



ФМБА РОССИИ
Федеральное медико-биологическое агентство



Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Адрес: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8
Тел.: 8 (499) 190-96-92
Сайт: www.mbufmbc.ru

Праскурничий Е.А., Китаева Ю.С., Паринов О.В.

ВЕРИФИКАЦИЯ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Учебное пособие

Москва, 2026

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна»
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИННОВАЦИЙ И НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Праскурничий Е.А., Китаева Ю.С., Паринов О.В.

**ВЕРИФИКАЦИЯ СНИЖЕНИЯ
МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ
КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ
С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА**

Учебное пособие

Москва 2026

УДК 616.411-006.441
ББК 55.694
П70

Праскурничий Е.А., Китаева Ю.С., Паринов О.В.

Верификация снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина. Учебное пособие. — М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026, 38 с.

Авторы:

Праскурничий Евгений Акадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Китаева Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Паринов Олег Викторович — доктор медицинских наук, главный врач ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России доцент кафедры терапии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Рецензенты:

Царенок Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кузнецова Елена Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В пособии изложены современные представления по вопросам этиологии и патогенеза остеопороза, ассоциированного с патогенетической терапией лимфомы Ходжкина, охарактеризованы наиболее значимые факторы риска заболевания. Представлены современные методы диагностики снижения минеральной плотности костной ткани. Учебное пособие предназначено для практикующих врачей (гематологов, ревматологов, терапевтов и др.), студентов медицинских вузов, клинических ординаторов.

ISBN 978-5-93064-411-1

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
2026

Содержание

Остеопороз.	4
Этиология и патофизиология.	5
Диагностика снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина	8
Инструментальная диагностика	16
Трабекулярный костный индекс (ТКИ)	19
Диагностика в лаборатории	20
Клинический случай № 1	25
Клинический случай № 2	30
Заключение	35
Список литературы	36

Остеопороз

Остеопороз – системное заболевание костной ткани, характеризующееся снижением насыщенности костной массы кальцием и другими микроэлементами, а также нарушением микроархитектоники и повышением риска низкоэнергетических переломов [1]. Проблемы, связанные с изменением минеральной плотности костей (МПКТ), представляют собой актуальную задачу в онкогематологии для молодых пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), обуславливая вопросы осложнений терапии, одним из которых является нарушение микроархитектоники костной ткани. ЛХ является потенциально излечимым заболеванием, которое развивается преимущественно в молодом и трудоспособном возрасте. Современные протоколы лечения ЛХ основаны на интенсивной полихимиотерапии (ПХТ), включающей цитотоксические противоопухолевые препараты и глюкокортикостероиды (ГКС), обуславливая хорошие показатели общей и безрецидивной выживаемости [2, 3, 4].

Проведение противоопухолевой терапии, хотя и используются в лечении ЛХ, ассоциируется с нежелательными явлениями, в частности, с возникновением вторичного остеопороза и повышенным риском развития низкоэнергетических переломов, снижающих качество жизни молодых пациентов. Несмотря на существующие научные данные о высоком риске развития нарушений МПК у пациентов с ЛХ, количество исследований, посвященных оценке состояния костной ткани у этой группы больных, остается недостаточным [5, 6, 7]. Программы профилактики этого осложнения у данной категории пациентов все еще находятся в стадии разработки. Таким образом, оценка влияния клинических и гематологических факторов, а также патогенетической терапии, на риск развития нарушений метаболизма костной ткани у пациентов с ЛХ, получающих противоопухолевое лечение, является важной научной задачей.

Этиология и патофизиология

В настоящее время недостаточно исследований о механизмах развития остеопороза и низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ. Актуальной задачей для ранней диагностики и определения тактики лечения является уточнения механизмов снижения МПК и развития переломов, а также выявление особенностей микроархитектоники костной ткани у пациентов молодого возраста с ЛХ.

Так в исследовании R. Ruchlemer и соавт. показали, что снижение МПК у пациентов с ЛХ диагностируется чаще, чем у лиц с неходжкинскими лимфомами и хронического лимфолейкоза (88 %, 67 % и 49 % соответственно) [8]. В еще одном крупном исследовании N.Ofshenko и соавт. установили, что у пациентов с ЛХ ранними стадиями и благоприятным прогнозом снижение МПК более, чем на 15 % по сравнению с исходным уровнем до конца терапии у 48 % обследованных пациентов. Результаты данных исследований показывают высокую распространенность остеопороза среди пациентов, получивших лечение по поводу ЛХ [5].

Результаты российских исследований подтверждают высокую частоту распространения нарушений МПК у пациентов с ЛХ, получивших химиотерапию. Пархоменко Р.А. и соавт. в своем исследовании оценили состояние костной ткани у 60 пациентов, получивших патогенетическую терапию по поводу ЛХ в детском или подростковом возрасте, и диагностировали снижение МПК у 50 % исследуемых лиц в поясничном отделе позвоночника, из которых у 18 % диагностирован остеопороз [8, 9, 10].

Патогенетическая терапия ЛХ оказывает ряд неблагоприятных эффектов на процессы костного метаболизма, проявляющиеся в большей степени угнетением формирования новой кости и в меньшей – активацией костной резорбции [9]. Костная ткань представляет собой коллагеновый матрикс, минерализованный включениями фосфата кальция [11, 12, 13]. Клеточный состав ее представлен остеобластами, участвующими в образовании новой кости; остеокластами, отвечающими за резорбцию костной ткани; остеоцитами, участвующими в минерализации и сохранении целостности кости [12, 13].

Регулирование метаболизма костной ткани реализуется через основные системы остеобластогенеза (канонический wnt-сигнальный путь) и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG). Важными факторами дифференцировки и функции является синтез

RANKL и OPG (остеопротегерин) остеобластами, взаимодействии с RANK-рецепторов остеокластов. Связываясь RANKL и RANK-рецепторы, стимулируют дифференцировку и активность остеокластов, однако OPG блокирует RANK-рецепторы, ингибируя функцию остеокластов. Таким образом, для здоровой костной ткани необходимо равновесие между RANK и OPG. Увеличение соотношения RANK/OPG приводит к повышению экспрессии RANK и понижает высвобождение RANKL из остеобластов. Повышение продукции остеокластов приводит к потере костной ткани [13, 14, 15].

Проблема нарушения МПК актуальна у пациентов с ЛХ и представляет значительный интерес, особенно процесс ремоделирования кости. По немногочисленным исследованиям, изучающим состояние костной ткани у пациентов с ЛХ, отмечается высокая частота распространения остеопении/остеопороза после проведения патогенетической терапии, в результате которой развивается дисбаланс между формированием и резорбцией костной ткани у пациентов, что вызывает снижение МПК и приводит к повышенной резорбции кости остеокластами и снижению работы остеобластов. Специфические ферменты, вырабатываемые остеобластами и остеокластами, поступающие в кровоток являются маркерами состояния костной ткани.

Механизм развития остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ многофакторный [7, 15]. Процесс поражения костной ткани опухолевыми клетками сложен и изучен недостаточно. Однако известно, что в образовании очагового поражения костной ткани при ЛПЗ принимают участие опухолевые клетки, клетки микроокружения (гемопоэтические стволовые клетки, макрофаги и т.д.). Опухолевая клетка продуцирует цитокины и факторы роста, влияющие на стимуляцию остеобластами выработку RANKL. При соединении RANKL с рецепторами на поверхности незрелых остеокластов, происходит их созревание, и ускорение резорбции кости. В процессе резорбции костной ткани освобождаются биологически активные вещества, которые стимулируют пролиферацию самих клеток опухоли [7, 15].

Кроме того, цитостатические препараты и глюкокортикостероиды, входящие в схемы противоопухолевой терапии, стимулируют продукцию остеокластогенного цитокина — интерлейкина-6 (ИЛ-6) и способствуют замедлению апоптоза зрелых остеокластов. Результатом клеточных эффектов данных препаратов

на остеокласты является образование большого количества остеокластов с более продолжительным периодом жизни, чем и объясняется активация процессов резорбции кости на клеточном уровне.

Непрямое действие противоопухолевых препаратов на процессы костного метаболизма связано со снижением абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте, ингибирующим действием на синтез активных метаболитов витамина Д, уменьшением количества специфических кальциевых каналов в двенадцатиперстной кишке, увеличением канальцевой реабсорбции кальция в почках. Как следствие, на фоне этих эффектов в некоторых случаях развивается вторичный гиперпаратиреоз, оказывающий дополнительное отрицательное воздействие на метаболизм кальция и процессы костеобразования.

Органический компонент, предположительно способствующий увеличению остеопоротических осложнений, встречается при распространенных стадиях заболевания, а именно IV стадии. По данным исследований, развитие метастатических поражений при ЛХ начинается в медуллярной плоскости, в которой находится костный мозг [15, 16, 17]. При росте опухоли происходит постепенное вовлечение в процесс костной ткани, при котором формируются вторичные по отношению к костному мозгу остеолитические и остеобластические очаги поражения [18, 19].

