УДК 616-006.441 DOI: 10.15372/SSMJ20180408

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ, У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мария Сергеевна ВОЙТКО[1], Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА[1], Вадим Валерьевич КЛИМОНТОВ[1,2], Елена Викторовна МЕЗИТ[1]

[1] *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

[2] *НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6*

В настоящее время лимфома Ходжкина признана потенциально излечимым заболеванием, при применении современных программ химиотерапии могут быть излечены до 90 % пациентов. Достижение стойкой безрецидивной выживаемости ставит перед врачами вопрос об улучшении качества жизни пациентов и профилактики отдаленных последствий противоопухолевой терапии, одним из которых может быть снижение минеральной плотности костной ткани. На сегодняшний день рядом исследователей установлено, что среди лимфопролиферативных заболеваний лимфома Ходжкина сопряжена с наибольшим риском развития у больного остеопороза и остеопении. Снижение минеральной плотности костей скелета у данной категории пациентов может быть обусловлено применением глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов, входящих в протоколы полихимиотерапии, гипогонадизмом, вызванным токсическим эффектом химиотерапии, непосредственным лучевым воздействием на гонады, опухолевым процессом, снижением физической активности и другими факторами. Высокая значимость проблемы остеопороза определяется его социальными последствиями – переломами тел позвонков и костей периферического скелета, обусловливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность, и, таким образом, экономические риски в области здравоохранения. Целью настоящего обзора служит выявление основных закономерностей процессов ремоделирования костной ткани у больных лимфомой Ходжкина.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, денситометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественное заболевание лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфоузлов. К опухолевому субстрату ЛХ относят клетки Ходжкина, клетки Березовского – Рид – Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Выделяют две формы заболевания: классическую ЛХ и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием. Классическая ЛХ составляет приблизительно 95 % всех случаев ЛХ и подразделяется на четыре гистологических варианта: нодулярный склероз (NS I и II типа по Британской гистологической градации), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и вариант с лимфоидным истощением, встречающийся крайне редко.

Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,1 случая на 100 000 населения в год (3149 впервые выявленных больных), 2,2 – в странах Европы и 2,6 – в США. Смертность достигает 0,74 случая на 100 000 населения в год в России и 0,7 – в Европейском союзе [1]. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины, особенно в педиатрической популяции, где 85 % всех случаев приходится на мальчиков. Нодулярный склероз чаще встречается у молодых людей, тогда как смешанно-клеточный вариант преимущественно поражает

Войтко М.С. *– клинический ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПК и ППВ), e-mail: voytko.marie@yandex.ru*
Поспелова Т.И. *– д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПК и ППВ), e-mail: post_gem@mail.ru*
Климонтов В.В. *– д.м.н., зам. директора по научной работе, профессор РАН, e-mail: klimontov@mail.ru*
Мезит Е.В. *– аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПК и ППВ), e-mail: post_gem@mail.ru*

пожилых. Для ЛХ характерно бимодальное распределение по возрасту: у большинства пациентов первый пик заболеваемости приходится на период от 20 до 40 лет, а второй пик наблюдается после 50 лет. Стоит отметить, что выраженность возрастных пиков заболеваемости несколько отличается в разных странах [29].

Общепринятым стандартом лечения ранних стадий с благоприятным прогнозом являются 2–4 цикла полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией в суммарной очаговой дозе 30 Гр на зоны исходного поражения. Методом выбора для больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением ЛХ, а также для больных с первым ранним рецидивом является высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). С целью определения химиочувствительности опухолевых клеток, сокращения объема опухолевой массы и рекрутирования стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии обязательно проводится индукционная терапия II линии, преимущественно по схеме DHAP (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин). Терапией выбора для всех больных старше 60 лет остается режим ABVD в комбинации с лучевой терапией на резидуальную опухоль размером более 2,5 см. Схема BEACOPP-14 (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) является высокотоксичным режимом для абсолютного большинства этих больных [2].

Увеличение продолжительности жизни пациентов неразрывно связано с появлением патологических состояний и осложнений после терапии, нередко приводящих излеченных от ЛХ больных к инвалидизации и смертельному исходу. К серьезным отсроченным эффектам терапии при ЛХ относят легочные, сердечно-сосудистые осложнения, вторичные злокачественные опухоли, нарушения функции эндокринной и репродуктивной систем [7]. Одной из наиболее актуальных проблем в современной онкогематологии является остеопороз и связанные с ним низкоэнергетические переломы.

