

На правах рукописи

Бадыкова Ксения Михайловна

**Верификация риска снижения минеральной плотности костной ткани
у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной
трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Праскурничий Евгений Аркадьевич**

Официальные оппоненты:

Булгакова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Аксенова Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 г. в ____ на заседании диссертационного совета 21.2.060.01, созданного на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиоцентре ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34, корп. 1) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Переверзева Кристина Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – В-клеточная злокачественная опухоль, чаще встречающаяся у лиц 16-35 лет [Каприн А.Д., 2022; Ansell, S. M., 2022]. Благодаря терапии, включающей цитостатики, глюкокортикостероиды (ГКС) и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась [Демина Е.А., 2021].

Однако отдаленные осложнения патогенетической терапии способны снижать качество жизни этих пациентов. В частности, это потеря минеральной плотности костной ткани (МПК), ведущая к нарушению костной микроархитектоники и развитию переломов. Сегодня проблема остеопороза у молодых пациентов с ЛХ является высокоактуальной для современной гематологии [Китаева Ю.С., 2023].

При оценке факторов риска остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, выделяют как общепопуляционные предикторы (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), семейный анамнез, курение, уровень физической активности, нутритивный статус), так и специфические, связанные с основным заболеванием и его лечением: влияние опухолевого процесса, цитостатиков, ГКС и сопроводительной терапии [Китаева Ю.С., 2023; Ofshenko, N., 2022].

До сих пор отсутствуют алгоритмы ранней диагностики и профилактики нарушений МПК у пациентов с ЛХ. В связи с этим разработка персонализированного подхода к решению этой проблемы является актуальной научно-практической задачей.

Степень разработанности темы исследования

Исследований, оценивающих состояние костной ткани и предикторы остеопороза у пациентов с ЛХ после ПХТ и аутоТГСК, крайне мало. Имеющиеся данные указывают на высокий риск потери МПК и переломов у молодых

пациентов с ЛХ [Китаева Ю.С., 2023; Ofshenko, N., 2022], что подтверждает прогностическую значимость ранней оценки вероятности развития остеопоротического процесса у данной категории пациентов.

Таким образом, оптимизация выявления предикторов остеопоротического процесса и их систематизация у пациентов молодого возраста с ЛХ после ПХТ является актуальной задачей.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

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

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

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

Научная новизна

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

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

В популяции пациентов с ЛХ, получивших цитостатическую терапию и аутоТГСК, также впервые продемонстрирована неравномерность степени утраты массы костной ткани в различных отделах скелета на основании денситометрической оценки состояния костей. Определены наиболее ценные области DXA-сканирования в рамках диагностики остеопении/остеопороза. В большей степени снижение минеральной плотности наблюдается в области шейки бедра, его проксимального отдела и составляет 0,82 [0,54;1,12] и 0,87 [0,62;1,07] г/см² соответственно. В этих же областях снижение МПК регистрируется с большей частотой (в 86% и 81% случаев соответственно). В поясничном отделе позвоночника, напротив, данный показатель составляет 1,01 [0,66;1,18] г/см², а частота случаев его снижения – 50%.

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

В ходе работы были разработаны новые подходы математического моделирования, созданные на основании машинного обучения, представляющие собой алгоритмы принятия решений касательно необходимости ранней диагностики и начала профилактических мероприятий остеопоротического процесса у категории пациентов молодого возраста с ЛХ после патогенетического лечения. Разработанные модели прогнозирования могут использоваться для определения необходимости профилактических вмешательств при риске снижения МПК у пациентов с ЛХ, перенесших химиотерапию и аутоТГСК. Их применение возможно как на основе анамнеза (в условиях недостаточного инструментального оснащения), так и с интеграцией данных денситометрии. По результатам оценки работы на тестовой выборке математическая модель обладает хорошими параметрами точности (71,4%), чувствительности (75,0%), а также удовлетворительной специфичностью (66,7%) при использовании ее с учетом данных денситометрического исследования. В случаях недоступности денситометрических данных значения точности при использовании данной модели составляют 71,4%, чувствительности – 75,0%, специфичности – 66,7%.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования продиктована необходимостью подтверждения клинико-гематологических факторов, увеличивающих вероятность возникновения остеопороза у молодых пациентов, завершивших патогенетическую терапию ЛХ, включая аутоТГСК. Полученные в ходе исследования данные позволили углубить знания и представления о роли

общепопуляционных и специфических факторов риска потери МПК у данной когорты пациентов. Верифицирован факт влияния на состояние костной ткани цитостатических препаратов, ГКС, препаратов сопроводительной терапии у пациентов с ЛХ, получивших ПХТ и аутоТГСК. Определена градация факторов риска остеопороза с учетом проводимого патогенетического лечения, что способствует повышению качества диагностики снижения МПК.