Поражение скелета реализуется за счет самого патологического процесса при поражении костного мозга, находящегося внутри тазовых костей, рёбер, грудины, костей черепа, внутри эпифизов и губчатого вещества эпифизов длинных трубчатых костей и, в ещё меньшей степени, внутри тел позвонков [20].

Снижение МПК ассоциированное с патогенетической терапией ЛХ является одной из самых частых форм вторичного остеопороза и приводит к повышению риска низкоэнергетических переломов типичных локализаций (проксимального отдела бедра, позвонков, предплечья) независимо от возраста, пола и показателей минеральной плотности костной ткани (МКТ) [21]. Несмотря на высокий риск развития ОП и ассоциированных с ним переломов, многие пациенты, принимающие схемы противоопухолевой терапии, не получают адекватных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение потерь костной массы и возникновение низкоэнергетических переломов [22].

Диагностика снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина

Диагностика снижения МПК у данной категории пациентов основывается на оценке клинико-анамнестических данных, лабораторных показателей, характеризующих кальций-фосфорный метаболизм, и результатов инструментальных методов исследования: рентгенографии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА).

Клинические проявления остеопороза, на ранних этапах снижения костной массы достаточно скудны и проявляются такими неспецифическими симптомами, как повышенная утомляемость, чувство «усталости» в поясничном отделе позвоночника, истончение кожи, ломкость ногтей, выпадение зубов, периодонтиты [18, 20, 22]. Зачастую диагноз устанавливается уже после наступления свершившегося перелома. В связи со скудностью клинических проявлений первостепенное значение в диагностике и профилактике остеопороза занимает выявление лиц с повышенной вероятностью возникновения низкоэнергетических переломов на основании оценки индивидуальных факторов риска, представленных в таблице 1.

Таблица 1.

Факторы риска развития остеопороза у лиц с лимфомой Ходжкина

Специфические	Популяционные
<ul style="list-style-type: none">• Гипоэстрогения:<ul style="list-style-type: none">– менопауза в возрасте до 45 лет,– аменорея длительностью более 12 месяцев в пременопаузе за исключением периода беременности и кормления грудью)• Применение патогенетической и сопроводительной терапии:<ul style="list-style-type: none">– цитостатические препараты– глюкокортикостероиды– ингибиторы протонной помпы– антибактериальные препараты• Гиподинамия	<ul style="list-style-type: none">• Курение• Переломы в анамнезе• Низкоэнергетические переломы в анамнезе у родственников (особенно переломы шейки бедра)• Недостаточное потребление кальция• Злоупотребление алкоголем• Дефицит витамина Д• Женский пол

Для сбора информации о потенциальных факторах риска снижения минеральной плотности костной ткани, исследования и анализа факторов риска участникам исследования была проведена процедура анкетирования с использованием опросника

«Карта изучения факторов риска переломов». Данный инструмент является комплексным, многофакторным опросником, разработанным для изучения факторов риска остеопороза.

Анкета включает 25 вопросов и предусматривает измерение 4 параметров. Ответы фиксировались преимущественно в закрытом формате с числовой категоризацией, для фиксации неструктурированных данных использовались открытые ответы. Анкета разделена на 7 структурных блоков, которые отражают социально-демографические характеристики, сопутствующую патологию, прием лекарственных средств, травмы, включая семейный анамнез, гинекологический анамнез, а также факторов образа жизни.

I блок (Социально-демографические данные) включает вопросы с 1 по 4. Данный блок обеспечивает сбор основной информации для стратификации выборки: пол, дату рождения, семейное положение и уровень образования.

II блок (Состояние здоровья) включает вопросы с 5 по 10, которые освещают выявление коморбидных состояний и медикаментозного воздействия, оказывающего прямое или косвенное влияние на МПК. Оценивается наличие эндокринопатий (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, в том числе инсулинозависимость), нарушение мозгового кровообращения, заболевания печени, ревматоидный артрит и гипертоническую болезнь, при наличии других заболеваний они фиксируются в открытой форме, а также прием глюкокортикостероидов, противосудорожных препаратов, антацидов, снотворных и седативных лекарственных средств, влияющих на метаболизм кости или повышающих риск падений. Анамнез переломов (7–10 вопрос) является одним из самых важных для оценки анамнестического риска. Детально фиксируется наличие переломов в пяти анатомических зонах (шейка бедра, предплечье, голень, ребра, другие). Для каждого перелома собираются 3 параметра: количество, возраст на момент перелома и уровень травмы. Кроме того, оценивается семейный анамнез переломов бедра и предплечья у родителей после 50 лет, и факт длительной иммобилизации.

III блок (Гинекологические данные) включает вопросы с 11–18. Данный раздел заполняется только женщинами и направлен на оценку гормонального профиля, в том числе косвенную оценку эстрогенов. В нем фиксируется возраст начала менструаций и менопаузы, эпизоды длительной аменореи, анамнез ЗГТ,

длительность приема контрацептивов, а также данные о беременности и родах.

IV блок (Физическая нагрузка) включает вопросы с 19–21. Фиксируется возраст начала трудовой деятельности и профессиональная нагрузка в трех возрастных интервалах (15–25, 25–50, после 50). Также оценивается ежедневная активность по времени ходьбы.

V блок (Потребление кальция) включает 22 и 23 вопросы. Эти вопросы служат для оценки нутритивного и поведенческого статуса. Фиксируется частота потребления молочных продуктов (твёрдый сыр, кефир/йогурт, молоко, творог) как в настоящее время, так и ретроспективно в трех возрастных интервалах (15–25, 25–50, после 50).

VI блок (Курение) включает 24 и 25 вопросы, которые оценивает текущий и прошлый статус курения, и интенсивность.

VII блок (Антропометрические данные) требуют измерения роста и веса с расчётом ИМТ, а также данных о размахе рук.

Исследование по изучению факторов риска остеопороза и переломов проводился по единой анкете «Карта изучения факторов риска переломов», разработанной на основе европейского опросника по перелому дистального отдела предплечья по возрасту (таблица 2).

Таблица 2

Карта изучения факторов риска переломов

ФАКТОР		КАТЕГОРИЗАЦИЯ ОТВЕТОВ
I. Социально-демографические данные		
1. Пол	<input type="checkbox"/>	мужской – 1; женский – 2
2. Дата рождения		_____ _____ _____ число месяц год (две последние цифры)
3. Семейное положение	<input type="checkbox"/>	одинокий – 1 в браке – 2 живём отдельно – 3 разведен (-а) – 4 вдова (-ец) – 5
4. Образование	<input type="checkbox"/>	начальное – 1 среднее – 2 среднее специальное – 3 высшее – 4

II. Состояние здоровья		
5. Говорил ли Вам когда-либо врач, что Вы страдаете одним из перечисленных ниже заболеваний?		
– тиреотоксикоз	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– гиперпаратиреоз	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– сахарный диабет	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– если “Да”, получаете ли Вы инсулин	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– нарушение мозгового кровообращения	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– хронические заболевания печени	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– ревматоидный артрит	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– гипертоническая болезнь	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– другие _____ (вписать)	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
6. Принимали ли Вы когда-либо следующие медикаменты (в виде инъекций или таблеток) на протяжении 1 года и более?		
– глюкокортикостероиды	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– противосудорожные препараты	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– антациды (алюминий содержащие)	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– снотворные и седативные препараты	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
7. Были ли у Вас переломы костей?		
а) ШЕЙКИ БЕДРА	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
количество	<input type="checkbox"/>	
возраст на момент перелома	<input type="checkbox"/>	
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	<input type="checkbox"/>	
б) ПРЕДПЛЕЧЬЯ	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
количество	<input type="checkbox"/>	
возраст на момент перелома	<input type="checkbox"/>	
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	<input type="checkbox"/>	
в) ГОЛЕНИ	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
количество	<input type="checkbox"/>	

возраст на момент перелома	<input type="checkbox"/>	
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	<input type="checkbox"/>	
г) РЁБЕР	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
количество	<input type="checkbox"/>	
возраст на момент перелома	<input type="checkbox"/>	
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	<input type="checkbox"/>	
д) ДРУГИЕ	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
количество	<input type="checkbox"/>	
возраст на момент перелома	<input type="checkbox"/>	
уровень травмы: 1, 2, 3, 4, 5 (вписать)	<input type="checkbox"/>	
8. Был ли перелом бедра у Ваших родителей в возрасте после 50 лет?		
– мать	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2 не знаю – 3
– отец	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2 не знаю – 3
9. Был ли перелом предплечья у Ваших родителей в возрасте после 50 лет?		
– мать	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2 не знаю – 3
– отец	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2 не знаю – 3
10. Были ли Вы прикованы к постели на период более 2 месяцев в течение двух последних лет?	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
III. Гинекологические данные		
11. Сколько Вам было лет, когда начались менструации?	<input type="checkbox"/>	
12. Возраст начала менопаузы	<input type="checkbox"/>	
13. Прерывались ли менструации на срок более 6 мес. (не считая беременности) до менопаузы?	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
14. Принимали ли Вы контрацептивы на протяжении более 3 месяцев непрерывно?	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
15. Удаляли ли Вам яичники?	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– если “Да”, то сколько было удалено?	<input type="checkbox"/>	
– возраст на момент операции	<input type="checkbox"/>	