Остеопороз определяется как метаболическое заболевание скелета, характеризующееся потерей костной массы, изменением микроархитектоники кости и впоследствии переломами при минимальной травме. Рабочая группа ВОЗ оценивает степень остеопороза в соответствии с измерениями показателей минеральной плотности костной ткани (МПК) с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Остеопороз является многофакторным заболеванием, развитие которого связано с генетической предрасположенностью, образом жизни, физической активностью, эндокринологическим статусом, наличием отягощенного соматического фона, приемом ряда лекарственных препаратов, старением человека и индивидуальной продолжительностью жизни [4]. Известно, что ремоделирование костной ткани зависит от изменения фосфорно-кальциевого обмена, уровня тиреоидных и паратиреоидных гормонов, витамина D, гормона роста, кальцитонина, глюкокортикостероидов и т.д. Эффекты регуляторов, влияющих на метаболизм костной ткани, реализуются через основные сигнальные пути остеобластогенеза (канонический сигнальный путь Wnt) и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG). Изменение экспрессии молекул-регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза приводит к снижению прочности кости с возрастом и вследствие негативного влияния других факторов, что проявляется снижением МПК, нарушением микроархитектоники и, как следствие, переломами при минимальной травме [18].

Гемобластозы являются известным фактором риска развития вторичного остеопороза и низкоэнергетических переломов [27]. Среди лимфопролиферативных заболеваний остеопороз и остеопения, как осложнение терапии, чаще встречаются у больных ЛХ (до 88 % пациентов), нежели у пациентов с неходжкинскими лимфомами (67 %) и хроническим лимфоцитарным лейкозом (49 %) [36]. Снижение МПК поясничных позвонков выявляется у 50 % больных ЛХ. Вероятность уменьшения МПК зависит от числа циклов ПХТ [10]. В настоящее время отсутствуют эпидемиологические исследования, отражающие частоту встречаемости переломов различной локализации у пациентов с ЛХ.

Следует учитывать, что поражения костной ткани при лимфопролиферативных заболеваниях включают не только остеопороз, но и вторичные опухолевые поражения. Вторичное вовлечение костной ткани наблюдается у 5–15 % больных с ЛХ и у 30–53 % пациентов с неходжкинскими лимфомами. В структуре поражения костной системы при лимфомах кости таза составляют 54 %, длинные трубчатые кости – 21 %, позвоночник – 18 %, причем чаще вовлекается грудной отдел, реже – поясничный. Поражение шейного отдела позвоночника наблюдается редко. Средний возраст пациентов с неходжкинскими лимфомами с поражением позвоночника составляет 52,5 года, с ЛХ – 54 года [20]. Согласно литературным данным, у онкогематологических пациентов постепенное разрушение и деминерализация костной ткани вследствие развития опухолевого процесса

приводят к снижению прочности позвонка, что, в свою очередь, вызывает механическую нестабильность, приводящую к патологическому перелому. Разрушение и деформация тела позвонка, происходящие под действием силы тяжести либо при незначительной физической нагрузке, вызывают последующее равномерное или клиновидное снижение его высоты, сужение межвертебральных отверстий, сдавление спиномозговых корешков, развитие неврологического дефицита различной степени выраженности [5].

Помимо общепопуляционных факторов риска, снижение МПК у пациентов онкологического профиля может возникать под влиянием приема глюкокортикоидов (ГК) и цитостатических препаратов, входящих в программы ПХТ, дефицита половых гормонов, связанного с опухолью и ее лечением, и самого первичного заболевания [13].

Терапия ГК. ГК-индуцированный остеопороз является тяжелой формой вторичного остеопороза, для него характерны быстрая потеря костной массы и увеличение риска возникновения переломов вскоре после начала терапии ГК. В норме ГК необходимы для дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в остеоциты, но в фармакологических дозах данные гормоны отрицательно влияют на обе фазы костного ремоделирования: нарушают костеобразование, замедляют пролиферацию и дифференцировку остеобластов, ускоряют апоптоз и тормозят образование новых клеток, частично ингибируют продукцию интерлейкинов-1 и 6, изменяют костные эффекты цитокинов, уменьшают экспрессию ряда рецепторов на остеобластах. При ингибировании инсулиноподобного фактора роста усиливается костная резорбция, снижается продукция половых стероидов и остеопротегерина (эндогенного ингибитора резорбции). К опосредованным эффектам ГК относят ухудшение всасывания кальция в кишечнике; длительное применение ГК нарушает секреторную динамику паратгормона.

