–39. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374739/> (date of access : 29.04.2021).

64. Cytokine profiles in osteoporosis suggest a proresorptive bias / F. Azizieh, R. Raghupathy, D. Shehab [et al.]. – DOI 10.1097/GME.0000000000000885. – Text :

electronic // Menopause. – 2017. – Vol. 24, Issue 9. – P. 1057–1064. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609384/> (date of access : 28.04.2021).

65. Dayer, J. M. A Brief history of IL-1 and IL-1 Ra in rheumatology / J. M. Dayer, F. Oliviero, L. Punzi. – DOI 10.3389/fphar.2017.00293. – Text : electronic // Front Pharmacol. – 2017. – Vol. 8. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440542/> (date of access : 29.04.2021).

66. Delitala, A. P. Thyroid hormone diseases and osteoporosis / A. P. Delitala, A. Scuteri, C. Doria. – DOI 10.3390/jcm9041034. – Text : electronic // J Clin Med. – 2020. – 2010. – Vol. 9, Issue 4. – P. 1034. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268542/> (date of access : 29.04.2021).

67. Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial / R. A. Anderson, R. Remedios A. A. Kirkwood [et al.]. – DOI 10.1016/S1470-2045(18)30500-X. – Text : electronic // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19, Issue 10. – P. 1328–1337. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220622/> (date of access : 28.04.2021).

68. Disability and Pain are the Best Predictors of Sick Leave After a Distal Radius Fracture in Men / L. Egund, K. Önnby, F. McGuigan [et al.]. – DOI 10.1007/s10926-020-09880-4. – Text : electronic // J Occup Rehabil. – 2020. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10926-020-09880-4> (date of access : 29.04.2021).

69. Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism and the Proteomics/Metabolomics-Based Research / M. Sun, X. Wu, Y. Yu [et al.]. – DOI 10.3389/fcell.2020.576110. – Text : electronic // Front Cell Dev Biol. – 2020. – Vol. 8. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015068/> (date of access : 14.05.2021).

70. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women / O. Svejme, H. Ahlborg, J. Nilsson, M. Karlsson // BJOG. – 2012. – Vol. 119, Issue 7. – P. 810–816.

71. Economic Burden of Osteoporotic Fracture of the Elderly in South Korea: A National Survey / J. Kim, E. Lee, S. Kim, T. Lee // Value Health Reg Issues. – 2016. – Vol. 9. – P. 36–41.

72. Effects of dihydrotestosterone on osteoblast activity in curdlan-administered SKG mice and osteoprogenitor cells in patients with ankylosing spondylitis / S. Jo, E. J. Lee, B. Nam [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-020-02217-9. – Text : electronic // J Arthritis Res Ther. – 2020 – URL : <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-020-02217-9> (date of access : 29.04.2021).

73. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management / B. Oronsky, S. Caroen, A. Oronsky [et al.]. – DOI 10.1007/s00280-017-3392-8. – Text : electronic // Cancer Chemother Pharmacol. – 2017. – Vol. 80, Issue 5. – P. 895–907. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730291/> (date of access : 14.05.2021).

74. Emerging issues among adolescent and young adult cancer survivors / P. Patterson, F. E. J. McDonald, B. Zebrack, S. Medlow // Semin Oncol Nurs. – 2015. – Vol. 31, Issue 1. – P. 53–59.

75. Endocrine late effects in survivors of cancer in adolescence and young adulthood: a danish population-based cohort study / M. V. Jensen, K. Rugbjerg, S. de Fine Licht [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2018.0349. – Text : electronic // JAMA Netw Open. – 2018. – Vol. 1, Issue 2. – URL : <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2686037> (date of access : 29.04.2021).

76. Epidemiology of low-energy wrist, hip, and spine fractures in Chinese populations 50 years or older / Y. Zhu, X. Xing, S. Liu [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000018531. –Text : electronic // Medicine. – 2020. – Vol. 99, Issue 5 –URL :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000361/>(date of access : 14.05.2021).

77. Epstein-Barr virus BART microRNAs in EBV- associated Hodgkin lymphoma and gastric cancer / V. De Re, L. Caggiari, M. De Zorzi [et al.]. – DOI 10.1186/s13027-020-00307-6. – Text : electronic // Infect Agent Cancer. – 2020. –

Vol. 15. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310352/> (date of access : 29.04.2021).

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

79. Expanding the Role of Thyroid-Stimulating Hormone in Skeletal Physiology / R. Baliram, R. Latif, M. Zaidi, T. F. Davies. – DOI 10.3389/fendo.2017.00252. – Text : electronic // *Front. Endocrinol.* – 2017. – URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00252/full> 8/ (date of access : 14.05.2021).

80. Extranodal manifestation of classical Hodgkin lymphoma in the head and neck region/ H. U. Völker, E. Becker, H. K. Müller-Hermelink, M. Scheich.– DOI 10.1007/s00106-019-00781-4. – Text : electronic // *HNO.* – 2020 – Vol. 68, Issue 1. – P. 32–39. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712877/> (date of access : 14.05.2021).

81. Extranodal presentation of Hodgkin's lymphoma of the sternum: A case report and review of the literature / Y. Li, Y. Qin, L. Zheng, H. Liu. – DOI 10.3892/ol.2017.7546. – Text : electronic // *Oncol Lett.* – 2018. – Vol. 15, Issue 2. – P. 2079–2084. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29434908/> (date of access : 24.06.2021).

82. Factors influencing the late phase of recovery after bone mineral density loss in allogeneic stem cell transplantation survivors / P. Anandi, N. A. Jain, X. Tian [et al.]. – DOI 10.1038/bmt.2016.85. – Text : electronic // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – URL : <https://www.nature.com/articles/bmt201685> (date of access : 28.04.2021).

83. Feng, X. Disorders of bone remodeling / X. Feng, J. M. McDonald // *Annu. Rev. Pathol.* – 2011. – Vol. 6 – P. 121–145.

84. Fertility preservation in Hodgkin's lymphoma patients that undergo targeted molecular therapies: an important step forward from the chemotherapy era

/ A. Traila, D. Dima, P. Achimas-Cadariu, R. Micu. – DOI 10.2147/CMAR.S154819. – Text : electronic // Cancer Manag Res. – 2018. – Vol. 10. – P. 1517–1526. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29942153/> (date of access : 14.05.2021).

85. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells / J. Reichel, A. Chadburn, P. G. Rubinstein [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 125, Issue 7. – P. 1061–1072.

86. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials / M. A. Amiche, J. M. Albaum, M. Tadrous [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-015-3455-9. – Text : electronic // Osteoporos. Int. – 2016. – Vol. 27, Issue 5. – P. 1709–1718. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694595/> (date of access : 28.04.2021).

87. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities / F. Borgström, L. Karlsson, G. Orsäter [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-020-0706-y. – Text : electronic // Arch Osteoporos. – 2020. – Vol. 15. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11657-020-0706-y> (date of access : 14.05.2021).