16. Принимали ли Вы женские гормоны во время или после менопаузы?	<input type="checkbox"/>	да – 1 нет – 2
– если “Да”, то как долго (вписать)	<input type="checkbox"/>	
17. Были ли у Вас беременности?		
– если “Да”, количество (вписать)	<input type="checkbox"/>	
18. Количество родов? (вписать)	<input type="checkbox"/>	
IV. Физическая нагрузка		
19. Возраст начала Вашей трудовой деятельности?	<input type="checkbox"/>	
20. Укажите самую большую нагрузку, (связанную с профессиональной деятельностью), которую Вам приходилось выполнять ежедневно в течение следующих периодов жизни:		
15–25 лет	<input type="checkbox"/>	лёгкая – 1 средняя – 2 тяжёлая – 3 очень тяжёлая – 4
укажите профессию	<input type="text"/>	
25–50 лет	<input type="checkbox"/>	лёгкая – 1 средняя – 2 тяжёлая – 3 очень тяжёлая – 4
укажите профессию	<input type="text"/>	
после 50 лет	<input type="checkbox"/>	лёгкая – 1 средняя – 2 тяжёлая – 3 очень тяжёлая – 4
укажите профессию	<input type="text"/>	
21. Сколько времени Вы ежедневно ходите пешком?	<input type="checkbox"/>	не хожу – 1 менее получаса – 2 от получаса до 1 часа – 3 от 1 часа до 2х часов – 4 более 2 часов – 5
V. Потребление кальция		
22. Сколько дней в неделю обычно Вы едите следующие молочные продукты:		
твёрдый сыр	<input type="checkbox"/>	
кефир (йогурт)	<input type="checkbox"/>	
молоко	<input type="checkbox"/>	
творог	<input type="checkbox"/>	

23. Как часто Вы пили молоко в различные периоды жизни?	
а) в молодости (до 25 лет), я пил (-а) молоко:	<input type="checkbox"/> каждый день – 1 <input type="checkbox"/> каждую неделю, но не каждый день – 2 <input type="checkbox"/> реже, чем раз в неделю – 3
б) когда мне было 25–50 лет, я пил (-а) молоко:	<input type="checkbox"/> каждый день – 1 <input type="checkbox"/> каждую неделю, но не каждый день – 2 <input type="checkbox"/> реже, чем раз в неделю – 3
в) с 50 лет я пью молоко	<input type="checkbox"/> каждый день – 1 <input type="checkbox"/> каждую неделю, но не каждый день – 2 <input type="checkbox"/> реже, чем раз в неделю – 3

Сбор данных осуществлялся с использованием смешанного формата: с использованием печатных опросников и заполнение анкеты в электронном виде. Пациенты самостоятельно заполняли опросник, при возникновении затруднений в ряде вопросов — через интервьюированное анкетирование, проводимое врачом. Анкета заполнялась однократно.

Предварительно пациентам разъяснялась цель заполнения анкеты и гарантировалась полная конфиденциальность всех полученных сведений. Пациенты заполняли вопросы последовательно. При возникновении затруднений, врач оказывал помощь, не навязывая ответ, а помогая вспомнить или уточнить информацию.

Собранные данные анкетирования подвергались процедуре кодирования и ввода в электронную базу данных с использованием Excel. Все качественные переменные были внесены в виде числового формата. Для переломов использовались коды 1–5, где 1 — минимальная травма, 2 — легкая, 3 — средняя (не угрожающая жизни), 4 — тяжелая (угрожающая жизни, с высокой вероятностью выживания), 5 — критическая (угрожающая жизни, с проблемным выживанием). Для обеспечения надежности данных, 20 % печатных карт были подвергнуты двойному независимому вводу данных для проверки введения правильности введения данных и расчета % ошибок. На этапе ввода данных проводилась проверка на внутренние противоречия (например, наличие гинекологических ответов у мужчин). Анкеты с критическими противоречиями исключались из основного анализа или требовалось повторное прохождение анкеты при участии врача.

Первичный анализ анкеты включал расчет частот, долей и средних значений для всех параметров. Изучалась репрезентативность выборки по полу, возрасту и образованию, а также распространенности заболеваний и приема медикаментов, которые являются общепризнанными факторами риска остеопороза. Особое внимание уделялось анализу переломов. Уровень травмы 1–2 интерпретировались как возможное следствие снижения минеральной плотности костной ткани, так как они вызваны, как правило, низкоэнергетическим воздействием. Переломы 3–5 уровня могли быть связаны как с значительным снижением МПК, так и высоким механическим воздействием.

Кроме того, проводился анализ, насколько факторы образа жизни и заболевания влияют на вероятность получения высокоэнергетической травмы, в отличие от низкоэнергетической. Определялась прогностическая значимость наследственности. Переломы у родителей интерпретировались как генетическая предрасположенность, требующая повышенного внимания к состоянию МПК.

Интерпретация поведенческих и физических факторов проводилась с целью оценки критических периодов нагрузки и развития МПК. Очень тяжелая нагрузка до 25 лет, которая сочеталась с недостаточным потреблением молочных продуктов указывала на недостаточное накопление пиковой костной массы в юности, что является критическим фактором долгосрочного риска.

Атропометрия воспринималась как косвенный индикатор костной массы. Низкий ИМТ ассоциируется с более высоким риском переломов.

После проведения анкетирования всем пациентам проводилось физическое обследование, во время которого также осуществлялась антропометрия. Антропометрическое исследование включало измерение роста (м), массы тела (кг). Рост измерялся в положении стоя так, что пятки, ягодицы и плечи соприкасались с вертикальной плоскостью, а плечи находились в расслабленном состоянии. Голова устанавливалась в таком положении, что нижний край орбит располагался в одной плоскости с линией верхнего края наружного слухового прохода.

Индекс массы тела определялся для всех женщин, вошедших в исследование, и рассчитывался по формуле (Гэрроу Д., 1981):

$$\text{Индекс массы тела} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{квадрат роста (м}^2\text{)}}$$

Категоризация ИМТ производилась согласно Международной классификации ожирения (Physical Status, 1995): <18,5 – вес снижен, 18,5–24,9 – норма, 25,0–29,9 – вес повышен, 30,0 и более — ожирение.

Инструментальная диагностика

Инструментальная диагностика основывается на данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) является признанным эталоном для выявления остеопороза с помощью инструментальных методов (рис. 1).



Рисунок 1. Аппарат «HOLOGIC» (Hologic Inc, Bedford) для проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

Исследование проводится на осевом скелете, включая первые четыре поясничных позвонка и проксимальные отделы бедренных костей. Суть метода заключается в определении МПК путем измерения количества минералов в костной ткани на единицу площади. Рентгеновские лучи проходят через кость, и датчик регистрирует их интенсивность после прохождения. Специальное программное обеспечение анализирует полученные данные и вычисляет МПК, выраженную в граммах на квадратный сантиметр ($\text{г}/\text{см}^2$).

Для оценки состояния костей, результат обследования сравнивается с нормальными значениями МПК у молодых, здоровых людей, достигших пика костной массы (Т-критерий), или со средними значениями МПК лиц того же возраста (Z-критерий). Разница между полученным результатом и нормативными данными выражается в количестве стандартных отклонений (СО).

Т-критерий используется для диагностики ОП у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, а Z-критерий применяется для оценки результатов денситометрии у детей старше 5 лет, подростков, женщин репродуктивного возраста и мужчин моложе 50 лет.

Несмотря на то, что Т-критерий обычно применяется для диагностики остеопороза и остеопении у лиц старше 50 лет, в некоторых исследованиях допускается его использование и для более молодых пациентов при наличии сопутствующих факторов риска, указывающих на возможность снижения МКТ [24, 25, 26]. У больных гемобластозами, проходящих патогенетическое лечение, такими факторами могут быть нарушения андрогенной и репродуктивной функций, продолжительное применение глюкокортикостероидов и цитостатиков [24, 25]. В связи с этим, в данном исследовании Т-критерий применялся как вспомогательный показатель, определяющий вероятность уменьшения МПКТ. Значение Т-критерия ≥ -1.0 считается нормой, промежуток значений от -1.0 до -2.5 свидетельствует об остеопении (снижении МПКТ), а показатель ниже -2.5 стандартных отклонений указывает на остеопороз.