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

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

На основании данных диссертационного исследования разработаны инновационные прогностические модели, предназначенные для верификации показаний к профилактике остеопороза у пациентов с ЛХ после осуществления патогенетического лечения, в том числе аутоТГСК. Для построения моделей использовались результаты комплексного обследования пациентов, включающего стандартизированные анкеты и количественную оценку МПК методом денситометрии.

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

диагностической базе, персонифицировать подход к ведению данной категории пациентов.

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

4. Необходимость проведения профилактических мероприятий снижения

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

Степень достоверности и апробация результатов

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

Материалы исследования получили широкое обсуждение в научном сообществе на различных авторитетных площадках как российского, так и международного уровня. Материалы исследования были представлены в виде устных и постерных докладов на Международном научно-практическом форуме молодых ученых и специалистов «Ильинские чтения» (Москва, 2022 и 2023 гг.), V Научно-практической конференции с международным участием «Научный Авангард» (Москва, 2023 г.), а также на 18-м и 19-м Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2023 и 2024 гг.).

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

Результаты исследования нашли отражение в серии публикаций в рецензируемых научных изданиях, включая статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных. Научная новизна и практическая значимость

работы подтверждены тремя свидетельствами о государственной регистрации баз данных, а также успешным внедрением разработанных прогностических моделей в клиническую практику ведущих медицинских учреждений.

Основные положения и результаты исследования были апробированы 26 сентября 2025 года на совместном заседании кафедр терапии, восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, а также сестринского дела с курсом спортивной медицины Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна».

Личный вклад автора

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

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

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Публикации

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

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую работу отделения гематологии ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбурга.

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Научно-исследовательская работа осуществлялась на базе кафедры терапии Медико-биологического университета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Набор материала проводился в отделении онкогематологии ГАУЗ СО «СОКБ №1».

Критерии включения: подтверждённый диагноз ЛХ (подтвержденный гистологически и иммуногистохимически), наличие показаний к аутоТГСК после ПХТ. Исключались пациенты с тяжёлой сопутствующей патологией или другой онкологией в анамнезе.

Включено 63 пациента с ЛХ (30 мужчин, 33 женщины; медиана возраста 30 лет [17;45]; ИМТ 25 кг/м² [18;38]) и 30 здоровых добровольцев (18 женщин, 12 мужчин; медиана возраста 30 лет [25;38]; ИМТ 24 кг/м² [18;33]). Распределение по стадиям: II – у 22 (35%), III – у 20 (32%), IV – у 21 пациента (33%). Поражение костного мозга в дебюте у 12 (19%), В-симптомы у 41 (65%). Распределение по гистологическому типу выглядело следующим образом: нодулярный склероз у 59 (94%), смешанно-клеточный у 3 (5%), лимфоидное истощение у 1 пациента (2%). Среднее число курсов ПХТ – 8 [4;88], длительность – 10,5 мес. [4;53]. Всем с рефрактерным/рецидивирующим течением выполнена аутоТГСК.

Проведено интервьюирование (опросный бланк: 7 разделов – социально-демографические данные, здоровье, акушерско-гинекологический статус, физическая нагрузка, потребление Ca²⁺, курение, антропометрия) и двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (МПК, T- и Z-критерии). Данные использованы для создания прогностических моделей профилактики остеопороза после терапии, включая аутоТГСК.

Статистика: Python 3.9, критерий Шапиро–Уилка, непараметрические методы, критерий χ^2 Пирсона. Качественные признаки представлены абсолютными числами, долями (%), 95% ДИ. Различия значимы при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Анкетирование показало: хронические заболевания и частота переломов трубчатых костей между группами не различались, но у ЛХ намечалась тенденция к большему числу переломов предплечья, бедра и голени. Постцитостатическая аменорея – у 76% женщин с ЛХ (в контроле цикл сохранен). У пациентов с ЛХ достоверно чаще низкая физическая активность (29% vs 3%); потребление кальция и курение различались незначимо. Прием ИПП, ГКС и химиопрепаратов (кроме иммунотерапии) значимо влиял на костный метаболизм. Значимыми предикторами остеопороза после аутоТГСК при ЛХ являются ПХТ, ГКС, ИПП, низкая физическая активность, а у женщин – аменорея ≥ 6 мес. Результаты однофакторного регрессионного анализа полученных данных представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Результаты однофакторного регрессионного анализа ключевых факторов риска развития остеопороза среди пациентов с лимфомой Ходжкина, прошедших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