Взаимосвязь между глюкокортикоидной терапией и риском возникновения переломов является статистически значимой. Так, использование ГК в течение 3–6 месяцев служит серьезным фактором риска развития остеопороза и переломов, которые отмечаются у 30–50 % больных. При этом риск развития переломов возрастает уже в первые месяцы терапии и сохраняется выше популяционного уровня продолжительное время после отмены ГК [3]. Известно также о косвенном влиянии ГК на риск развития переломов в результате ГК-индуцированной миопатии. Мышечная слабость является одним из определяющих факторов риска падений и переломов у данных пациентов [17].

Риск возникновения переломов у больных, получающих ГК, преимущественно ассоциирован с пероральной терапией. Наибольшая опасность связана с использованием препаратов в суточных дозах, эквивалентных 7,5 мг преднизолона и выше [21]. Снижение МПК и повышение риска развития переломов наблюдаются и при альтернирующем приеме пероральных ГК [9]. Также известно, что некоторые пациенты, получающие терапию в низких дозах (< 2,5 мг преднизолона), демонстрируют более выраженную потерю костной массы, чем в случае использования высоких (> 7,5 мг) суточных доз. Из подобной градации дозировок следует, что пациенты, получающие терапию ГК продолжительностью более трех месяцев, вне зависимости от лекарственной формы находятся под угрозой развития остеопороза и переломов [3]. Больным ЛХ, получающим ПХТ по протоколу BEACOPP, преднизолон назначается в дозировке 40 мг/м^2 ежедневно в течение 14 дней. Полный курс лечения по схеме BEACOPP состоит из 4 циклов на ранних стадиях заболевания, из 6–8 циклов при распространенных стадиях или при наличии неблагоприятных факторов риска. Режим химиотерапии DHAP предусматривает назначение дексаметазона в дозировке 40 мг в течение четырех дней цикла. Высокие дозы ГК, используемые в указанных схемах, создают значительный риск развития остеопороза.

Отмечена связь между дозой ГК в схеме BEACOPP и развитием остеонекроза. Так, в недавнем исследовании D. Albano и соавт. [16] проанализированы результаты магнитно-резонансной томографии 42 пациентов с ЛХ, получавших три различных режима ПХТ (6 курсов ABVD, 2 курса ABVD + 4 курса BEACOPP, 2 курса ABVD + 8 курсов BEACOPP). Остеонекроз зафиксирован у шести из семи человек (86 %), получивших восемь курсов BEACOPP, и лишь у одного из пяти пациентов (20 %), получивших четыре курса ПХТ по данной схеме. У больных, которым проводилось лечение по схеме ABVD, остеонекроз не развивался. Из 48 выявленных остеонекротических поражений 48 % были обнаружены в области коленного сустава, у шести из семи пациентов наблюдался мультифокальный остеонекроз (86 %).

Цитостатические препараты. Клинические наблюдения показали, что цитостатические препараты могут вызывать остеопению главным образом в результате их прямого воздействия на остеобласты: химиотерапия нарушает метаболизм костной ткани в результате уменьшения количества остеобластов [19]. Повреждающее действие цитостатических препаратов на костный мозг оказывает негативное влияние на клетки,

участвующие в трансформации костной ткани, что в свою очередь вызывает нарушение процессов ее ремоделирования.

Реализация эффекта цитостатиков на костную ткань в значительной степени связана со способностью данных препаратов снижать продукцию половых гормонов. В ряде работ зафиксировано влияние алкилирующих препаратов, входящих в состав схем ПХТ, на репродуктивную систему; в зависимости от их суммарной дозы или комбинаций алкилирующих соединений с другими цитостатическими препаратами в схемах лечения выраженность гонадотоксичности может различаться [6].