Z-критерий, снижение костной массы считается значительным при значениях менее -2 СО по сравнению с возрастной нормой. У молодых людей норма Z критерия > 2.0 , снижением МПК, или остеопенией – Z-критерий ≤ -2.0 . При наличии у молодых пациентов в анамнезе переломов нижних конечностей, компрессионных переломов позвоночника, двух и более переломов трубчатых костей рук, а также Z критерий ≤ -2.0 – говорят о развитии остеопороза.

Несмотря на то, что ДРА является основным методом диагностики первичного ОП, связь между показателями МПК и риском переломов при вторичном остеопорозе у пациентов с ЛХ, ассоциированного с патогенетической терапией, требует дальнейшего изучения. Установлено, что низкоэнергетические переломы у лиц молодого возраста могут возникать при более высоких

значениях МПК, чем при постменопаузальном ОП, что необходимо учитывать при назначении лекарственной терапии. Иными словами, порог для начала медикаментозной терапии остеопороза по данным ДРА выше, чем для первичных форм ОП.

Ограниченная прогностическая ценность ДРА при оценке состояния костей на фоне приема противоопухолевой терапии, включающей цитостатические препараты и глюкокортикостероиды объясняется несколькими факторами: быстрой потерей МПК в начале приема патогенетической терапии (чем быстрее снижение МПК, тем выше риск переломов), сложным влиянием на клетки костной ткани и факторы риска переломов, не связанные с костями, а также влиянием основного заболевания. При вторичном остеопорозе у пациентов с ЛХ молодого возраста проводимая терапия оказывает негативное влияние на остеоциты и остеобласты, что приводит к нарушению микроархитектуры губчатой кости, уменьшению количества и толщины костных трабекул и разрушению межтрабекулярных соединений, однако не отражающееся на показателях МПК, которые измеряются с помощью стандартных методов диагностики остеопороза, таких как ДРА.

ДРА для оценки состояния костей и прогнозирования риска переломов рекомендуется проводить всем пациентам, получающим или планирующим получать ГК в дозе более 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Приоритетными показаниями к исследованию являются: возраст старше 50 лет; наличие факторов риска ОП и низкоэнергетических переломов; переломы в анамнезе при минимальной травме; мониторинг лечения; планирование имплантации тазобедренных или коленных суставов; прием высоких кумулятивных доз ГК; длительный прием ГК; женский пол.

Иными словами, при диагностике и планировании лечения остеопороза результаты ДРА не должны быть единственным критерием. Решение о назначении медикаментозной терапии должно основываться на учете дополнительных индивидуальных факторов риска.

Трабекулярный костный индекс (ТКИ)

Стандартом диагностики остеопороза является ДРА – сканирование костей с определением МПК. Главное ограничение измерения МПК заключается в том, что она может быть одинаковой у пациентов с переломами и без них. Кроме этого, сама по себе МПК недостаточно точно и надежно отражает прочность костной ткани, прогнозирует переломы или оценивает эффект лекарственной терапии. Низкая МПК является важным компонентом риска переломов, но, кроме этого, имеет значение и качество костной ткани – ее микроархитектоника, которая также служит детерминантой прочности кости, и несет информацию, дополняющую МПК [25, 26].

Особую актуальность и интерес представляют собой методики, позволяющие оценить микроархитектонику костной ткани. Очевидно, что такие доступные в настоящее время диагностические методики, как проведение гистоморфометрических исследований биоптата подвздошной кости для оценки структуры костной ткани не могут широко использоваться в диагностике остеопороза в рутинной клинической практике.

Определение ТКИ – является новой визуализирующей технологией, основанной на стандартных DXA – изображениях и представляет собой индекс костной структуры, дополняющий результаты стандартного исследования МПК. Определение показателей качества трабекулярной костной ткани возможно с помощью новой методики ТКИ iNsight, программы, разработанной в 2006 году компанией Med-Imaps, Pessac, Франция. Пакет программного обеспечения устанавливается на персональных компьютерах остеоденситометров (GE Healthcare — Lunar и Hologic) для оценки микроархитектуры трабекулярной кости на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника (L1-L4). Анализ показателя основан на вариации серых оттенков и амплитуды плотности пикселей рентгеновского изображения [27, 28, 29]. ТКИ не является методом прямого измерения микроархитектуры кости, однако, тесно связан с трехмерными характеристиками костной ткани, такими как: число трабекул, расстояние между трабекулами и плотность их соединения [28, 30, 31, 32]. Высокий ТКИ отражает микроархитектуру кости, устойчивую к перелому, в то время как низкий – слабую микроархитектуру, склонную к перелому [29, 32, 33]. Значение ТКИ выше 1.31 отражает низкий риск развития переломов,

ТКИ 1.31–1.23 – промежуточный риск, ТКИ ниже 1.23 – высокий риск развития переломов [33, 34]. Показатель ТКИ не зависит от Т-критерия и МПК, пола и возраста пациента.

Оценка ТКИ не зависит ни от размера, ни от формы исследуемой области, он дает хорошие результаты при измерении текстуры костной ткани в стандартных областях скелета, в которых проводится ДХА-денситометрия. На практике ТКИ определяется путем повторного анализа изображений поясничного отдела позвоночника, полученных посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, которые использовались для измерения МПК. Эта возможность показала целый ряд преимуществ методики над другими методами оценки структуры костной ткани. Это обусловлено тем, что для оценки ТКИ не требуется проведение дополнительных исследований, кроме денситометрии, так как анализ проводится на имеющихся ДХА-сканах, поэтому показатель может быть определен в любое время, даже если ДХА исследование было проведено за годы до подсчета ТКИ [27, 31, 33, 34].

Проведенные исследования показали, что низкий ТКИ поясничного отдела позвоночника ассоциируется как с указанием на перенесенный перелом, так и с развитием новых переломов [33, 36]. Этот эффект не зависит от МПК и велик настолько, что может улучшить стратификацию риска, производимую с помощью МПК. Имеющиеся клинические и научные доказательства говорят о том, что эта технология может быть легко интегрирована в рутинную практику, что делает ТКИ важным и интересным методом, который может помочь клиницистам улучшить ведение пациентов с остеопорозом.

Диагностика в лаборатории

Диагностика в лаборатории при развитии остеопороза, ассоциированного с противоопухолевой терапией ЛХ:

1. Исследование крови (общий анализ): увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) может указывать на высокую активность основного заболевания и требует исключения онкологических заболеваний, включая множественную миелому.

2. Биохимический анализ крови: необходимо определить количество общего белка, альбумина, кальция, фосфора и щелочной фосфатазы.
3. Определение уровня маркеров костной резорбции и костеобразования является в диагностике метаболизма костной ткани.

В плазме крови уровень общего кальция достаточно стабилен и находится в диапазоне от 2,15 до 2,50 ммоль/л. Кальций в плазме представлен в трех формах: ионизированный кальций (46–50 %), кальций, связанный с органическими и неорганическими кислотами (5–10 %), и кальций, связанный с белками (35–50 %), преимущественно с альбумином. Суточные колебания уровня общего кальция в организме человека не превышают 3 %.

Биологически активной формой является ионизированный кальций, концентрация которого в крови составляет 1,15–1,27 ммоль/л. Изменения именно в содержании ионизированного кальция приводят к метаболическим нарушениям. Кальций, содержащийся в костной ткани, функционирует как буфер, предотвращая резкие изменения его уровня в крови.

При определении уровня общего кальция в сыворотке крови необходимо учитывать уровень альбумина, поскольку связывание кальция с альбумином помогает поддерживать стабильность уровня кальция в крови. Изменения уровня альбумина влияют на содержание общего кальция в крови, в то время как уровень ионизированного Ca^{2+} поддерживается в норме благодаря регуляции паратиреоидным гормоном и кальцитонином: увеличение уровня альбумина приводит к увеличению уровня общего кальция в крови, а снижение — к его уменьшению [33].

Для корректировки концентрации кальция в сыворотке с учетом альбумина используется формула: кальций сыворотки (ммоль/л) — $[0,02 \cdot \text{альбумин (г/л)}] + 0,8$. Уровень ионизированного кальция примерно в два раза ниже уровня кальция в сыворотке и в норме составляет 1,12–1,37 ммоль/л.

Рекомендуется измерять уровень паратгормона для исключения вторичного гиперпаратиреоза, который может развиваться на фоне продолжительного приема глюкокортикоидов, также необходимо определить уровень гормонов щитовидной железы, содержащих йод, для оценки ее функции.

Важно определять уровень общего витамина Д (25(OH)D), так как дефицит витамина Д играет значительную роль в развитии

остеопороза. Нормальное значение 25(OH)D в сыворотке крови — более 30 нг/мл.

При развитии раннего гипогонадизма у мужчин младше 50 лет и женщин в ранней пременопаузе рекомендуется оценить уровень половых гормонов, обусловленных проводимой патогенетической терапией ЛХ.