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

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

У женщин с ЛХ частота хронических заболеваний и переломов не отличалась от контроля (21% и 22%). У пациенток достоверно чаще была низкая физическая активность (24% и 6%) и дефицит кальция (33% и 12%); курение не различалось. Значимы различия по приёму ИПП, ГКС и химиопрепаратов. Ключевой специфический предиктор остеопороза – постцитостатическая аменорея.

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

У мужчин с ЛХ частота хронических заболеваний и переломов не отличалась от контроля, но достоверно чаще выявлены низкая физическая активность (37% и 0%), курение (70% и 41%), а также приём ИПП, ГКС и химиопрепаратов. Ключевые неспецифические факторы риска остеопороза для мужчин – низкая активность и курение. Независимо от пола значимые факторы: химиотерапия, ГКС и ИПП; дополнительно для женщин – аменорея, для мужчин – никотиновая интоксикация.

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

Всем участникам исследования проведена оценка состояния костной ткани посредством ДХА-сканирования в области проксимального отдела и шейки бедренной кости, поясничного отдела позвоночника. Полученные показатели

минеральной плотности отражены в Таблице 2.

Таблица 2 – Показатели минеральной плотности костной ткани при денситометрическом исследовании среди участников исследуемых групп

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

По данным Таблицы 2, у пациентов с ЛХ выявлено значимое снижение МПК во всех областях, причём более выраженная потеря ($p < 0,05$) — в шейке и проксимальном отделе бедра, чем в поясничном отделе.

Согласно данным на Рисунке 1, снижение МПК у пациентов с ЛХ после аутоТГСК одинаково часто встречается в проксимальном отделе (86%) и шейке бедра (81%), в поясничном отделе — у 50%. Остеопороз чаще в шейке бедра (51%), чем в проксимальном отделе (32%) и поясничном отделе (10%); остеопения — чаще в проксимальном отделе (54%). Таким образом, потеря МПК преимущественно локализована в шейке и проксимальной части бедра.

Также в качестве оценки состояния костной микроархитектоники мы использовали такой показатель как Z-критерий. Частота выявления остеопении на основании Z-критерия у пациентов исследуемой группы представлена на Рисунке 1.

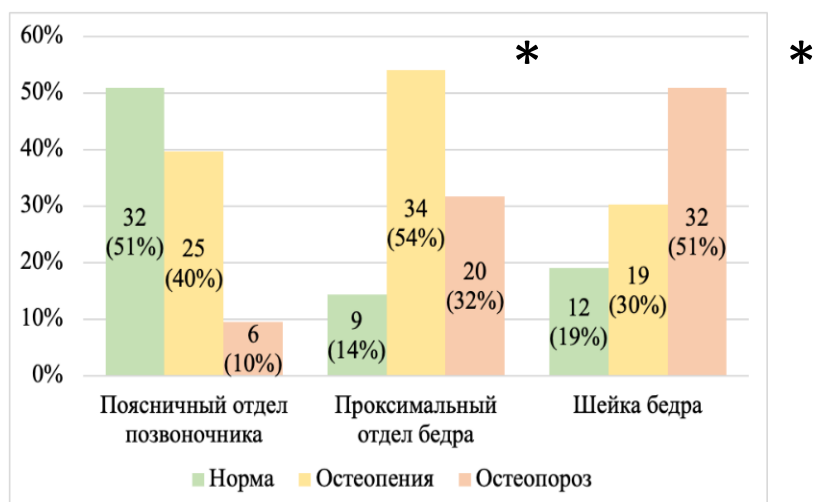


Рисунок 1 – Частота остеопении и остеопороза по данным денситометрии у пациентов с лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии в зависимости от области измерения

Примечание – * – все различия по выраженности снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при $p < 0,05$

Снижение Z-критерия у пациентов с ЛХ выявлено в шейке бедра у 10%, в проксимальном отделе – у 16%, в поясничном – у 19% (Рисунок 2). Для определения наиболее информативной зоны денситометрического измерения при снижении МПК использован однофакторный регрессионный анализ.