Циклофосфамид в дозе 600 мг/м^2 способен блокировать сперматогенез у большинства пациентов. При последующем увеличении дозы препарат вызывает длительную, чаще необратимую, азооспермию у 68–95 % больных старшей возрастной группы и нарушения сперматогенеза более чем у 30 % подростков. Повреждение яичка характеризуется не только нарушением сперматогенеза, но и подавлением продукции половых гормонов, что документируется повышением уровня гонадотропинов. После окончания терапии ЛХ по протоколу MOPP или ChlVPP увеличение концентрации фолликулостимулирующего гормона выявлено у 89 % больных, еще у 24 % пациентов зафиксировано повышение содержания лютеинизирующего гормона [40]. После лечения по протоколу BEACOPP-base увеличение их уровня обнаружено у 93 и 21 % пациентов соответственно, а снижение концентрации тестостерона – у 57 % [38]. Известно, что дефицит тестостерона вызывает снижение МПК и мышечной массы [22, 31]. Наличие рецепторов к андрогенам обнаружено на остеобластах человека. Андрогены стимулируют пролиферацию остеобластов и выработку ими коллагена III типа. Дигидротестостерон способен увеличивать продукцию трансформирующего фактора роста β, количество рецепторов к инсулиноподобному фактору роста II в остеоцитах, активность щелочной фосфатазы и синтез проколлагена I типа, что говорит об усилении функции остеобластов [39].

Женщины с ЛХ, получающие алкилирующие препараты, также входят в группу риска по развитию гипогонадизма. Так, С.В. Шахтарина и соавт. [15] наблюдали развитие преждевременной недостаточности яичников у 40,5 % женщин с ЛХ и неходжкинскими лимфомами, получивших три или более цикла ПХТ, включавших алкилирующие препараты. Дефицит эстрогенов, являющийся общепризнанным фактором риска постменопаузального остеопороза [11], становится важным предиктором вторичного остеопороза при ЛХ. На сегодняшний день установлено прямое влияние эстрогенов на функцию клеток костной ткани через присутствующие в остеобластах, остеоцитах и остеокластах эстрогеновые рецепторы [32]. Протективный эффект эстрогенов в отношении костной резорбции опосредован их способностью через лиганд-рецепторные механизмы повышать функциональную активность остеобластов и остеоцитов, а также ингибировать остеокластогенез и увеличивать апоптоз остеокластов [30, 33].

Ауто-ТГСК. Имеются данные, что к развитию остеопороза у пациентов с гемобластозами может приводить высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК [37]. Последняя является вариантом лечения для отдельных групп пациентов со злокачественной лимфомой в течение почти трех десятилетий. Ауто-ТГСК привела к улучшению выживаемости для групп пациентов с лимфомой, у которых ранее был плохой прогноз, и в настоящее время является стандартной терапией при рецидиве ЛХ и при многих видах неходжкинских лимфом. Снижение МПК наблюдается и после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [24]. Алло-ТГСК может быть осложнена болезнью «трансплантат против хозяина» (БТПХ), которая развивается у 6–80 % выживших пациентов [21]. Лечение БТПХ осуществляется ГК и иммунодепрессантами, которые влияют на МПК. Несмотря на то, что БТПХ не является осложнением после проведения ауто-ТГСК, этот вид терапии может также вызвать нарушения в метаболизме костной ткани, возможно, вторичные по отношению к проведенной ПХТ, лучевой терапии, гипогонадизму или пониженному питанию [34].

Лучевая терапия является эффективным методом лечения ранних и промежуточных стадий ЛХ и важным компонентом комбинированной терапии с благоприятными прогностическими признаками. Облучение области шеи, нередко применяемое в лечении ЛХ, может оказывать непрямое влияние на костную ткань через изменение функции щитовидной железы. В числе функциональных изменений у больных ЛХ преобладает субклинический гипотиреоз. Вероятность его развития зависит от дозы облучения: после лучевой терапии с суммарной очаговой дозой (СОД) облучения 40 Гр субклинический гипотиреоз наблюдали у 33,6 % больных ЛХ, тогда как после облучения с СОД 20–30 Гр – у 12,8 %. Манифестный гипотиреоз развивался значительно реже – в 2 и 1,2 % случаев соответственно. Частота повышения уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе также зависит от дозы

облучения: увеличение титра антител после проведенной лучевой терапии на область шеи с СОД в 40 Гр зафиксировано у 41 % обследованных, с СОД 20–30 Гр – у 10,4 %. Гипертиреоз после лучевой терапии по поводу ЛХ развивается гораздо реже гипотиреоза и встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин [7].

Установлена связь гипертиреоза с лучевой терапией области шеи, в том числе в комбинации с ПХТ [23]. Гиперфункция щитовидной железы ведет к ускорению процессов образования и резорбции костной ткани, с преобладанием последней, развитию дисбаланса регуляции кальций-фосфорного обмена в виде гипокальциемии, гиперфосфатемии, гиперкальциурии. Для пациентов с гипотиреозом, напротив, характерно замедление костного метаболизма, процессов резорбции и костеобразования, уровень кальция и фосфора в крови и моче не изменяется [12].

Известно, что лучевая терапия с высокой СОД способствует атрофии трабекул костей, которая может быть осложнена переломами, и, кроме того, оказывает косвенное влияние на костную ткань через сосудистые изменения [26]. Роль сосудистых изменений в развитии остеопении у онкологических больных, получавших лучевую терапию, отражена и в работе J.W. Hopewell [25], в которой зафиксировано уменьшение МПК при СОД > 20 Гр и обсуждается связь между снижением кровотока в кости и СОД.

Опухолевый процесс. Снижение МПК у больных с ЛХ может быть связано не только с эффектами лечения, но и с самим опухолевым процессом. Изменение продукции цитокинов может являться одним из механизмов реализации эффекта опухоли на костную ткань. У пациентов с лимфомами наблюдается дисбаланс в системе цитокинов с преобладанием цитокинов провоспалительного ряда; данный дисбаланс не исчезает полностью после ПХТ [8]. Известно, что многие цитокины способны прямо или косвенно влиять на дифференцировку и апоптоз опухолевых клеток, стимулировать ангиогенез, тем самым обеспечивая рост и прогрессию опухоли [35]. Наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и факторов прогноза у онкогематологических больных являются цитокины с системными эффектами: ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-2, интерферон-γ, ИЛ-6 и ИЛ-4 [14]. Известно, что провоспалительные цитокины ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6 оказывают резорбтивное действие на костную ткань путем повышения активности RANK [28]. Роль цитокинов и других молекул, продуцируемых опухолью, в ремоделировании костной ткани при ЛХ заслуживает дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о высокой частоте развития остеопороза у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, особенно с ЛХ. Патогенез вторичного остеопороза при ЛХ носит многофакторный характер и включает в себя эффекты опухолевого процесса и его лечения с помощью ПХТ, включающей ГК и цитостатические препараты, лучевой терапии и ауто-ТГСК. Влияние цитостатических препаратов и лучевой терапии на МПК может быть опосредовано через эндокринные нарушения: гипогонадизм и дисфункцию щитовидной железы. Механизмы развития остеопороза при ЛХ заслуживают дальнейших исследований. В частности, требует уточнения вклад специфических факторов риска (опухолевой прогрессии, ПХТ, лучевой терапии), роль гормонов и других регуляторов, а также сигнальных путей, вовлеченных в костное ремоделирование. Актуальной задачей является разработка подходов к профилактике и лечению остеопороза при ЛХ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э., Бессмельцев С.С., Воробьев В.И., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Зарицкий А.Ю., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Мухортова О.В., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В., Шмаков Р.Г.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Буки Веди, 2014. 15–16.

2. *Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э., Бессмельцев С.С., Воробьев В.И., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Зарицкий А.Ю., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Мухортова О.В., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В., Шмаков Р.Г.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Буки Веди, 2014. 18–23.

3. *Антонова К.В., Супонева Н.А., Щербакова Н.И., Гришина Д.А., Белова Н.В., Кононова Л.В.* Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз у не-

врологических больных: мероприятия по профилактике и лечению // Нервно-мышеч. болезни. 2017. 7. (2). 10–20.

4. *Белая Ж.Е., Гребенникова Т.А., Дзеранова Л.К., Ильин А.В., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Чернова Т.О., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Бирюкова Е.В., Загородний Н.В., Илюхина О.Б., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Родионова С.С., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., Фарба Л.Я., Юренева С.В.* Клинические рекомендации по остеопорозу. М., 2016. 72 с.

5. *Валиев А.К., Соколовский А.В., Неред А.С., Мусаев Э.Р.* Малоинвазивные хирургические технологии при поражениях позвоночника в онкогематологии // Клин. онкогематология. 2013. 6. (2). 177–94.

6. *Винокуров А.А.* Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин // Клин. онкогематология. 2013. (3). 258–273.

7. *Даниленко А.А.* Отдаленные последствия лучевой и химиолучевой терапии первичных больных лимфомой Ходжкина: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Обнинск, 2017.

8. *Коптев В.Д., Скворцова Н.В., Поспелова Т.И.* Прогностическое значение цитокинового профиля у больных лимфомами // Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед. 2010. 8. (4). 143–149.

9. *Макдермотт М.Т.* Секреты эндокринологии. М.: Бином, 2015. 584 с.

10. *Пархоменко Р.А., Щербенко О.И., Удельнова И.А., Пуртова Г.С., Зуева А.В., Халиль Е.Ф., Сычева Н.А., Зелинская Н.И.* Состояние минеральной плотности костной ткани у лиц, перенесших лимфому Ходжкина в детском или подростковом возрасте // Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011. 1. (11). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/parkhom_v11.htm

11. *Поворознюк В.В., Григорьева Н.В.* Менопауза и остеопороз // Репродуктив. эндокринология. 2012. (2). 40–47.

12. *Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Московченко А.С., Вилков А.В., Кечайкин А.Н.* Состояние костного метаболизма при заболеваниях щитовидной железы // Мед. альманах. 2016. 4. (44). 154–157.

13. *Радулеску Г.Г., Матченкова Н.В., Белогурова М.Б.* Эндокринологические осложнения у пациентов, получивших противоопухолевую терапию в детском возрасте // Педиатр. 2016. 7. (1). 120–128.

14. *Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Обгольц Ю.Н., Нечунаева И.Н.* Клиническое значение некоторых цитокинов и их прогностическая роль у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюл. сиб. мед. 2008. 7. (3). 63–69.

15. *Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Щелконогова Л.Н., Павлов В.В.* Репродуктивная функция у женщин после лучевого и химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина, состояние здоровья родившихся детей // Злокачеств. опухоли. 2013. (2). 95–106.

16. *Albano D., Patti C., La Grutta L., Grassedonio E., Mulè A., Brancatelli G., Lagalla R., Midiri M., Galia M.* Osteonecrosis detected by whole body magnetic resonance in patients with Hodgkin Lymphoma treated by BEACOPP // Eur. Radiol. 2017. 27. (5). 2129–2136.

17. *Briot K., Roux C.* Glucocorticoid-induced osteoporosis // RMD Open. 2015. 1. (1). e000014.

18. *Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L., Kleerekoper M., Lewiecki E.M., Miller P.D., Narula H.S., Pessah-Pollack R., Tangpricha V., Wimalawansa S.J., Watts N.B.* American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis // Endocr. Pract. 2016. 22. (4). 1–42.

19. *Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W. In vitro* effects of combination chemotherapy on osteoblasts: implications for osteopenia in childhood malignancy // Bone. 2002. 31. 319–326.

20. *Durr H.R., Muller P.E., Hiller E., Maier M., Baur A., Jansson V., Refior H.J.* Malignant lymphoma of bone // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2002. 122. (1). 10–16.

21. *Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., Martin P., Chien J., Przepiorka D., Couriel D., Cowen E.W., Dinndorf P., Farrell A., Hartzman R., Henslee-Downey J., Jacobsohn D., McDonald G., Mittleman B., Rizzo J.D., Robinson M., Schubert M., Schultz K., Shulman H., Turner M., Vogelsang G., Flowers M.E.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease // Biol. Blood Marrow Transplant. 2005. 11. 945–956.

22. *Giwercman A.* Localized irradiation of testes with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. 73. (3). 596–603.

23. *Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R.* Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease // N. Engl. J. Med. 1991. 325. 559–605.

24. *Hautmann A.H., Elad S., Lawitschka A., Greinix H., Bertz H., Halter J., Faraci M., Hofbauer L.C., Lee S., Wolff D., Holler E.* 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 // Transpl. Int. 2011. 24. 867–879.

25. *Hopewell J.W.* Radiation-therapy effects on bone density // Med. Pediatr. Oncol. 2003. 41. (3). 208–211.

26. *Howland W.J., Loeffler R.K., Starchman D.E., Johnson R.G.* Postirradiation atrophic changes of bone and related complications // Radiology. 1975. 117. 677–685.

27. *Inaba H., Cao X., Han A.Q., Panetta J.C., Ness K.K., Metzger M.L., Rubnitz J.E., Ribeiro R.C.,*

Sandlund J.T., Jeha S., Cheng C., Pui C.H., Relling M.V., Kaste S.C. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia // Cancer. 2018. 124. (5). 1025–1035.

28. *Jorgesen N.R*. Cytokines and osteoporosis // Ugeskr. Laeger. 1997. 160. (1). 24–28.

29. *Kaseb H., Babiker H.M*. Cancer, Lymphoma, Hodgkin. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/

30. *Kondoh S., Imai Y*. Estrogen actions on osteocytes // Clin. Calcium. 2012. 22. (5). 721–726.

31. *Kotwal N., Upreti V., Nachankar A., Hari Kumar K.V.S*. A prospective, observational study of osteoporosis in men // Indian J. Endocrinol. Metab. 2018. 22. (1). 62–66.

32. *Krum S.A*. Direct transcriptional targets of sex steroid hormones in bone // J. Cell. Biochem. 2011. 112. (2). 401–408.

33. *Martin-Millan M., Almeida M., Ambrogini E., Han L., Zhao H., Weinstein R.S., Jilka R.L., O'Brien C.A., Manolagas S.C*. The estrogen receptor-alpha in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone // Mol. Endocrinol. 2010. 24. 323–334.

34. *McClune B.L., Polgreen L.E., Burmeister L.A., Blaes A.H., Mulrooney D.A., Burns L.J., Majhail N.S*. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients // Bone Marrow Transplant. 2011. 46. 1–9.

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

36. *Ruchlemer R., Amit-Kohn M., Tvito A., Sindelovsky I., Zimran A., Raveh-Brawer D*. Bone loss and hematological malignancies in adults: a pilot study // Support. Care Cancer. 2018. https://doi.org/10.1007/s00520-018-4143-z

37. *Seland M., Smeland K.B., Bjoro T., Falk R.S., Fossa S.D., Gjesdal C.G., Godang K., Holte H., Svartberg J., Syversen U., Bollerslev J., Kiserud C.E*. Bone mineral density is close to normal for age in long-term lymphoma survivors treated with high-dose therapy with autologous stem cell transplantation // Acta Oncol. 2017. 56. (4). 590–598.

38. *Sieniawski M*. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG) // Blood. 2008. 111. (1). 71–76.

39. *Soroko S.B., Barrett-Connor E., Edelstein S.L., Kritz-Silverstein D*. Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton // J. Bone Miner. Res. 1997. 12. (1). 16–23.

40. *Thomson A.B*. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. 16. (2). 311–334.

FACTORS AFFECTING BONE REMODELING IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA (REVIEW)

Mariya Sergeevna VOYTKO[1], Tatyana Ivanovna POSPELOVA[1], Vadim Valerievich KLIMONTOV[1,2], Elena Viktorovna MEZIT[1]

[1] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Russia, Krasny av., 52

[2] *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences*
630117, Novosibirsk, Russia, Arbuzov str., 6

Hodgkin's lymphoma is considered a potentially curable disease. Chemotherapy-based salvage regimens can achieve responses in 90 % of patients with Hodgkin's lymphoma. The possibility of achieving persistent disease-free survival poses a problem of ensuring a satisfactory quality of life and preventing the long-term consequences of antitumor therapy. One of those consequences may be a change in bone mineral density. Currently, a number of researchers have established that the risk of osteoporosis and osteopenia is highest in patients with Hodgkin's lymphoma as compared to patients with other lymphoproliferative disorders. The decrease in bone mineral density can be associated with polychemotherapy including various combinations of cytostatic drugs and glucocorticoids, hypogonadism caused by toxic effects of radiotherapy and chemotherapy, tumor process, low physical activity and other factors. The high importance of the problem of osteoporosis is determined from social consequences - fractures of the vertebral bodies and fractures of the peripheral skeleton. That leads to economic risks in the health care area and causing a high level of disability. The aim of the study was to reveal the main regularities of bone remodeling in patients with Hodgkin's lymphoma.

Key words: Hodgkin's lymphoma, bone mineral density, BMD, osteoporosis, dual-energy X-ray absorptiometry, dual X-ray absorptometry.

Voytko M.S. *– postgraduate student of the department of therapy, hematology and blood transfusion, e-mail: voytko.marie@yandex.ru*
Pospelova T.I. *– doctor of medical sciences, professor, head of the department of therapy, hematology and blood transfusion, prorector for science, e-mail: post_gem@mail.ru*
Klimontov V.V. *– doctor of medical sciences, professor of the RAS, deputy director for science, e-mail: klimontov@mail.ru*
Mezit E.V. *– postgraduate student of the department of therapy, hematology and blood transfusion, e-mail: post_gem@mail.ru*