К маркерам образования новой кости, отражающим функцию остеобластов, относится остеокальцин, общая и специфическая костная щелочная фосфатаза, карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа (PINP).

Остеокальцин — основной витамин К-зависимый неколлагеновый белок костного матрикса, продуцируемый остеобластами и участвующий в связывании кальция, формировании кристаллов гидроксиапатита. Основная часть синтезированного белка входит в состав внеклеточного матрикса костной ткани, который затем минерализуется с образованием новой кости, а оставшаяся часть попадает в кровоток. При резорбции костной ткани под воздействием остеокластов остеокальцин высвобождается из костного матрикса и попадает в кровь в виде неиммунных фрагментов, которые выводятся почками в виде метаболитов, поэтому уровень остеокальцина в крови зависит от функционального состояния почек.

Определение концентрации остеокальцина в сыворотке крови позволяет: выявить индивидуальные особенности костного метаболизма; оценить вероятность развития остеопороза при наличии дисбаланса между процессами образования и разрушения костной ткани; контролировать метаболизм костей в ходе заместительной гормональной терапии и других видов лечения; улучшить качество дифференциальной диагностики метаболических заболеваний костей.

Щелочная фосфатаза представляет собой ортофосфорную моноэфир гидролазу, которая представлена в основном тремя изоферментами: гепатобилиарным, костным и кишечным, отражающими активность остеобластов.

PINP (N-концевой пропептид проколлагена I типа) — маркер, отражающий формирование костного матрикса. Пропептиды проколлагена I типа являются производными коллагена I типа, основного коллагена костной ткани. Коллаген I типа синтезируется остеобластами в форме проколлагена. Эта молекула- предше-

ственный содержит короткие концевые фрагменты: N-концевой пропептид (PINP) и карбоксильный пропептид (PICP), которые отщепляются при образовании молекулы коллагена специальными ферментами (протеиназами) и поступают в межклеточную жидкость и кровоток. N-концевой пропептид проколлагена I типа (PINP) более стабилен и имеет большую диагностическую ценность, чем C-концевой фрагмент (PICP). При этом его уровень в крови прямо пропорционален объему вновь синтезированного и встроеного в ткань коллагена.

Для оценки активности остеокластов (ОК) и, следовательно, *интенсивности костной резорбции*, применяются различные маркеры. К ним относятся тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ТРКФ), выявляемая в плазме крови, а также пиридинолин и дезоксипиридинолин, продукты распада коллагена I типа, такие как N- и C-телопептиды, которые можно обнаружить как в плазме, так и в моче. Кроме того, в моче определяется уровень гидроксипролина.

ТРКФ, являющаяся одним из шести изоферментов кислой фосфатазы, выделяется остеокластами. Ее концентрация в кровотоке возрастает при увеличении количества или повышении активности этих клеток. Повышение уровня ТРКФ наблюдается при различных метаболических остеопатиях, связанных с ускоренным костным обменом и активацией резорбции костной ткани.

C-телопептиды (β -CrossLaps) — это продукты разрушения коллагена I типа. При деградации коллагена I типа остеокластами отщепление C-телопептидов происходит на начальных этапах, поэтому концентрация других метаболитов коллагена незначительно влияет на уровень C-телопептидов в сыворотке крови. Продукты расщепления C-телопептида коллагена I типа состоят из β -формы октапептидов, соединенных поперечными сшивками (β -CrossLaps). Определение β -CrossLaps возможно как в сыворотке, так и в моче с использованием иммуноферментного анализа. В новообразованной костной ткани октапептиды содержат α -аспарагиновую кислоту, которая со временем изомеризуется в β -форму. Моноклональные антитела, применяемые в анализе, специфически распознают октапептиды с β -аспарагиновой кислотой, что позволяет оценивать скорость разрушения «старой» костной ткани.

Анализ на С-концевые телопептиды коллагена I типа (β -CrossLaps) даёт возможность: выявить нарушения в скорости обновления костной ткани и определить, имеется ли дисбаланс между процессами её образования и разрушения; прогнозировать вероятность переломов — значительное повышение концентрации маркеров резорбции (более чем вдвое превышающее показатели в пременопаузе) свидетельствует о двукратном увеличении риска переломов; разграничить различные костные заболевания — если значения маркеров резорбции превышают норму в 3 и более раза, то это скорее указывает не на остеопороз, а на иную костную патологию (например, гиперпаратиреоз или метастатическое поражение костей); выработать стратегию лечения: при повышенных значениях рекомендуется назначение препаратов, подавляющих резорбцию, при пониженных — стимуляторов костного роста; контролировать результативность антирезорбтивной терапии. Ключевые параметры наиболее распространённых индикаторов, характеризующих костный метаболизм, обобщены в таблице 3.

Таблица 3

Маркеры ремоделирования костной ткани у лиц с лимфомой Ходжкина

Название	Диагностические критерии					
	женщины		мужчины			
	пременопауза	постменопауза	18–30 лет	30–50 лет	50–70 лет	более 70 лет
остеокальцин (мкг/л)	11,0–43,0	15,0–46,0	24,0–70,0	14,0–42,0	14,0–46,0	
β -Cross-Laps (пг/мл)	до 573	до 1008		до 584	до 704	до 854
Total PINP (мкг/л)	до 58,59	до 73,87				

При остеопорозе, ассоциированном с патогенетической терапией у лиц молодого возраста с ЛХ, параметры, отражающие состояние костного обмена, могут изменяться в зависимости от времени, прошедшего с начала развития заболевания. В начале лечения ЛХ наблюдается увеличение показателей, характеризующих разрушение костной ткани, тогда как в дальнейшем происходит снижение маркеров формирования новой кости.

Своевременное выявление и профилактика нарушений МПК, а также разработка персонализированных рекомендаций по профилактике остеопороза позволит улучшить качество жизни молодых пациентов с ЛХ.

Далее, чтобы проиллюстрировать сложность и многогранность проблемы, а также обозначить потенциальные пути решения, перейдем к рассмотрению конкретных клинических случаев, позволяющих не только увидеть теоретические положения в действии, но и подчеркнуть значимость индивидуального подхода к каждому пациенту молодого возраста с ЛХ после противоопухолевой терапии и требующих ранние диагностические мероприятия снижения МПК.

Клинический случай № 1

В январе 2016 года в отделение гематологии поступил пациент, 24 лет. История болезни началась осенью 2015 года, когда он обнаружил у себя новообразование на шее и увеличение лимфатических узлов в подмышечных областях. Обратившись к хирургу по месту жительства, пациент прошел ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов, которое выявило конгломерат шейных лимфоузлов слева, достигающий 20 мм с бугристыми контурами, а также подмышечные лимфоузлы до 1,5 см с обеих сторон.

Для уточнения диагноза 20 декабря 2015 года была проведена биопсия подмышечного лимфатического узла слева. Гистологическое заключение указало на классическую лимфому Ходжкина (ЛХ), нодулярный склероз. Иммуногистохимическое исследование подмышечного лимфатического узла от 9 января 2016 года подтвердило диагноз: классическая ЛХ, вариант нодулярного склероза I типа (CD30+ MUM1+ PAX5+).

С целью исключения поражения костного мозга 11 января 2016 года была проведена трепанобиопсия подвздошной кости. Гистологическое исследование не выявило лимфоцитарной инфильтрации в исследованном материале.

Компьютерная томография (КТ) шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза, выполненная 12 января 2016 года, показала выраженную лимфаденопатию внутригрудных, паратрахеальных (до 37 мм), парааортальных (конгломерат до 48 мм), бифуркационных (до 18 мм), бронхопульмональных лимфатических узлов справа (до 12–14 мм), шейных (до 18 мм) и подмышечных лимфатических узлов с обеих сторон (до 15 мм).

На основании результатов обследования был установлен диагноз: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз I типа, II B стадии,

с поражением шейных, надключичных, подмышечных, внутригрудных лимфоузлов. Международный прогностический индекс соответствовал низкому промежуточному риску. По шкале ECOG – 1. По классификации GHSg: распространенная стадия, неблагоприятный прогноз.

С января по апрель 2016 года пациент прошел 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме BEACOPP. Для оценки эффективности лечения проведено рестадирирование. КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза от 11 апреля 2016 года показала уменьшение лимфатических узлов: шейных слева – до 14 мм и справа – до 6 мм, внутригрудных – до 27 мм, парааортальных – до 42 мм, бифуркационных – до 10 мм, бронхопульмональных – до 10 мм, подмышечных – до 10 мм. По результатам оценки был констатирована частичная ремиссия.

К июню 2016 года пациенту было проведено 6 курсов ПХТ по схеме escBEACOPP. По результатам КТ грудной клетки и брюшной полости от 8 июня 2016 года, диагностировано уменьшение размеров всех групп лимфатических узлов: шейные – до 10 мм с обеих сторон, внутригрудные – до 15 мм, парааортальные – до 35 мм, бифуркационные и бронхопульмональные – до 5–6 мм, подмышечные – до 5 мм. Сохранялась частичная ремиссия.

На консилиуме врачей-гематологов было принято решение о проведении 2 курсов ПХТ по схеме DHAP с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) с целью консолидации достигнутого эффекта, учитывая диагноз ЛХ, морфологию опухоли, рефрактерно-рецидивирующее течение, возраст и отсутствие тяжелой сопутствующей патологии.

С июня по июль 2016 года было проведено 2 курса ПХТ по схеме DHAP. По результатам стадирования сохранялась частичная ремиссия. КТ выявила наличие шейных лимфатических узлов до 10 мм с обеих сторон, внутригрудных – до 14 мм, парааортальных – до 40 мм, бронхопульмональных и бифуркационных лимфатических узлов прежних размеров, подмышечных – до 5 мм.

Кондиционирование по схеме BEAM проводилось с 18 по 24 июля 2016 года. АутоТГСК выполнена 25 июля 2016 года, введено 4.8×10^6 /кг веса CD34+ гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. В период агранулоцитоза отмечались инфекционные осложнения: мукозит слизистой полости рта средней

степени тяжести, фебрильная нейтропеническая лихорадка и энтеропатия средней степени тяжести. Пациент получал антибактериальную и противогрибковую терапию.

Для оценки результатов лечения 12 сентября 2016 года выполнена ПЭТ/КТ. По результатам исследования достоверных данных о наличии метаболической активности, специфичной к ФДГ ткани злокачественного генеза, на момент исследования не получено. Была констатирована полная ремиссия.

Используя «Карта изучения факторов риска переломов», позволяющую рассчитать факторы риска и вероятность развития остеопении/остеопороза у пациента с ЛХ, получившего патогенетическую терапию. Согласно результатам интервьюирования у пациента выявлены: общепопуляционные (факт курения в анамнезе, перелом низкоэнергетический бедра у бабушки) и специфические (прием противоопухолевой терапии ЛХ, ингибиторов протонной помпы, вынужденная гиподинамия) факторы риска. Иными словами, пациент молодого возраста имеет сочетание специфических и популяционных факторов риска остеопороза

Для оценки состояния костной ткани после проведения стандартной ПХТ и аутоТГСК выполнено DXA-сканирование костной ткани проксимального отдела бедра и поясничных позвонков (рис. 2).

Как показано на рисунке 2, DXA-сканирование костей выявило снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничных позвонков и шейки левой бедренной кости, что соответствует остеопении на уровне L1-L4 и остеопорозу на уровне шейки левой бедренной кости. По данным денситометрии наблюдается снижение Z-критерия до уровня остеопении/остеопороза. Определен ТКИ поясничного отдела позвоночника, который используется для оценки риска низкоэнергетических переломов.

Пациенту для оценки костной ткани после проведения стандартной ПХТ и аутоТГСК проведена DXA-сканирование костной ткани проксимального отдела бедра и поясничных позвонков с расчетом ТКИ.

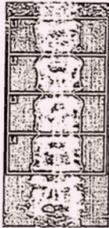
Как показано на рисунке 3, по результатам DXA-сканирование костей выявлено снижение МПК поясничных позвонков и шейки левой бедренной кости, что соответствует остеопении на уровне L1-L4 и остеопорозу на уровне шейки левой бедренной кости. По данным денситометрии наблюдается снижение

Name:
Patient ID: GCS
DOB: 19 April 1989

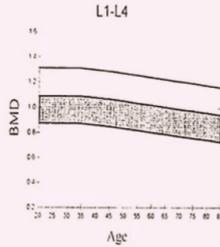
Sex: Male
Ethnicity: White

Height: 77.0 cm
Weight: 179.0 kg
Age: 24

Referring Physician: Kozhemyakina E.V



116 x 111



000000A0516130N

DXA Results Summary:

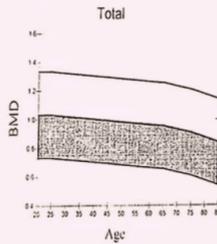
Region	BMD (g/cm ²)	T-score	Z-score
L1-L4	0.821		-2.5

Total BMD CV 1.0%

T-score vs. White Male; Z-score vs. White Male
Source: Hologic



95 x 100
NECK -19 x 15



000000A0516130M

Region	BMD (g/cm ²)	T-score	Z-score
Neck	0.618		-2.3
Total	0.643		-2.6

Total BMD CV 1.0%

T-score vs. White Male; Z-score vs. White Male
Source: NIHANES

Физически *Мне* *высоко*
относительно *прогнозируются*
возраст *1 Z = -2.6*

Рисунок 2. Результат DXA-сканирования кости проксимального отдела бедра и поясничных позвонков пациента 24 лет с ЛХ

Name:
Patient ID: GCS
DOB: 19 April 1989

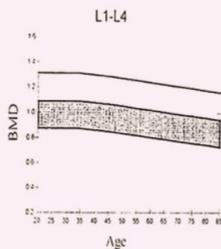
Sex: Male
Ethnicity: White

Height: 77.0 cm
Weight: 179.0 kg
Age: 24

Referring Physician: Kozhemyakina E.V



116 x 141



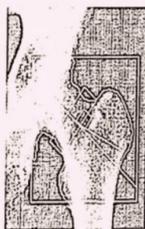
000000A0516130N

DXA Results Summary:

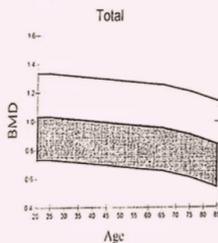
Region	BMD (g/cm ²)	T-score	Z-score
L1-L4	0.821		-2.5

Total BMD CV 1.0%

T-score vs. White Male; Z-score vs. White Male
Source: Hologic



95 x 100
NECK -19 x 15



000000A0516130M

Region	BMD (g/cm ²)	T-score	Z-score
Neck	0.618		-2.3
Total	0.643		-2.6

Total BMD CV 1.0%

T-score vs. White Male; Z-score vs. White Male
Source: NIAMES

Фонграммы *мне* *сильно*
плохо слышно *прокомментируйте*
возраст *1 Z = -2.6*

Рисунок 3. Результат DXA-сканирование кости проксимального отдела бедра и поясничных позвонков пациента 24 лет с ЛХ

Z-критерия до уровня остеопении/остеопороза. Определен ТКИ поясничного отдела позвоночника, который используется для оценки риска низкоэнергетических переломов.

Пациент мужского пола с установленным диагнозом ЛХ, II В стадия, которому проведена патогенетическая ПХТ (4 курса ВЕАСОРР, 2 курса escВЕАСОРР, 2 курса ДНАР, аутоТГСК), а также с высоким риском развития низкоэнергетических переломов по результатам анкетирования «Карта изучения факторов риска переломов», имеет снижение костной массы по сравнению с нормой и высоким риском переломов при минимальной травме. Таким образом, пациент нуждается в проведении ранних профилактических мероприятий снижения МПК.

Клинический случай № 2

Пациент, 28 лет, поступил в отделение гематологии в декабре 2016 г. Из анамнеза заболевания выявлено, что с ноября-декабря 2016 г. пациент отметил прогрессирующий рост шейных лимфатических узлов, фебрильную лихорадку. Обратился по месту жительства к терапевту, назначен курс антибактериальной терапии без эффекта, сохранялись подъемы температуры до субфебрильных цифр.

Для гистологической верификации диагноза, выполнена биопсия шейного лимфатического узла 22.12.2016. Результат гистологического исследования – ЛХ, нодулярный склероз. Проведено иммуногистохимическое исследование шейного лимфатического узла, получено заключение: инфильтрат их мононуклеаров малых и средних размеров, среди которых крупные клетки с чертами клеток Ходжкина и Березовского – Штернберга – Рид классического и лакунарного типа, экспрессирующие CD 30+ и слабо – PAX5, Ki67 40 %, что соответствует ЛХ, нодулярный склероз.

Проведена трепанобиопсия подвздошной кости (23.12.2016) для выявления опухолевого поражения костного мозга. Получено гистологическое заключение трепанобиопсии подвздошной кости: в исследованном материале лимфоцитарной инфильтрации не обнаружено.

Пациенту выполнена ПЭТ/КТ от 27.12.2016 выявлены шейно-подключичные лимфатические узлы справа конгломератом 18×10 мм (SUV 15,5), в корне правого легкого образование

46×28 мм (SUV6,1), внутригрудные лимфатические узлы 20×19 мм (SUV 8,2), подключичные лимфатические узлы 21×18 мм (SUV 8,2), забрюшинные лимфатические узлы 18×16 мм (SUV 7,5), подвздошные лимфатические узлы 21×17 мм (SUV 11,2).

На основании данных проведенного обследования установлен диагноз: ЛХ, нодулярный склероз, стадия IV ВХЕС, с поражением шейных лимфатических узлов, подключичных лимфатических узлов, внутригрудных лимфатических узлов, забрюшинных лимфатических узлов, подвздошных лимфатических узлов, селезенки, правого лёгкого. Международный прогностический индекс: низкий промежуточный риск. Шкала ECOG – 1. GHSg: распространенная стадия, неблагоприятный прогноз.

С января по апрель 2017 г. пациенту было проведено 4 курса высокодозной ПХТ в режиме «BEACOPP», сопровождающихся агранулоцитозом, в период которого наблюдались инфекционные осложнения, такие как мукозит слизистой полости рта средней степени тяжести, фебрильная нейтропеническая лихорадка.

После 4 курсов ПХТ проведена оценка эффекта от проведенного лечения. По результатам ПЭТ/КТ от 03.04.2017 наблюдается уменьшение подключичных лимфатических узлов билатерально до 13×15 мм (SUV 3.8), внутригрудных лимфатических узлов размером до 13×15 мм (SUV 3). В правом легком полиморфное уплотнение размером до 41×38 мм (SUV 7.6). Констатирована частичная ремиссия.

Проведен консилиум врачей-гематологов, принято решение о том, что пациенту с учетом диагноза ЛХ, морфологии опухоли, рефрактерно-рецидивирующего течения, возраста, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии, с целью консолидации достигнутого эффекта показано проведение курсов ПХТ 2 линии: 2 курсов ПХТ по схеме DHAP и 2 курсов ПХТ по схеме DехаBEAM.

Пациент с апреля по июль 2017 г. получил курсы высокодозной ПХТ 2 линии по схемам DHAP, DехаBEAM, сопровождающиеся мукозитом полости рта средней степени тяжести, энтеропатией средней степени тяжести. Получал антибактериальную, противогрибковую терапию.

После 2 курсов DHAP, 2-х курсов DехаBEAM проведена оценка эффекта от терапии. По результатам ПЭТ/КТ от 26.07.2017 выявлены надключичные лимфатические узлы билатерально размерами 13×15 мм, метаболическая активность очагов в лег-

ких снизилась до SUV 1.5, внутригрудные лимфатические узлы размером 19×21 мм (SUV 2.1). Констатирована стабилизация заболевания.

Проведен консилиум врачей-гематологов, принято решение о необходимости с целью консолидации достигнутого эффекта проведения аутоТГСК пациенту с учетом диагноза ЛХ, морфологии опухоли, рефрактерно-рецидивирующего течения, возраста, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии.

Проведено кондиционирование с 22.08.2017 по 28.08.2017 по схеме BEAM. Выполнена 29.08.2016 аутоТГСК, введено 3.8×10^6 /кг CD34+ периферических гемопоэтических стволовых клеток. В период агранулоцитоза наблюдалась нейтропеническая лихорадка, мукозит полости рта средней степени тяжести. Получал антибактериальную, противогрибковую терапию.

При проведении контрольной ПЭТ/КТ от 12.09.2016 наблюдается уменьшение надключичных лимфатических узлов до 15 мм (SUV 1.6), очаг в ткани легкого без метаболической активности до 5 мм, внутригрудных лимфатических узлов без метаболической активности до 8 мм. Констатирована полная ремиссия.

Используя «Карта изучения факторов риска переломов», позволяющую рассчитать факторы риска и вероятность развития остеопении/остеопороза у пациента с ЛХ, получившего патогенетическую терапию. Согласно результатам интервьюирования у пациента выявлены: общепопуляционные (факт курения в анамнезе) и специфические (прием противоопухолевой терапии ЛХ, ингибиторов протонной помпы, вынужденная гиподинамия) факторы риска. Иными словами, пациент молодого возраста имеет сочетание специфических и популяционных факторов риска остеопороза

Пациенту проведена оценка состояния костной ткани после проведения стандартной ПХТ и аутоТГСК, используя DXA-сканирование кости проксимального отдела бедра и поясничных позвонков с определением ТКИ.

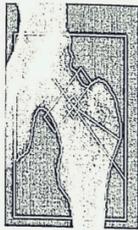
Как показано на рисунке 4, у пациента после получения патогенетической терапии выявлено снижение МПК поясничных позвонков и шейки левой бедренной кости, что соответствует остеопении на уровне L1-L4 и остеопорозу на уровне шейки левой бедренной кости. Наблюдается снижение Z-критерия до уровня остеопении/остеопороза.

Name: ω
 Patient ID: GCS
 DOB: 27 September 1984

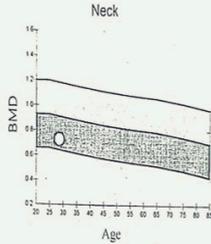
Sex: Male
 Ethnicity: White

Height: 189.0 cm
 Weight: 80.0 kg
 Age: 28

Referring Physician: Kozhemyakina E.V



105 x 126
 NECK: -19 x 15



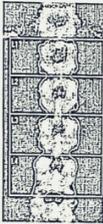
A0417130X

DXA Results Summary:

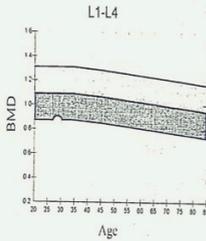
Region	BMD (g/cm ²)	T-score	Z-score
Neck	0.726		-1.4
Total	0.877		-1.0

Total BMD CV 1.0%

T-score vs. White Male; Z-score vs. White Male.
 Source: NHANES



116 x 144



A0417130V

Region	BMD (g/cm ²)	T-score	Z-score
L1-L4	0.849		-2.2

Total BMD CV 1.0%

T-score vs. White Male; Z-score vs. White Male.
 Source: Hologic

*Становится меньше на фоне приема
 витаминно-минерального комплекса
 Вуракса (Z = -2.2)*

Рисунок 4. Результат DXA-сканирование кости проксимального отдела бедра и поясничных позвонков пациента 28 лет с ЛХ

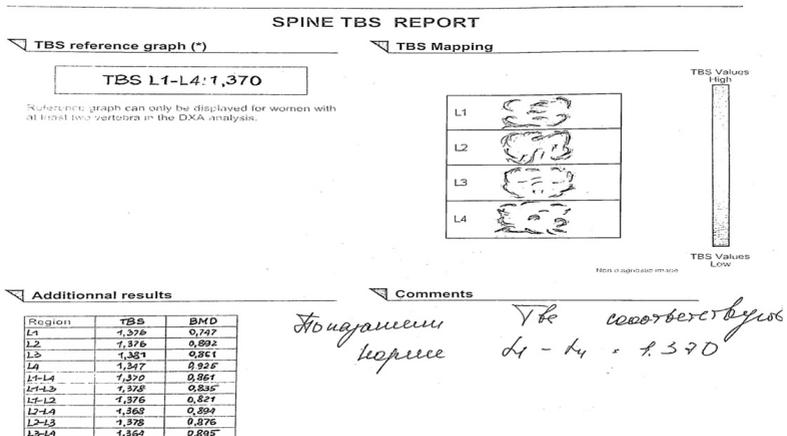


Рисунок 5. ТКИ на уровне позвоночника пациента 28 лет с ЛХ

Для оценки риска низкоэнергетических переломов определен ТКИ поясничного отдела позвоночника.

Как видно из рисунка 5, на уровне позвоночника ТКИ составил 1.370, что соответствует низкому риску развития низкоэнергетических переломов у пациента с ЛХ после патогенетической терапии.

Применяя прогностический алгоритм вероятности развития остеопении/остеопороза и необходимости профилактических мероприятий, позволяет нам учитывать такие параметры: пациент мужского пола с установленным диагнозом ЛХ, IV В стадии, получивший патогенетическую терапию (4 курса ВЕА-СОРР, 2 курса ДНАР, 2 курса ДехаВЕАМ, аутоТСГК), значение ТКИ в пределах низкого риска низкоэнергетических переломов (1.370). Однако у данного пациента имеется снижение костной массы, снижение Z-критерия ниже возрастной нормы (позвоночник — 2,2 SD; бедренной кости: — 1,4 SD).

Пациент, получивший патогенетическую терапию, имеет снижение костной массы по сравнению с возрастной нормой и низким риском переломов при минимальной травме, а также с высоким риском развития низкоэнергетических переломов по

результатам анкетирования «Карта изучения факторов риска переломов», имеет снижение костной массы по сравнению с нормой и высоким риском переломов при минимальной травме. Таким образом, пациент нуждается в проведении ранних профилактических мероприятий снижения МПК.

Заключение

Профилактика низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ – актуальная задача, так как противоопухолевое лечение, терапия с применением цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов, а также опухолевый процесс и ранняя менопауза негативно влияют на костную ткань. Традиционная денситометрия не всегда информативна для оценки микроархитектоники кости у этих пациентов. Использование ТКИ позволяет выявлять риски переломов, не зависящие от МПК. В целом, ТКИ позволяет в большей проценте случаев идентифицировать нарушения микроархитектоники, чем оценка снижения МПК у лиц молодого возраста с ЛХ.

Учитывая высокую распространенность снижения МПК при благоприятном прогнозе жизни, необходимо разрабатывать профилактические схемы остеопороза и остеопении. Пациентам с ЛХ, получившим разные варианты лечения, показано более раннее исследование состояния костной ткани для своевременной профилактики и лечения остеопороза.

Перспективы дальнейшего исследования проблемы в более детальном изучении костной ткани у пациентов с ЛХ на разных этапах патогенетической терапии. Огромный интерес представляет использование новых методов диагностики костной ткани для более ранней оценки вероятности развития осложнений таких, как остеопения/osteoporоз у данной категории лиц.

Оптимизация диагностических и профилактических подходов при развитии остеопении/osteoporозу возможна на основе изучения его эпидемиологических особенностей, факторов риска, прогноза и разработки новых направлений в профилактике заболевания.

Список литературы

1. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk / B. Lentle [et al.] // Journal of the Canadian Association of Radiologists. – 2011. – Vol. 62(4). – P. 243–250.
2. Фармакоэкономический анализ терапии остеопороза при лимфоме Ходжкина / В. В. Рошепкин, С. И. Богословская, Е. В. Лучинина, Т. В. Шелехова, А. Н. Леванов // Биомедицина. – 2006. – №4.
3. Цориев, Т. Т. Трабекулярный костный индекс – неинвазивный метод оценки качества костной ткани на основании рутинной двухэнергетической денситометрии. Перспективы использования в клинической практике/ Т. Т. Цориев, Ж. Е. Белая, Г. А. Мельниченко // Альманах Клинической Медицины. – 2016. – №.44(4). – С. 462–476.
4. Khosla, S. Pathogenesis of Osteoporosis / S. Khosla // Translational endocrinology and metabolism. – 2010. – Vol. 1(1). – P. 55–86.
5. Clezardin, P. Mechanisms of action of bisphosphonates on tumor cells and prospects for use in the treatment of malignant osteolysis / P. Clezardin, J. Gligorov, P. Delmas // Joint Bone Spine. – 2000. – Vol. 67. – P. 22–29.
6. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly / R. Cannarella, F. Barbagallo, R.A. Condorelli, A. Aversa, S. La Vignera, A.E. Calogero // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8(10). – P. 1564.
7. Vitamin D, calcium homeostasis and aging / V. Veldurthy, R. Wei, L. Oz [et al.] // Bone Research. – 2016. – Vol. 4. – P. 16041.
8. Epstein-Barr virus BART microRNAs in EBV- associated Hodgkin lymphoma and gastric cancer / V. De Re, L. Caggiari, M. De Zorzi [et al.] // Infect Agent Cancer. – 2020. – Vol. 15. – P. 134–143.
9. Canalis, E. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis / E. Canalis, A. Giustina, J. P. Bilezikian // The New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357(9). – P. 905–916.
10. Symptomatic osteonecrosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma: An analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) / S. Borchmann, H. Muller, H. Haverkamp, C. Baues, J. Markova, A. Huttmann, A. Glunz, M. Fuchs, P. Borchmann, A. Engert // Leukemia. – 2019. – Vol. 33. – P. 439–446.
11. Шавладзе, З. Н. Магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге лечения поражения костного мозга при лимфоме Ходжкина / З. Н. Шавладзе, Д. В. Неледов, Т. П. Березовская // Онкогематология. – 2012. – №2. – С. 28–35.
12. Costa, S. Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue / S. Costa, M. R. Reagan // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – Vol. 10. – P. 587.
13. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly / R. Cannarella, F. Barbagallo, R.A. Condorelli, A. Aversa, S. La Vignera, A.E. Calogero // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Vol. 8(10). – P. 1564.
14. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial / N. E. Lane,

- S. Sanchez, G. W. Modin [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1998. – Vol. 102(8). – P. 1627–1633.
15. Real World Escalated Beacopdac Delivers Similar Outcomes to Escalated Beacopp and Superior Outcomes to Response-Adapted (RATHL) ABVD, While Potentially Reducing Toxicity Compared with Escalated Beacopp / A. Santarsieri, K. Sturgess, P. Brice, T. F. Menne, W. Osborne, T. Creasey, K. M. Ardeschna, S. Behan, K. Bhuller, S. Booth [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 138. – P. 877.
 16. Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией / Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий // *Архивъ внутренней медицины*. – 2022. – №3 – С. 18-23
 17. Brenner, H. Survival expectations of patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma in 2006–2010 / H. Brenner, A. Gondos, D. Pulte // *Oncologist*. – 2009. – Vol. 14. – P. 806–813.
 18. 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.] // *Вестник Российского научного центра рентгенологии*. – 2011. – № 11. – С. 10.
 19. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis / T. M. Keaveny, D. W. Donley, P. F. Hoffmann [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2007. – Vol. 22(1). – P. 149–157.
 20. Bone loss and hematological malignancies in adults: a pilot study / R. Ruchlemer, M. Amit-Kohn, A. Tivito [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2018. – Vol. 26(9). – P. 3013–3020.
 21. Trends in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis / K.G. Saag [et al.] // *J Rheumatol*. – 2006. – № 33. – P. 1651–1657.
 22. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk / J.A. Kanis [et al.] // *Journal of bone and mineral research* – 2004. – P. 893–899.
 23. Identification of non-Hodgkin lymphoma patients at risk for treatment-related vertebral density loss and fractures / J. Bodden, D. Sun, G. B. Joseph, L. W. Huang, C. Andreadis, M. Hughes-Fulford, T. F. Lang, T. M. Link // *Osteoporosis International*. – 2021. – Vol. 32. – P. 281–291.
 24. Smoking and fracture risk: a meta-analysis / J. A. Kanis, [et al.] // *Osteoporosis international*. – 2005. – Vol. 16(2). – P. 155–162.
 25. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures/ C. Muschitz, R. Kocijan, J. Haschka [et al.] // *Bone*. – 2015. – Vol. 79. – P. 259–266.
 26. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image / B. C. Silva, W. D. Leslie, H. Resch [et al.] // *J Journal of Bone and Mineral Research*. – 2014. – Vol. 29(3). – P. 518–530.
 27. Коморбидность у больных лимфопролиферативными заболеваниями / Е. В. Игнатьева, Е. В. Кроков, В. А. Чернецов, О. А. Рукавицын // *Клиническая медицина*. – 2020. – № 98(7). – С. 508–514.
 28. 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.] // *Acta Oncologica*. – 2017. – Vol. 56(4). – P. 590–598.
29. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study / C. Schulte, D. W. Beelen, U. W. Schaefer, K. Mann // *Osteoporosis International*. – 2000. – Vol. 11(4). – P. 344–353.
 30. 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.] // *Lancet Oncol*. – 2018. – Vol. 19(10). – P. 1328–1337.
 31. Opportunistic Evaluation of Bone Mineral Density by Pet-Ct in Hodgkin Lymphoma Patients / B. Cohen, N. Hiller, A. Szalat, V. Vainstein // *Endocrine Practice*. – 2019. – Vol. 25. – P. 869–876.
 32. PET-guided strategy improves the Safety of BEACOPP-Based treatment in advanced Hodgkin Lymphoma: prolonged follow-up of the LYSA AHL 2011 phase 3 study / O. Casasnovas, J. Racape, J. Dechene, R. Bouabdallah, P. Brice, J. Lazarovici, H. Ghesquieres, A. Stamatoulas Bastard, J. Dupuis, A-C. Gac [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 136. – P. 23–24.
 33. Профилактика остеопороза у женщин / Т. Н. Савченко, М. И. Агаева, Л. А. Носова, Ю. О. Шаповалова // *Русский медицинский журнал*. – 2017. – № 12. – С. 879–883.
 34. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned / S. Viviani, P.L. Zinzani, A. Rambaldi, E. Brusamolino, A. Levis, V. Bonfante, U. Vitolo, A. Pulsoni, A. M. Liberati, G. Specchia [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2011. – Vol. 365. – P. 203–212.
 35. Adapted treatment guided by Interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's Lymphoma. / P. Johnson, M. Federico, A. Kirkwood, A. Fossa, L. Berkahn, A. Carella, F. d'Amore, G. Enblad, A. Franceschetto, M. Fulham [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2016. – Vol. 374. – P. 2419–2429.
 36. Трабекулярный костный индекс в оценке риска низкоэнергетических переломов после курсов полихимиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с лимфомой Ходжкина / Ю.С. Китаева, Е.А. Праскурничий, Е.В. Кузнецова, Т.С. Константинова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2022. – С. 14–18.

Формат 60x90/16, объем 2,5 усл. печ. л.
Бумага 80 г/м². Офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Тираж 1000 Заказ № 2026-11-мбу
Отпечатано в типографии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, Москва, ул. Живописная, 46
Тел. +7 (499) 190-93-90
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru