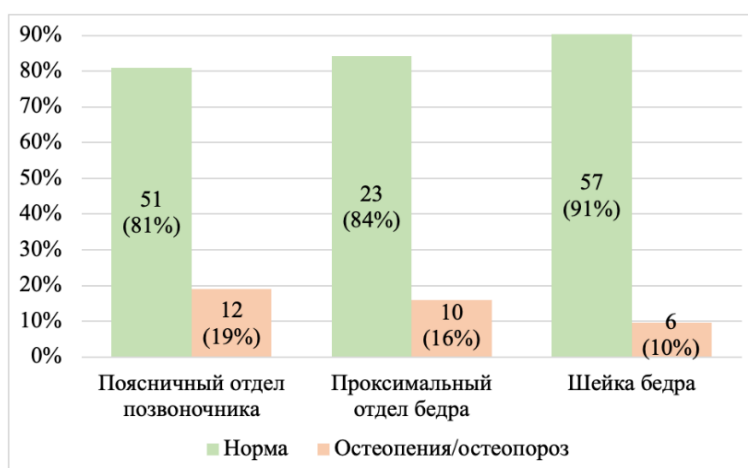


Рисунок 2 – Частота выявления остеопении на основании Z-критерия у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в сочетании со стандартной полихимиотерапией, в зависимости от области денситометрического измерения

Коэффициент детерминации ($R^2=0,062$, Таблица 3) подтверждает валидность ассоциации снижения МПК с проксимальным отделом бедра, что делает эту зону предпочтительной для ранней диагностики. Зависимость МПК от стадии ЛХ выявлена только в поясничном отделе (снижение при распространённых стадиях). В шейке и проксимальном отделе бедра межстадийных различий нет, но независимо от стадии там чаще встречаются остеопороз (шейка) или остеопения (проксимальный отдел).

Таблица 3 – Результаты однофакторной логистической регрессии

Область измерения	B	Exp (B) [95 % CI]	p	Pseudo R-squ
Шейка бедренной кости	0,184	1,202 [0,074, 19,6]	0,897	0,000
Проксимальный отдел бедра	5,020	151,411 [3,164,245,634]	0,011	0,062
Поясничный отдел позвоночника	0,215	1,24 [0,083, 18,545]	0,876	0,000
Примечание – все различия значимы при $p < 0,05$				

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

У женщин с ЛХ нет значимых отличий по МПК и Z-критерию от контроля, но отмечается тенденция к их снижению, особенно в проксимальном отделе бедра. Остеопороз чаще в шейке бедра (55%), остеопения — в проксимальном отделе (64%). Снижение Z-критерия чаще в поясничном отделе и проксимальном отделе бедра (15% и 9% в шейке). При аменорее нарушения тяжелее: остеопороз преобладает в шейке бедра, остеопения — в проксимальном отделе; Z-критерий снижен во всех зонах. Таким образом, у женщин с ЛХ МПК наиболее снижена в проксимальном отделе бедра, а Z-критерий — в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра.

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

У мужчин с ЛХ выявлено достоверное снижение МПК во всех областях (поясничный отдел, шейка и проксимальный отдел бедра) по сравнению с контролем; Z-критерий в норме. Остеопороз чаще обнаруживался в шейке бедра (47%), остеопения — в поясничном отделе (43%) и проксимальном отделе (47%). По Z-критерию остеопения чаще в поясничном отделе (27%).

Таким образом, у мужчин с ЛХ наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в проксимальном отделе и шейке бедренной кости, тогда как снижение Z-критерия чаще регистрируется в поясничном отделе позвоночника.

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

Нами были разработаны две модели прогноза необходимости профилактических мероприятий остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших аутоТГСК в дополнение к стандартной ПХТ, на основании методов машинного обучения.

Первая модель построена на данных опроса «Карта изучения факторов риска переломов».

Полученная прогностическая модель имеет вид уравнения:

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

где ВПР – это вероятность прогнозирования результата необходимости профилактики остеопороза, а $x = + 6,981 \times (\text{низкий уровень активности}) + 2,537 \times (\text{уровень физической активности}) + 2,501 \times (\text{переломы шейки бедра в анамнезе})$

+ 1,961 × (средний уровень активности) + 1,476 × (другие переломы) + 0,898 × (курение) + 0,409 × (индекс массы тела (ИМТ), кг/м²) + 0,274 × (высокий уровень активности) + 0,18 × (прием заместительной гормональной терапии) – 0,066 × (возраст, лет) – 0,126 × (количество переломов предплечья) – 0,214 × (масса тела, кг) – 0,332 × (низкий уровень потребления кальция) – 0,483 × (переломы предплечья) – 1,016 × (переломы у родителей в анамнезе) – 1,759 × (пол) – 14,865 × (удаление яичников).

Данная прогностическая модель обладает хорошими параметрами точности, чувствительности, а также удовлетворительной специфичностью (Таблица 4).

Таблица 4 – Параметры качества модели прогноза необходимости профилактики остеопороза на основании факторов риска

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

Вторая модель прогноза необходимости профилактики остеопороза у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии, основанная на данных денситометрии имеет вид уравнения:

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

где ВПР – вероятность прогнозирования результата – необходимости профилактики остеопороза, а $x = + 55,342 - 25,604 \times (\text{МПК шейки бедренной кости}) - 37,885 \times (\text{МПК проксимального отдела бедренной кости})$.

Настоящая модель обладает лучшими параметрами точности, чувствительности и специфичности, чем представленная модель, построенная на основании данных анкетирования (Таблица 5).

Таблица 5 – Параметры качества прогностической модели необходимости профилактики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина на основании денситометрических данных

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

Обе модели обладают высокой практической ценностью, могут использоваться отдельно или вместе для своевременного начала профилактики остеопороза у пациентов с ЛХ после аутоТГСК и ПХТ.

ВЫВОДЫ

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

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

3. Показатель минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших стандартную полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в большей степени снижен в области шейки бедра и его проксимального отдела и составляет 0,82 [0,54;1,12] и 0,87 [0,62;1,07] г/см² соответственно. В этих же

областях снижение минеральной плотности костной ткани регистрируется с большей частотой (в 86% и 81% случаев соответственно). В поясничном отделе позвоночника деминерализация выражена в меньшей степени: показатель минеральной плотности костной ткани составляет 1,01 [0,66;1,18] г/см², частота случаев его снижения – 50% (различия с соответствующими параметрами указанных выше областей исследования достоверны при $p < 0,05$).

4. У пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина, получивших патогенетическую терапию, межстадийные различия минеральной плотности костной ткани в областях её наибольшего снижения (шейка бедра и его проксимальный отдел) выявить не удастся, тогда как на уровне поясничного отдела позвоночника, отличающегося сравнительно меньшей выраженностью деминерализации, снижение минеральной плотности костной ткани более выражено у пациентов с распространенными стадиями заболевания.

5. Разработанный на основе математического моделирования алгоритм принятия решения о необходимости профилактики остеопороза, основанный на количественной оценке выявленных факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани, а также на степени их предиктивной значимости в отношении вероятности развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина, валидирован к использованию в вариантах как с учетом данных денситометрического исследования, так и без такового. По результатам оценки работы на тестовой выборке математическая модель, на которой основан данный алгоритм, обладает отличными параметрами точности (88,6%), чувствительности (95,0%), а также хорошей специфичностью (80,0%) при использовании ее с учетом данных денситометрического исследования. В случаях недоступности денситометрических данных значения точности при использовании данной модели составляют 71,4%, чувствительности – 75,0%, специфичности – 66,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Пациентам молодого возраста с лимфомой Ходжкина, имеющим предикторы развития остеопоротического процесса, необходимо выполнять двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию с целью ранней визуализации снижения минеральной плотности костной ткани в шейке и проксимальном отделе бедренной кости.

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Китаева, Ю. С. Оценка риска низкоэнергетических переломов у пациентов с лимфомой Ходжкина с поражением и без поражения костного мозга после аутологичной трансплантации костного мозга / Ю. С. Китаева, **К. М. Бадькова**, Е. А. Праскурничий // Ильинские чтения 2022 : Сборник материалов школы-конференции молодых учёных и специалистов, Москва, 06–07 октября 2022 года. – Москва: Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна. – 2022. – С. 171-174.

2. Китаева, Ю. С. Оценка распространенности снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, достигших ремиссии после стандартной полихимиотерапии и лиц с рефрактерным течением заболевания / Ю. С. Китаева, **К. М. Бадькова** // Сборник статей V Научно-

практической конференции «Научный авангард» и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов : Сборник статей V Научно-практической конференции и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов, Москва, 18–19 мая 2023 года. – Москва: Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна. – 2023. – С. 74-79.