88. Friedman, D. N. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer / D. N. Friedman, E. S. Tonorezos, P. Cohen – DOI 10.1159/000495698. – Text : electronic // Horm Res Paediatr. – 2019. – Vol. 91. – N 2. – P. 118–127. – URL : <https://www.karger.com/Article/FullText/495698> (date of access : 29.04.2021).

89. Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk / E. L. Duncan, P. Danoy, J. P. Kemp [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pgen.1001372. – Text : electronic // PLoS genetics. – 2011. – Vol. 7. – URL : <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1001372> (date of access : 29.04.2021).

90. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.]. – DOI 10.3322/caac.21492. – Text : electronic // CA Cancer J

Clin. – 2018. – Vol. 33, Issue 6. – P. 394–424. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/> (date of access : 14.05.2021).

91. Global, regional, and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from the 2017 Global Burden of Disease study / L. Zhou, Y. Deng, N. Li [et al.]. – DOI 10.1186/s13045-019-0799-1. – Text : electronic // J Hematol Oncol. – 2019. – Vol. 12, N 107. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640759/> (date of access : 14.05.2021).

92. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis / A. Balasubramanian, S. W. Wade, R. A. Adler [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-016-3646-z. – Text : electronic // Osteoporos. Int. – 2016. – Vol. 27, Issue 11. – P. 3239–3249. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27273113/> (date of access : 28.04.2021).

93. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines / G. Mazziotti, A. M. Formenti, R. A. Adler [et al.]. – DOI 10.1007/s12020-016-1146-8. – Text : electronic // Endocrine. – 2016. – Vol. 54, Issue 3. – P. 603–611. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27766553/> (date of access : 24.06.2021).

94. Glucocorticoids and selumetinib are highly synergistic in RAS pathway-mutated childhood acute lymphoblastic leukemia through upregulation of BIM / E. C. Matheson, H. Thomas, M. Case [et al.]. – DOI 10.3324/haematol.2017.185975. – Text : electronic // Haematologica. – 2019. – Vol. 104, Issue 9. – P. 1804–1811. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655370/> (date of access : 24.06.2021).

95. Golds, G. Male hypogonadism and osteoporosis: the effects, clinical consequences, and treatment of testosterone deficiency in bone health / G. Golds, D. Houdek, T. Arnason. – DOI 10.1155/2017/4602129. – Text : electronic // Int J Endocrinol. – 2017. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408926/> (date of access : 29.04.2021).

96. Gonadal function recovery and fertility in women treated with chemo- and/or radiotherapy for Hodgkin's and non-hodgkin lymphoma / G. Gini, O. Annibali, D. Lupasco [et al.]. – DOI 10.1159/000499535. – Text : electronic // Chemotherapy. –

2019. – Vol. 64, N 1. – P. 36–41. – URL : <https://www.karger.com/Article/FullText/499535> (date of access : 29.04.2021).

97. Gonzalez, V. J. Role of radiation therapy in the treatment of Hodgkin lymphoma / V. J. Gonzalez. – DOI 10.1007/s11899-017-0385-y. – Text : electronic // *Curr Hematol Malig Rep.* – 2017. – Vol. 12, Issue 3. – P. 244–250. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497317> (date of access : 29.04.2021).

98. Green, J. Identifying and treating magnesium deficiency in cancer patients receiving platinum-based chemotherapy / J. Green, M. Valero, L. Perkowski. – Text : electronic // *Natural Medicine Journal.* – 2015. – Vol. 7, Issue 10. – URL : <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2015-10/identifying-and-treating-magnesium-deficiency-cancer-patients-receiving-platinum> (date of access : 29.04.2021).

99. Greenspan, F. S. *Basik and clinical endocrinology* / F. S. Greenspan, D. G. Gardner. – 7-th. ed. – New York, 2001. – P. 330–335.

100. Hakami, Y. Hypoparathyroidism / Y. Hakami, A. Khan. – DOI 10.1159/000491042. – Text : electronic // *Front Horm Res.* – 2019. – Vol. 51. – P.109–126. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641528> (date of access : 29.04.2021).

101. Hammam, T. Epidemiology and awareness of osteoporosis: a viewpoint from the Middle East and North Africa / T. Hammam // *Int. J. Clin. Rheumatol.* –2018. – Vol. 13, Issue 3. – P. 134–147.

102. Han, X. Body mass index, weight change, and survival in non-Hodgkin lymphoma patients in Connecticut women / X. Han, J. Stevens, P. T. Bradshaw. – DOI 10.1080/01635581.2013.741760. – Text : electronic // *Nutr Cancer.* – 2013. – Vol. 65, Issue 1. – P. 43–50. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23368912/> (date of access : 29.04.2021).

103. Harel, S. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma / S. Harel, C. Fermé, C. Poirot. – DOI 10.3324/haematol.2011.045856. – Text : electronic // *Haematologica.* – 2011. – Vol. 96, N 11. – P. 1692–1699. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21828120/> (date of access : 29.04.2021).

104. Harmer, D. Interleukin-6 interweaves the bone marrow microenvironment, bone loss, and multiple myeloma / D. Harmer, C. Falank, M. R. Reagan. – DOI 10.3389/fendo.2018.00788. – Text : electronic // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671025/> (date of access : 29.04.2021).

105. Hartmann, K. Thyroid disorders in the oncology patient / K. Hartmann. – DOI 10.6004/jadpro.2015.6.2.2. – Text : electronic // J Adv Pract Oncol. – 2015. – Vol. 6, Issue 2. – P. 99–106. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26649243/> (date of access : 29.04.2021).

106. High serum levels of IL-2R, IL-6, and TNF- α are associated with higher tumor burden and poorer outcome of follicular lymphoma patients in the rituximab era / P. Mozas, A. Rivas-Delgado, A. Rivero [et al.]. – DOI 10.1016/j.leukres.2020.106371. – Text : electronic // Leukemia Research. – 2020. – Vol. 9. – URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014521262030076X?via%3Dihub> (date of access : 14.05.2021).

107. High sex hormone-binding globulin concentration is a risk factor for high fibrosis-4 index in middle-aged Japanese men / Y. Fujihara, N. Hamanoue, H. Yano [et al.]. – DOI 10.1507/endocrj.EJ18-0505. – Text : electronic // Endocr J. – 2019. – Vol. 66, Issue 7. – P. 637–645. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068503/> (date of access : 29.04.2021).

108. Hip fracture and increased short-term but not long-term mortality in healthy older women / E. Le Blanc, T. Hillier, K. Pedula [et al.] // Arch Intern Med. – 2011. – Vol. 171. – P. 1831–1837.

109. Hip fracture, mortality risk, and cause of death over two decades / M. von Friesendorff, F. E. McGuigan, A. Wizert [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-016-3616-5. – Text : electronic // Osteoporos Int. – 2016. – Vol. 27, Issue 10. – P. 2945–2953. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27172936/> (date of access : 29.04.2021).

110. Hodgson, D. C. Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: optimizing treatment for individual patients / D. C. Hodgson // Clin Adv Hematol Oncol. – 2015. – Vol. 13, Issue 2. – P. 103–112.

111. Hu, K. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration / K. Hu, B. R. Olsen. – DOI 10.1016/j.bone.2016.06.013. – Text : electronic // Bone. – 2016. – Vol. 91. – P. 30–38. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353702/>. (date of access : 29.04.2021).

112. Hypercalcemia and Cancer: Differential Diagnosis and Treatment / J. Zagzag, M. Hu, S. Fisher, N. Perrier. – DOI 10.3322/caac.21489. – Text : electronic // Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68, Issue 5. – P. 377–386. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240520/> (date of access : 14.05.2021).

113. IL-1 plays an impotent role in the bone metabolism under physiological conditions / Y. M. Lee, N. Fujicado, H. Manaka [et al.] // Immunol. – 2010. – Vol. 22, N 10. – P. 805–816.

114. Immune evasion via PD-1/PD-L1 on NK cells and monocyte/macrophages is more prominent in Hodgkin lymphoma than DLBCL / F. Vari, D. Arpon, C. Keane[et al.]. – DOI 10.1182/blood-2017-07-796342. – Text : electronic // Blood. – 2018. – Vol. 131, Issue 16. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449276/> (date of access : 14.05.2021).

115. Impact of circulating bone-resorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation / W. Y. Lee, K. H. Baek, E. J. Rhee [et al.]. – DOI 10.1038/sj.bmt.1704535. PMID: 15170175. – Text : electronic // Bone Marrow Transplant. – 2004. – Vol. 34, Issue 1. – P. 89–94. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15170175/> (date of access : 24.06.2021).

116. Impact of timing of surgery in elderly hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis / T. Klestil, C. Röder, C. Stotter [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-018-32098-7. – Text : electronic // Sci Rep. – 2018. – N 13933. – URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32098-7> (date of access : 24.06.2021).

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

118. Inflammatory cytokines associated with cancer growth induce mitochondria and cytoskeleton alterations in cardiomyocytes / M. Buoncervello, S. Maccari, B. Ascione [et al.] // J Cell Physiol. – 2019. – Vol. 234, Issue 11. – P. 20453–20468.

119. Interferon-Gamma-Mediated Osteoimmunology / M. Tang, L. Tian, G. Luo, X. Yu. – DOI 10.3389/fimmu.2018.01508. – Text : electronic // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30008722/> (date of access : 14.05.2021).

120. Interleukin-6-dependent growth in a newly established plasmablastic lymphoma cell line and its therapeutic targets / S. Mine, T. Hishima, A. Suganuma [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-017-10684-5. – Text : electronic // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, Issue 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860565/> (date of access : 24.06.2021).

121. Is the treatment of Hodgkin's disease detrimental to the parathyroid gland? / Z. Miltényi , K. Keresztes , G. Lakos [et al.] // Acta Haematol. – 2004. – Vol. 112, N 3. – P. 148–151.

122. Junttila, I. S. Tuning the cytokine responses: an update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes / I. S. Junttila. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00888. – Text : electronic // Front Immunol. – 2018. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29930549/> (date of access : 29.04.2021).

123. Kalkan, R. The Interactions between bone remodelling, estrogen hormone and EPH family genes / R. Kalkan, P. Tulay // Crit Rev Eukaryot Gene Expr. – 2018. – Vol. 28, Issue 2. – P. 135–138.

124. Kaseb, H. Cancer, Lymphoma, Hodgkin / H. Kaseb, H. M. Babiker. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing LLC, 2018. – URL : https://scholar.google.com/scholar?hl=ru&as_sdt=0%2C5&q=Kaseb+H%2C+Babiker+H.M.+Cancer%2C+Lymphoma%2C+Hodgkin%2F%2F+Treasure+Island+%28FL%29

%3A+StatPearls+Publishing.+2018&btnG= (date of access : 29.04.2021). – Text : electronic.

125. Kaseb, H. Hodgkin Lymphoma / H. Kaseb, H. M. Babiker. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing LLC, 2020. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/> (date of access : 29.04.2021). – Text : electronic.

126. Lane, N. E. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments / N. E. Lane. – DOI 10.1007/s11914-019-00498-x. – Text : electronic // Curr Osteoporos Rep. – 2019. – Vol. 17, Issue 1. – P. 1–7. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685820/> (date of access : 24.06.2021).

127. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia / C. Berger, B. Le-Gallo, J. Donadieu [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2005. – Vol. 35, N 10. – P. 991–995.

128. Li, Z. Paradoxical roles of IL-4 in tumor immunity / Z. Li, L. Chen, Z. Qin. – DOI 10.1038/cmi.2009.53. – Text : electronic // Cell Mol Immunol. – 2009. – Vol. 6, Issue 6. – P. 415–422. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20003817/> (date of access : 24.06.2021).

129. Lin, J. C. Mortality, re-admission, and reoperation after hip fracture in nonagenarians / J. C. Lin, W. M. Liang. – DOI 10.1186/s12891-017-1493-5. – Text : electronic // BMC Musculoskelet Disord. – 2017. – N 144. – URL : <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-017-1493-5> (date of access : 24.06.2021).

130. Liu, B. The Effect of Glucocorticoids on Angiogenesis in the Treatment of Solid Tumors / B. Liu, J. E. Goodwin // J Cell Signal. – 2020. – Vol. 1, Issue 3. – P. 42–49.

131. Liu, Y. Long-term survival of femoral neck fracture patients aged over ninety years: Arthroplasty compared with nonoperative treatment / Y. Liu, C. W. Zhang, X. D. Zhao. – DOI 10.1186/s12891-020-03249-7. – Text : electronic // BMC Musculoskelet Disord. – 2020. – Vol. 21, Issue 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268893/> (date of access : 24.06.2021).

132. Loren, A. W. Fertility issues in patients with hematologic malignancies / A. W. Loren // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2015. – P. 138–145.

133. Low bone mineral density and high bone turnover in patients with non-hodgkin's lymphoma (NHL) who receive frontline therapy: results of a multicenter prospective study / K. Anargyrou, D. Fotiou, T. P. Vassilakopoulos [et al.]. – DOI 10.1097/HS9.0000000000000303. – Text : electronic // HemaSphere. – 2019. – Vol. 3, Issue 6. – P. e303. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6924549/> (date of access : 29.04.2021).

134. Low thyroid stimulating hormone levels are associated with low bone mineral density in femoral neck in elderly women / B. Ding, Y. Zhang, Q. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.arcmed.2016.07.009. – Text : electronic // Arch. Med. Res. – 2016. – Vol. 47, Issue 4. – P. 310–314. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268542/> (date of access : 29.04.2021).

135. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact / P. Pisani, M. Renna, F. Conversano [et al.]. // World J Orthop. – 2016. – Vol. 7, N 3. – P. 171–181.

136. Mathas, S. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology / S. Mathas, S. Hartmann, R. Küppers. – DOI 10.1053/j.seminhematol.2016.05.007. – Text : electronic // Semin Hematol. – 2016. – Vol. 53, Issue 3. – P. 139–147. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496304/> (date of access : 24.06.2021).

137. Medical treatment of severe osteoporosis including new concept of advanced severe osteoporosis / H. S. Choi, S. Y. Park, Y. M. Kim, [et al.] // Osteoporosis and Sarcopenia. – 2016. – Vol. 2, Issue 1. – P. 13–19.

138. Merza, W. Serum Magnesium Concentration in Patients with Leukemia and Lymphoma / W. Merza, Ali Y majid, Munaf S. Daoud. – Text : electronic // Journal of the Faculty of Medicine. – 2009. – Vol. 51, Issue 1. – P. 101–104. – URL : <https://www.iasj.net/iasj/article/843> (date of access : 24.06.2021).

139. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus conference on clinical practice in

chronic graft-versus-host disease / A. H. Hautmann, S. Elad, A. Lawitschka [et al.] // Transpl Int. – 2011. – Vol. 24, Issue 9. – P. 867–879.

140. Misorowski, W. Osteoporosis in men / W. Misorowski. – DOI 10.5114/pm.2017.68596. – Text : electronic // Prz Menopauzalny. – 2017. – Vol. 16, Issue 2. – P. 70–73. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721134/> (date of access : 24.06.2021).

141. Mohamad, N. V. A concise review of testosterone and bone health / N. V. Mohamad, I. N. Soelaiman, K. Y. Chin. – DOI 10.2147/CIA.S115472. – Text : electronic // Clin Interv Aging. – 2016. – Vol. 11. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27703340/> (date of access : 14.05.2021).

142. Molecular mechanisms of glucocorticoids on skeleton and bone regeneration after fracture. / Y. Hachemi, A. E. Rapp, A. K. Picke [et al.]. – DOI 10.1530/JME-18-0024. – Text : electronic // J Mol Endocrinol. – 2018. – Vol. 61, Issue 1. – P. R75-R90. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588427/> (date of access : 29.04.2021).

143. Mortality after hip fracture with vertebral compression fracture is poor / N. Imai, N. Endo, T. Hoshino [et al.] // J Bone Miner Metab. – 2016. – Vol. 34, N 1. – P. 51–54.

144. Narazaki, M. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases / M. Narazaki, T. Kishimoto. – DOI 10.3390/ijms19113528. – Text : electronic // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19, Issue 11. – P. 3528. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423923/> (date of access : 14.05.2021).

145. Narla, R. R. Bones and the sex hormones / R. R. Narla RR, S. M. Ott. – DOI 10.1016/j.kint.2018.03.021. – Text : electronic // Kidney Int. – 2018. – Vol. 92, Issue 2. – P. 239–242. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30031443/> (date of access : 14.05.2021).

146. Neunert, C. E. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? / C. E. Neunert. – DOI 10.1182/bloodadvances.2017009860. – Text : electronic // Blood Adv. – 2017. – Vol. 1, Issue 24. – P. 2295–2301. – URL :

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/1/24/2295/16214/Management-of-newly-diagnosed-immune> (date of access : 14.05.2021).

147. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone / T. D. Vu, X. F. Wang, Q. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.bone.2013.03.009. – Text : electronic // Bone. – 2013. Vol. 55, Issue 1. – P. 57–63. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541782/> (date of access : 14.05.2021).

148. Nitta, K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease / K. Nitta, A. Yajima, K. Tsuchiya. – DOI 10.2169/internalmedicine.8618-16. – Text : electronic // Intern Med. – 2017. – Vol. 56, Issue 24. – P. 3271–3276 – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29021477/> (date of access : 14.05.2021).

149. Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma of the Thyroid / Bello C. Tavares, J. Cassis, H. Simões, Duarte J. Sequeira. – DOI 10.1155/2016/8756723. – Text : electronic // Case Rep Endocrinol. – 2016. – Vol. 2016. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/crie/2016/8756723/> (date of access : 14.05.2021). 205

150. Odenthal, J. Plasticity of tumor cell invasion: governance by growth factors and cytokines / J. Odenthal, R. Takes, P. Friedl // Carcinogenesis. – 2016. – Vol. 37, Issue 12. – P. 1117–1128.

151. Oleson, C. V. Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases of Malabsorption and Inflammation / C. V. Oleson // Osteoporosis Rehabilitation. –2017. – P. 251–274.

152. Opportunistic evaluation of bone mineral density by PET-CT IN Hodgkin Lymphoma patients / B. Cohen, N. Hiller, A. Szalat, V. Vainstein. – DOI 10.4158/EP-2019-0122. – Text : electronic // Endocr Pract. – 2019. – Vol. 25, Issue 1. – P. 869–876. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31170364/> (date of access : 29.04.2021).

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

154. Osteoporosis development and vertebral fractures after abdominal irradiation in patients with gastric cancer / G.Yaprak, C. Gemici, S. Temizkan [et al.]. –

DOI 10.1186/s12885-018-4899-z. –Text : electronic // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18, N 972. – URL : <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4899-z>.(date of access : 14.05.2021).

155. Osteoporosis from an endocrine perspective: the role of hormonal changes in the elderly / R. Cannarella, F. Barbagallo., R. A. Condorelli [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8101564. – Text : electronic // J Clin Med. – 2019. – Vol. 8, Issue 10. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6832998/> (date of access : 19.04.2021).

156. Panday, K. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies / K. Panday, A. Gona, M. B. Humphrey // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2014. – Vol. 6, N 5. – P. 185–202.

157. Parathyroid hormone derivative with reduced osteoclastic activity promoted bone regeneration via synergistic bone remodeling and angiogenesis / J. Huang, D. Lin, Z. Wei [et al.]. – DOI 10.1002/sml.201905876. – Text : electronic // Small. – 2020. – Vol. 16, Issue 6. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31962381/> (date of access : 29.04.2021).

158. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction / B. Baselet, P. Sonveaux, S. Baatout, A. Aerts. – DOI 10.1007/s00018-018-2956-z. – Text : electronic // Cell. Mol. Life Sci. – 2019. – Vol 76, Issue 4. – P. 699–728. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-018-2956-z> (date of access : 14.05.2021).

159. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. / M. G. Roemer, R. H. Advani, A. H. Ligon [et al.]. – DOI 10.1200/JCO.2016.66.4482– Text : electronic //J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34, Issue 23. – P. 2690–2697. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069084/> (date of access : 14.05.2021).

160. Pendulum swings from hypo- to hyperthyroidism: thyrotoxicosis after severe hypothyroidism following neck irradiation in a patient with a history of Hodgkin's lymphoma / K. Lewandowski, K. Dąbrowska, J. Makarewicz, A. Lewiński. – DOI 10.1186/s13044-016-0030-1. – Text : electronic // Thyroid Res. – 2016. – N 1. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779284/> (date of access : 24.06.2021).

161. Prediagnostic plasma testosterone, sex hormone-binding globulin, IGF-I and hepatocellular carcinoma: etiological factors or risk markers? / A. Lukanova, S. Becker, A. Hüsing [et al.]. – DOI 10.1002/ijc.28342. – Text : electronic // Int J Cancer. – 2014. – Vol. 134, Issue 1. – P. 164–173. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801371/> (date of access : 24.06.2021).

162. Predictors of Hypothyroidism in Hodgkin Lymphoma Survivors After Intensity Modulated Versus 3-Dimensional Radiation Therapy / C. C. Pinnix, L. Cella, T. Y. Andraos [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2018.03.003. – Text : electronic // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2018. – Vol. 101, Issue 3. – P. 530–540. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681481/> (date of access : 14.05.2021).

163. Prevalence, predictive factors, and characteristics of osteoporosis in hyperthyroid patients / A. O. Ale, H. O. Ogbera Ebili [et al.]. – DOI 10.1155/2018/3540256. – Text : electronic // Int J Endocrinol. – 2018. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29849614/> (date of access : 18.04.2021).

164. Primary bony Hodgkin's lymphoma / F. Binesh, M. R. Mirjalili, A. Akhavan, H. Navabii. – DOI 10.1136/bcr.01.2012.5714. – Text : electronic // BMJ Case Rep. – 2012. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22787180/> (date of access : 14.05.2021).

165. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women / E. M. Stein, B. C. Silva, S. Boutroy [et al.]. – DOI 10.1002/jbmr.1841. – Text : electronic // J Bone Miner Res. – 2013. – Vol. 28, Issue 5. – P. 1029–1040. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23225022/> (date of access : 14.05.2021).

166. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus / A. A Khan, D. A. Hanley, R. Rizzoli [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-016-3716-2. – Text : electronic // Osteoporosis int. – 2017. – Vol. 28, Issue 1. – P. 1–19. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27613721/> (date of access : 24.06.2021).

167. Primary pulmonary Hodgkin's lymphoma: a rare etiology of a cavitary lung mass / H. El Hage, S. Hossri, B. Samra, D. El-Sayegh. – DOI 10.7759/cureus.1620. –

Text : electronic // Cureus. – 2017. – Vol. 9. – URL : <https://www.cureus.com/articles/8441-primary-pulmonary-hodgkins-lymphoma-a-rare-etiology-of-a-cavitary-lung-mass> (date of access : 29.04.2021).

168. Prognostic Significance of IL-6 in Hodgkin Lymphoma / S. Bhethanabhotla, A. Tiwari, M. C. Sharma [et al.]. – DOI 10.1007/s12098-019-02902-x. – Text : electronic // Indian J Pediatr. – 2019. – Vol. 86, Issue 6. – P. 551–554. – URL : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12098-019-02902-x> (date of access : 14.05.2021).

169. Prognostic significance of pretreatment serum cytokines in classical Hodgkin lymphoma / P. R. Marri, L. S. Hodge, M. J. Maurer [et al.]. – DOI 10.1158/1078-0432.CCR-13-1879. – Text : electronic // Clin Cancer Res. – 2013. – Vol. 19, Issue 24. – P. 6812–6819. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141626/> (date of access : 24.06.2021).

170. Prognostic value of some inflammatory markers in patients with lymphoma / N. Hamed Anber, A. H. El-Sebaie, N. H. E. Darwish [et al.]. – DOI 10.1042/BSR20182174. – Text : electronic // Biosci Rep. – 2019. – Vol. 39, Issue 3. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814315/> (date of access : 29.04.2021).

171. Pufall, M. A. Glucocorticoids and Cancer / M. A. Pufall. – DOI 10.1007/978-1-4939-2895-8_14. – Text : electronic // Adv Exp Med Biol. – 2015. – N 872. – P. 315–333. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216001/> (date of access : 14.05.2021).

172. Radiation effects on bone healing and reconstruction: interpretation of the literature / F. Jegoux, O. Malard, E. Goyenvallé [et al.] // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. – 2010. – Vol. 109, Issue 2. – P. 173–84.

173. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling / M. Tobeiha, M. H. Moghadasian, N. Amin, S. Jafarnejad. – DOI 10.1155/2020/6910312 – Text : electronic // Biomed Res Int. – 2020. – Vol. 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053481/> (date of access : 14.05.2021). 209

174. Rashidi, A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis / A. Rashidi, M. Ebadi, A. F. Cashen. – DOI 10.1038/bmt.2015.332. – Text : electronic // Bone Marrow Transplant. – 2016. – Vol. 51, Issue 4. – P. 521–528. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26726948/> (date of access : 14.05.2021).

175. Recent advances in the treatment of hip fractures in the elderly / J. C. Rozell, M. Hasenauer, D. Donegan, M. Neuman // F 1000 Res. – 2016. – Vol. 11. – P. 5.

176. Recombinant Human Thyrotropin Worsens Renal Cortical Perfusion and Renal Function in Patients After Total Thyroidectomy Due to Differentiated Thyroid Cancer / M. Saracyn, A. Lubas, B. Bober[et al.]. – DOI 10.1089/thy.2019.0372.– Text : electronic // Thyroid. – 2020.– Vol. 30, Issue 5. – P. 653–660. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31964314/> (date of access : 14.05.2021).

177. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in chinese men and women / Y. H. Hsu, S. A. Venners, H. A. Terwedow [et al.]. – DOI 10.1093/ajcn/83.1.146. – Text : electronic // Am J Clin Nutr. – 2006. – Vol. 83, Issue 1. – P. 146–54. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16400063/> (date of access : 29.04.2021).

178. Relationship between bone mineral density and body composition estimated by dual-energy x-ray absorptiometry: comparison between groups aged 20-39 and 40-59 years / K. Hayashida, Y. Takeda, H. Yatake [et al.]. – Text : electronic // Kobe J Med Sci. – 2015. – Vol. 61, Issue 4. – P. 97–101. – URL : http://www.lib.kobe-u.ac.jp/infolib/meta_pub/G0000003kernel_81009184 (date of access : 29.04.2021).

179. Resources-Stratified Guidelines for Classical Hodgkin Lymphoma / A. Relecom, M. Federico, J. M. Connors [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph17051783. – Text : electronic // Int J Environ Res Public Health. – 2020. – Vol. 17, Issue 5.–URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182952/> (date of access : 14.05.2021).

180. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis / M. T. Drake, M. H. Murad, K. F. Mauck [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2011-3058. – Text : electronic // J Clin Endocr Metab. 2012. – Vol. 97,

Issue6. – P.1861–1870. – URL :

<https://academic.oup.com/jcem/article/97/6/1861/2536556> (date of access : 29.04.2021).

181. Rizzo, S. E. Pathologic Fractures / S. E. Rizzo, S.Kenan. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing LLC, 2021. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644503/> (date of access : 12.06.2021). – Text : electronic.

182. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases / M. Rydzewska, M. Jaromin, I. E. Pasierowska[et al.]. – DOI 10.1186/s13044-018-0046-9. – Text : electronic // Thyroid Res. – 2018. – N 2. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449887/> (date of access : 14.05.2021).

183. Santosha, V. The immune microenvironment in Hodgkin lymphoma: T cells, B cells, and immune checkpoints / V. Santosha, Y. Anas.– DOI 10.3324/haematol.2015.132761. – Text : electronic // Haematologica. – 2016. – Vol. 101, Issue 7. – P. 794–802. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365459/> (date of access : 14.05.2021).

184. 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. Reineke [et al.] // J Clin Oncol. – 2005. – P. 7555–7564.

185. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma / A. Rueda Domínguez, J. Alfaro Lizaso, L.de la Cruz Merino [et al.]. – DOI 10.1007/s12094-015-1429-1. – Text : electronic // Clin Transl Oncol. – 2015. – Vol. 17, Issue 12. – P. 1005–1013. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497354/> (date of access : 14.05.2021).

186. Shamoon, R. P. Overview and outcome of Hodgkin's Lymphoma: Experience of a single developing country's oncology centre / R. P. Shamoon, M. D. Ali, N. P. Shabila. – DOI 10.1371/journal.pone.0195629. – Text : electronic // PLoSOne. – 2018. – Vol. 13, Issue 4. – P. e0195629. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649329/> (date of access : 14.05.2021).

187. Shanbhag, S. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress / S. Shanbhag, R. F. Ambinder. – DOI 10.3322/caac.21438. – Text :electronic // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68, Issue 2. – P. 116–132. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194581/> (date of access : 14.05.2021).

188. Short-term outcomes of hip fractures in patients aged 90 years old and over receiving surgical intervention / W. T. Lin, C. M. Chao, H. C. Liu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0125496. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, Issue 5. – P. e0125496. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25978368/> (date of access : 24.06.2021).

189. Shun, L. Brodt Metastatic Cells Can Escape the Proapoptotic Effects of TNF- α through Increased Autocrine IL-6/STAT3 Signaling / Li Shun, P. Ni Wang // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72. – P. 865.

190. Siddiqui, J. A. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement /J. A. Siddiqui, N. C. Partridge. – DOI 10.1152/physiol.00061.2014. – Text : electronic // Physiology (Bethesda). – 2016. – Vol. 31, Issue 3. – P. 233–245. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27053737/> (date of access : 14.05.2021).

191. Siderova, M. TSH-receptor antibodies may prevent bone loss in pre- and postmenopausal women with Graves' disease and Graves' orbitopathy / M. Siderova; K. Hristozov, A. Tsukeva. – DOI 10.20945/2359-39970000000027. – Text : electronic // Arch. Endocrinol. Metab. – 2018. – Vol. 62, N 2. – P. 221–226. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768627/> (date of access : 14.05.2021).

192. Skinnider, B. F. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma / B. F. Skinnider, T. W. Mak // Blood. – 2002. – Vol. 99, N 12. – P. 4283–4297.

193. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA lymphoma group trials / M. A. van der Kaaij, N. Heutte, J. van Echten-Arends [et al.] // Haematologica. – 2009. – Vol. 94, N 12. – P. 1691–1697.

194. Steinbuch, M. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture / M. Steinbuch, T. Youket, S. Cohen // *Osteoporos. Int.* – 2004. – Vol. 15, N 4. – P. 323–328.

195. Symptomatic osteonecrosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) / S. Borchmann, H. Müller, H. Haverkamp [et al.] // *Leukemia.* – 2019. – Vol. 33, Issue 2. – P. 439–446.

196. Terpos, E. Interaction between the skeletal and immune systems in cancer: mechanisms and clinical implications / E. Terpos, M. A. Dimopoulos. – DOI 10.1007/s00262-011-0974-x. – Text : electronic // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2011. – Vol. 60–P. 305–317. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-011-0974-x> (date of access : 14.05.2021). 206

197. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow, E. Campo, S. A. Pileri [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2016-01-643569. – Text : electronic // *Blood.* – 2016. – Vol. 127, Issue 20. – P. 2375–2390. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/> (date of access : 14.05.2021).

198. The coming of age of radiation-induced hyperparathyroidism: Evolving patterns of thyroid and parathyroid disease after head and neck irradiation / A. E. Stephen, K. T. Chen, M. Milas, A. E. Siperstein // *Surgery.* – 2004. – Vol. 136, Issue 6. – P. 1143–1153.

199. The influence of radiation on bone and bone cells-differential effects on osteoclasts and osteoblasts / A. J. Donaubauer, L. Deloch, I. Becker [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21176377. – Text : electronic // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, Issue 17. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7504528/> (date of access : 29.04.2021).

200. The Influence of thyroid pathology on osteoporosis and fracture risk: a review / D. Apostu, O. Lucaciu, D. Oltean-Dan [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics10030149. – Text : electronic // *Diagnostics (Basel).* – 2020. – Vol. 10, Issue 3. – P. 149. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151086/> (date of access : 28.04.2021).

201. The magnitude of gonadotoxicity of chemotherapy drugs on ovarian follicles and granulosa cells varies depending upon the category of the drugs and the type of granulosa cells / A. Yuksel, G. Bildik, F. Senbabaoglu [et al.]. // Hum Reprod. – 2015. – Vol. 30, Issue 12. – P. 2926–2935.

202. The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group Abdominal body composition measured by quantitative computed tomography and risk of non-spine fractures: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study / Y. Sheu, L. M. Marshall, K. F. Holton [et al.] // Osteoporos Int. – 2013. – Vol. 24, Issue 8. – P. 2231–2241.

203. The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature / H. N. Rier, A. Jager, S. Sleijfer [et al.] – DOI 10.1634/theoncologist.2016-0066 . – Text : electronic // Oncologist. – 2016. – Vol. 21, Issue 11. – P. 1396–1409. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5189631/> (date of access : 14.05.2021).

204. The Prevalence of Fragility Fractures in a Population of a Region of Southern Italy Affected by Thyroid Disorders / G. Maccagnano, A. Notarnicola, V. Pesce [et al.]. – DOI 10.1155/2016/6017165. – Text : electronic // BioMed Res. Int. – 2016. – Vol. 2016. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27807539/> (date of access : 24.06.2021).

205. The role of body mass index in survival outcome for lymphoma patients: US intergroup experience / F. Hong, T. M. Habermann, L. I. Gordon [et al.]. – DOI 10.1093/annonc/mdt594. – Text : electronic // Ann Oncol. – 2014. – Vol. 25, Issue 3. – P. 669–674. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4433526/> (date of access : 29.04.2021).

206. The skeletal consequences of thyrotoxicosis / J. J. Nicholls, M. J. Brassill, G. R. Williams, J. H. Bassett. – DOI 10.1530/JOE-12-0059. – Text : electronic // J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 213, Issue 3. – P. 209–221. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22454529/> (date of access : 14.05.2021).

207. Thyroid Hormone Actions and Bone Remodeling – The Role of the Wnt Signaling Pathway / F. Lademann, E. Tsourdi, L. C. Hofbauer, M. Rauner. –

DOI 10.1055/a-1088-1215. – Text : electronic // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2020. – Vol. 128, Issue 06/07. – P. 450–454. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958849/> (date of access : 24.06.2021).

208. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: Longitudinal study / R. Thayakaran, N. J. Adderley, C. Sainsbury [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.l4892. – Text : electronic // BMJ. – 2019. – Vol. 366. – URL: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4892/related> (date of access : 14.05.2021). 207

209. Thyroid-stimulating hormone (TSH) is associated with 30-day mortality in hip fracture patients / E. Rapacki, J. B. Lauritzen, C. M. Madsen [et al.]. – DOI 10.1007/s00068-019-01260-9. – Text : electronic // Eur. J. Trauma Emerg. Surg. – 2019. – Vol. 47, Issue 4. – P. 1081–1087. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31696265/> (date of access : 14.05.2021).

210. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Expression on Primary Cultured Human Extraocular Muscle Myoblasts / H. Y. Choi, H. Jeon, J. W. Yang [et al.]. – DOI 10.1080/02713683.2018.1501075. – Text : electronic // Curr Eye Res. – 2018. – Vol. 43, Issue 12. – P. 1484–1488. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30009641/> (date of access : 19.04.2021).

211. Treatment of autoimmune hemolytic anemia: real world data from a reference center in Mexico / J. C. Jaime-Pérez, P. Aguilar-Calderón, L. Salazar-Cavazos [et al.] // Blood Res. – 2019. – Vol. 54, N 2. – P. 131–136.

212. Treatment patterns and disease outcomes for pediatric patients with refractory or recurrent Hodgkin lymphoma treated with curative-intent salvage radiotherapy / C. L. Tinkle, N. L. Williams, H. Wu [et al.]. – DOI 10.1016/j.radonc.2019.01.026. – Text : electronic // Radiother Oncol. – 2019. – Vol. 134. – P. 89–95. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478442/> (date of access : 14.05.2021).

213. TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin / F. Cianfarani, E. Baldini, A. Cavalli [et al.]. – DOI 10.1038/jid.2009.180. – Text : electronic // J Invest Dermatol. – 2010. – Vol. 130, Issue 1. – P. 93–101. – URL :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15345449> (date of access : 19.04.2021).

214. Tuchendler, D. Assessment of bone metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism. / D. Tuchendler, M. Bolanowski // *Endokrynol. Pol.* – 2013. – Vol. 64, Issue 1. – P. 40–44.

215. Tumor Necrosis Factor Inhibitors / V. Gerriets, P. Bansal, A. Goyal [et al.]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing LLC, 2020. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425/> (date of access : 29.04.2021). – Text : electronic.

216. Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis / A. M. Brotas, J. M. T. Cunha, E. H. J. Lago [et al.] // *An. Bras. Dermatol.* – 2012. – Vol. 87, N 5. – P. 673–683.

217. Udupa, C. B. K. Bleomycin in Hodgkin's Lymphoma – A Boon or a Bane? – A Retrospective Study of Bleomycin Pulmonary Toxicity in Hodgkin's Lymphoma / C. B. K. Udupa, P. Koteswar, K. S. Udupa. – DOI 10.4103/IJPC.IJPC_107_19. – Text : electronic // *Indian J Palliat Care.* – 2019. – Vol. 25, Issue 4. – P. 523–526. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673206/> (date of access : 29.04.2021).

218. Unmet needs and current and future approaches for osteoporotic patients at high risk of hip fracture / S. Ferrari, J. Reginster, M. L. Brandi [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-016-0292-1. – Text : electronic // *Arch Osteoporos.* – 2016. – Vol. 11, Issue 1. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5306171/> (date of access : 29.04.2021).

219. Unusual histology in Hodgkin's Lymphoma: report of an interesting case / S. Jetley, S. Khetrapal, M. Pujani [et al.]. – *Indian J Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 8, Issue 2. – P. 181–184.

220. Variant histology nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma – a route to transformation? / E. Szychot, A. Shankar, A. Haider, A. Ramsay. – DOI 10.1111/bjh.14607. – Text : electronic // *Br J Haematol.* – 2018. – Vol. 181, Issue 3. – P. 403–406. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369705/> (date of access : 14.05.2021).

221. Vestergaard, P. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients / P. Vestergaard, L. Mosekilde. – DOI 10.1089/105072502760043503. – Text : electronic // Thyroid. – 2002. – Vol. 12, N 5. – URL : <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/105072502760043503> (date of access : 14.05.2021).

222. Vijayakumar, R. Osteoporosis: An under-recognized public health problem: local and global risk factors and its regional and worldwide prevalence / R. Vijayakumar, D. Büsselberg. – DOI 10.5339/jlghs.2016.2. – Text : electronic // J. Local. Glob. Heal. – 2016. – Vol. 2016, Issue 1. – URL : <https://www.qscience.com/content/journals/10.5339/jlghs.2016.2> (date of access : 14.05.2021).

223. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation / P. Zhang, M. Peterson, G. L. Su, S. C. Wang. // Am J Clin Nutr. – 2015. – Vol. 101, Issue 2. – P. 337–343.

224. Vitamin D, calcium homeostasis and aging / V. Veldurthy, R. Wei, L. Oz [et al.]. – DOI 10.1038/boneres.2016.41. – Text : electronic // Bone Res. – 2016. – N 16041. – URL : <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.41> (date of access : 14.05.2021).

225. Walker, M. D. Primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, S.J. Silverberg. // Nat Rev Endocrinol. – 2018. – Vol. 14, Issue 2. – P. 115–125.

226. Witkowska, M. The role of radiotherapy in Hodgkin's lymphoma: what has been achieved during the last 50 years? / M. Witkowska, A. Majchrzak, P. Smolewski. – DOI 10.1155/2015/485071. – Text : electronic // Biomed Res Int. – 2015. – Vol. 2015. – URL : <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/485071/> (date of access : 14.05.2021).

227. Yen, P. M. TSH β -A New Bone to Pick / P. M. Yen. – DOI 10.1210/en.2016-1519. – Text : electronic // Endocrinology. – 2016. – Vol. 157, Issue 9. – P. 3402–3404. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27580809/> (date of access : 14.05.2021).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.....	С. 39
2.	Рисунок 2.2 – Структура пораженных лимфатических узлов у больных ЛХ.....	С. 42
3.	Рисунок 2.3 – Инструмент для расчета риска появления остеопоротических переломов и переломов шейки бедра по российской модели FRAX.....	С. 46
4.	Рисунок 3.1 – Снижение МПК в зависимости от стадии заболевания.....	С. 55
5.	Рисунок 3.2 – Снижение МПК в зависимости от объема опухолевой ткани.....	С. 56
6.	Рисунок 3.3 – Функциональные изменения щитовидной железы у больных ЛХ.....	С. 77
7.	Рисунок 3.4 – Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в зависимости от варианта лечения и СОД.....	С. 79
8.	Рисунок 3.5 – Снижение МПК в зависимости от функции ЩЖ.....	С. 86
9.	Рисунок 3.6 – Корреляционные взаимосвязи цитокинов у больных ЛХ.....	С. 96
10.	Таблица 2.1 – Клинико-демографическая характеристика обследованных больных ЛХ.....	С. 41
11.	Таблица 2.2 – Референсные значения уровней гормонов в крови и значения диагностического порога чувствительности.....	С. 48
12.	Таблица 3.1 – Значения МПК (г/см ²) в различных областях скелета у больных ЛХ.....	С. 51
13.	Таблица 3.2 – Распространенность остеопении и остеопороза в различных областях скелета (n = 160).....	С. 53
14.	Таблица 3.3 – Антропометрические характеристики у больных ЛХ с различной МПК.....	С. 54

15. Таблица 3.4 – Встречаемость остеопении и остеопороза при различных гистологических вариантах ЛХ.	С. 55
16. Таблица 3.5 – Изменение МПК в зависимости от схемы ПХТ.	С. 57
17. Таблица 3.6 – Факторы риска формирования остеопороза у больных ЛХ. Результаты ROC-анализа.	С. 59
18. Таблица 3.7 – Изменение МПК в различных отделах скелета у пациентов с ЛХ до и после терапии.	С. 61
19. Таблица 3.8 – Факторы риск развития остеопороза у больных с впервые выявленной ЛХ. Результаты ROC-анализа	С. 62
20. Таблица 3.9 – Десятилетняя вероятность перелома бедренной кости (%) и основных патологических переломов (%) по результатам расчета FRAX у больных ЛХ.	С. 63
21. Таблица 3.10 – Корреляции показателей МПК и FRAX с антропометрическими, клинико-гематологическими и анамнестическими данными у больных ЛХ.	С. 64
22. Таблица 3.11 – Параметры КСТ у больных ЛХ с различной МПК. .	С. 68
23. Таблица 3.12 – Корреляции между уровнем маркеров ремоделирования костной ткани, клинико-гематологическими, общепопуляционными и анамнестическими данными у больных ЛХ.	С. 72
24. Таблица 3.13 – Взаимосвязь между уровнем маркеров костного ремоделирования и МПК в различных отделах скелета у больных ЛХ.	С. 73
25. Таблица 3.14 – Изменения концентрации маркеров костного ремоделирования, ассоциированные со снижением МПК. Результаты ROC-анализа.	С. 74
26. Таблица 3.15 – Концентрации ТТГ и гормонов ЩЖ в сыворотке крови больных ЛХ в зависимости от метода лечения.	С. 76
27. Таблица 3.16 – Клинические симптомы, вероятно ассоциированные с манифестным гипотиреозом, у больных ЛХ.	С. 78

28. Таблица 3.17 – Корреляции концентраций ТТГ и гормонов ЩЖ с антропометрическими, клинико-гематологическими и анамнестическими данными у больных ЛХ. С. 80
29. Таблица 3.18 – Показатели ПТГ и фосфорно-кальциевого обмена у больных ЛХ в зависимости от варианта терапии С. 81
30. Таблица 3.19 – Значения гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы мужчин, больных ЛХ и в группе контроля. С. 82
31. Таблица 3.20 – Изменение уровня свободного тестостерона у больных ЛХ в зависимости от суммарной дозы алкилирующих цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов. С. 83
32. Таблица 3.21 – Концентрация гонадотропных гормонов и прогестерона у женщин, больных ЛХ в зависимости от фазы менструального цикла. С. 84
33. Таблица 3.22 – Взаимосвязь гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у женщин с антропометрическими и клинико-гематологическими данными. С. 85
34. Таблица 3.23 – Корреляции между уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и МПК в различных отделах скелета у больных ЛХ. С. 87
35. Таблица 3.24 – Анализ связи между уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и МПК в различных отделах скелета у мужчин, больных ЛХ. С. 89
36. Таблица 3.25 – Уровень прогестерона и гонадотропинов в сыворотке крови у женщин, больных ЛХ в зависимости от МПК. . . С. 91
37. Таблица 3.26 – Эндокринные нарушения, ассоциированные с остеопорозом, у больных ЛХ. С. 91
38. Таблица 3.27 – Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с ЛХ в зависимости от длительности заболевания С. 95
39. Таблица 3.28 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ЛХ в зависимости от стадии заболевания по Ann Arbor С. 97

40. Таблица 3.29 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов в дебюте ЛХ в зависимости от наличия В-симптомов . . . С. 98
41. Таблица 3.30 – Концентрация цитокинов при различных гистологических вариантах ЛХ в дебюте заболевания, пг/мл С. 98
42. Таблица 3.31 – Корреляции уровня цитокинов с антропометрическими, клинико-гематологическими и анамнестическими данными у больных ЛХ. С. 99
43. Таблица 3.32 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов с ЛХ после химиолучевой терапии в зависимости от изменения МПК С. 101
44. Таблица 3.33 – Факторы риска развития остеопроза у мужчин, больных с лимфомой Ходжкина. Результаты ROC-анализа. С. 103
45. Таблица 3.34 – Факторы риска развития остеопроза у женщин, больных с лимфомой Ходжкина. Результаты ROC-анализа. С. 104
46. Формула 1 – Дискриминантная функция риска выявления остеопороза у больных ЛХ после химиолучевой терапии. С. 104
47. Формула 2 – Дискриминантная функция риска выявления остеопороза у больных с впервые выявленной ЛХ. С. 105
48. Формула 3 – Дискриминантная функция риска выявления остеопороза у мужчин с ЛХ. С. 105
49. Формула 4 – Дискриминантная функция риска выявления остеопороза у женщин с ЛХ. С. 105

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Модель скрининга больных лимфомой Ходжкина для раннего выявления
детерминант формирования остеопении и остеопроза



Рисунок А.1 – Модель скрининга больных лимфомой Ходжкина для раннего выявления детерминант формирования остеопении и остеопроза