3. Китаева, Ю. С. Оценка состояния минеральной плотности костной ткани у пациентов с рефрактерным и рецидивным течением лимфомы Ходжкина после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю. С. Китаева, **К. М. Бадыкова**, Е. В. Кузнецова // Ильинские чтения 2023 : Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов, Москва, 15–16 марта 2023 года. – Москва: Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна. – 2023. – С. 102-104.

4. **Бадыкова, К.М.** Факторы риска развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина. Обзор данных литературы / К.М. Бадыкова, Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий, Т.В. Стасюк // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. – 2024. – №3. – С. 63-72.

5. Нагиева, А. Р. Особенности диагностики остеопороза у женщин молодого возраста с лимфомой Ходжкина / А. Р. Нагиева, **К. М. Бадыкова**, Ю. С. Китаева // Терапия. – 2024. – 10 (S3). – С. 116-117.

6. Китаева, Ю. С. Особенности диагностики острого лимфобластного лейкоза, дебютирующего с поражения костной системы. Описание клинического наблюдения / Ю. С. Китаева, **К. М. Бадыкова**, Е. А. Праскурничий // Сибирское медицинское обозрение. – 2024. – №3(147). – С. 97-101.

7. Праскурничий, Е.А. Особенности денситометрической оценки костной ткани у молодых пациентов с лимфомой Ходжкина / Е.А. Праскурничий, **К.М. Бадыкова**, Ю.С. Китаева, А.Р. Нагиева, Д.В. Кичигина, Е.В. Кузнецова // Кремлевская медицина. – 2024. – №3. – С. 15–21.

8. **Бадыкова, К.М.** Особенности денситометрической оценки костной ткани у молодых пациентов с лимфомой Ходжкина / К. М. Бадыкова, Ю. С. Китаева, Е. А. Праскурничий // Архивъ внутренней медицины. – 2024. – 14 (3). – С. 173-180.

9. **Бадыкова, К.М.** Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина / К. М. Бадыкова, Ю. С. Китаева, Е. А. Праскурничий, А.Р. Нагиева, Е.В. Кузнецова // Российский медицинский журнал. – 2024. – 30 (5). – С. 475-485.

10. Нагиева, А. Р. Особенности верификации остеопороза у женщин с лимфомой Ходжкина / А. Р. Нагиева, Е. А. Праскурничий, Ю. С. Китаева, **К. М. Бадыкова** // Медицинский альманах. – 2024. – № 3(80). – С. 32-40.

11. **Бадыкова, К. М.** Верификация факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина / **К. М. Бадыкова**, Е. А. Праскурничий, Ю. С. Китаева // Терапия. – 2024. – Т. 10, № S6. – С. 60.

12. **Свидетельство** о государственной регистрации базы данных – «База

данных клинико-демографических параметров, ассоциированных с риском снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина» RU2024620171 от 12.01.2024 г. / правообладатель **Бадыкова К.М.**, соавторы Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А.

13. Свидетельство о государственной регистрации базы данных – «Прогностическая модель необходимости профилактики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина с комплексом денситометрических показателей» RU2024620778 от 16.02.2024 г. / правообладатель **Бадыкова К.М.**, соавторы Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А.

14. Свидетельство о государственной регистрации базы данных – «Прогностическая модель определения необходимости профилактики остеопороза, реализуемая у пациентов с лимфомой Ходжкина в условиях отсутствия данных денситометрии» RU2024621576 от 10.04.2024 г. / правообладатель **Бадыкова К.М.**, соавторы Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;

ГКС – глюкокортикостероиды;

ДРА, ДХА-сканирование – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (англ.: Dual-Energy X-ray Absorptiometry);

ИМТ – индекс массы тела;

ИПП – ингибиторы протонной помпы;

КТ – компьютерная томография;

ЛХ – лимфома Ходжкина;

МПК – минеральная плотность костной ткани;

ПХТ – полихимиотерапия;

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография;

ISCD – Международное общество по клинической денситометрии (англ.: International Society for Clinical Densitometry);

OPG – остеопротегерин (англ.: osteoprotegerin);

RANK – рецептор-активатор ядерного фактора каппа-бета (англ.: Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B);

RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-бета (англ.: Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand).