

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЧУКУР ПЕТРО АНДРІЙОВИЧ

УДК 616.428-006.441:616.71-007.234]-085.277.3:615.357(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДИНАМІКА ЗМІН СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ХВОРИХ НА
ДИФУЗНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ, ЩО ОТРИМУВАЛИ
ПРЕДНІЗОЛОНОВМІСНІ КУРСИ ХІМІОТЕРАПІЇ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Чукур П. А.

Науковий керівник: **Жулкевич Ігор Валентинович**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Чукур П. А. Динаміка змін стану кісткової тканини в хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому, що отримували преднізолоновмісні курси хіміотерапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання – підвищення ефективності променевої діагностики змін структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) з використанням комп'ютерної томографії (КТ), прогнозування розвитку вторинного остеопорозу (ВО) з розробкою алгоритму діагностики та профілактики остеопоротичних порушень у хворих з дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ), що отримують преднізолоновмісні курси хіміотерапії.

Проаналізовано результати обстеження та лікування 115 пацієнтів (58 жінок та 57 чоловіків) з вперше виявленою ДВВКЛ, які проходили лікування за протоколами СНОР/R-СНОР на базі хіміотерапевтичного відділення комунального закладу «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради впродовж 2019-2022 рр. Середній вік пацієнтів становив $(57,86 \pm 1,40)$ років. У дослідженні використано загальноклінічні, антропометричні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

При порівняльній оцінці ризику остеопоротичних переломів за допомогою опитувальників FRAX та QFracture у пацієнтів з ДВВКЛ на діагностичному етапі

(ДЕ) та після завершення хіміотерапії (ПЗХ) спостерігалось підвищення ризику основного остеопоротичного перелому (ООП) в загальній групі у 2,2 рази, у жінок – в 2,4 рази, у чоловіків – у 2 рази. Ризик перелому стегнової кістки (ПСК) зріс у загальній групі у 3,4 рази, у жінок в 3,6 разів та у чоловіків у 3 рази.

При оцінці МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_5) на ДЕ у хворих з ДВВКЛ середні значення МЩКТ в загальній групі обстежених пацієнтів відповідали остеопенії, у чоловіків діагностовано нормальну МЩКТ, у жінок – остеопенію. Після проведених протоколів лікування спостерігалася тенденція до зниження МЩКТ на рівні усіх поперекових хребців (L_1-L_5), в загальній групі зниження СФСКТ відбулося на 23,39 %, у жінок – на 27,56 %, у чоловіків – на 19,77 %. Нормальні значення МЩКТ виявлено у 16,52 %, остеопенію – у 29,57 % та ОП – у 53,91 % пацієнтів.

Встановлено достовірні зв'язки між значенням МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_5) з усіма параметрами прогнозу ризиків виникнення переломів: FRAХ ООП ($r=-0,49$, $p=0,002$), FRAХ ПСК ($r=-0,65$, $p=0,006$) та QFracture ООП ($r=-0,74$, $p=0,018$) і QFracture ПСК ($r=-0,75$, $p=0,003$), що підтверджують взаємозв'язок змін СФСКТ з ризиком виникнення переломів у пацієнтів з ДВВКЛ, що отримують поліхіміотерапію.

При оцінці МЩКТ залежно від протоколу лікування визначалося суттєве зниження середніх значень МЩКТ за протоколом СНОР порівняно з пацієнтами, які отримували лікування за схемою R-СНОР. У пацієнтів з ДВВКЛ які лікувались за протоколом СНОР середні значення МЩКТ знизилась на 24,49 %, за протоколом R-СНОР зниження відбулося на 21,25 %.

При порівняльній оцінці МЩКТ залежно від протоколу лікування у пацієнтів з ДВВКЛ, які лікувались за протоколом СНОР, середні значення МЩКТ ПЗХ становили $105,68 \pm 5,68$ ОХ і знизилась на 24,49 %. У групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом R-СНОР, середні значення МЩКТ становили $124,35 \pm 6,68$ ОХ, зниження відбулося на 21,25 %, $p<0,05$. У жінок під впливом хіміотерапії за протоколом СНОР зниження відбулося на

31,04 %, за протоколом лікування R-СНОР – на 23,6 %. У чоловіків ПЗХ за протоколом СНОР зниження було на 20,57 %, за протоколом R-СНОР – на 17,01 %. Доведено достовірний негативний кореляційний зв'язок типу лікування (СНОР/R-СНОР) з МЦКТ поперекових хребців (L_1 - L_5) у пацієнтів з ДВВКЛ (L_1 $r=0,40$; L_2 $r=0,44$; L_3 $r=0,47$; L_4 $r=0,41$; L_5 $r=0,44$, $p<0,05$).

Виявлено достовірний негативний кореляційний взаємозв'язок між кількістю курсів проведених хіміотерапій та МЦКТ поперекових хребців (L_1 $r=-0,39$; L_2 $r=-0,38$; L_3 $r=-0,44$; L_4 $r=-0,34$; L_5 $r=-0,40$, $p<0,05$) в загальній групі хворих на ДВВКЛ. Суттєве зниження МЦКТ відбувалося при довготривалому лікуванні за протоколом СНОР (6-8 курсів), менш тривалі курси R-СНОР (4-6 курсів) найменше впливали на стан МЦКТ у пацієнтів з ДВВКЛ. У пацієнтів, які отримували 4 курси хіміотерапії за протоколом СНОР, зниження МЦКТ відбулося на 19,35 %, після 6 курсів СНОР – на 26,24 %, після 8 курсів СНОР – на 27,67 % порівняно з показниками на ДЕ. У пацієнтів після 4 курсів за протоколом R-СНОР зниження МЦКТ відбулося на 15,85 %, після 6 курсів R-СНОР – на 19,53 %, після 8 курсів R-СНОР – на 25,98 %, $p<0,05$.

Доведено взаємозалежність зниження МЦКТ та дози отриманого преднізолону на добу. За результатами наших досліджень в групі пацієнтів, які отримували преднізолон у дозі 60-80 мг/добу, виявлено зниження МЦКТ на 20,12 %, у пацієнтів, які отримували преднізолон у високих дозах (80-100 мг), зниження було на 27,83 % порівняно з ДЕ. Середнє значення МЦКТ після ПХТ у пацієнтів, які отримували преднізолон у дозі 60-80 мг, становило $124,24 \pm 5,61$ ОХ ($p<0,05$), у пацієнтів, які отримували високі дози преднізолону (80-100 мг), середні показники МЦКТ становили $96,65 \pm 6,67$ ОХ, ($p<0,001$). Виявлено достовірні негативні взаємозв'язки МЦКТ в ділянці L_1 , L_2 , L_3 , L_5 із сумарною дозою преднізолону, отриманою за весь період лікування ($r=-0,36$; $r=-0,35$; $r=-0,41$; $r=-0,35$, $p<0,01$).

При оцінці впливу хіміотерапевтичних препаратів (циклофосфан, доксорубіцин, вінкристин) на зміни СФСКТ поперекового відділу хребта

встановлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між сумарною дозою доксорубіцину і циклофосфану з МЩКТ ділянки L₁–L₃, L₅ поперекових хребців ($r=-0,36$; $r=-0,35$; $r=-0,41$; $r=-0,35$ відповідно), $p<0,05$. Відносно отриманих сумарних доз вінкристину при курсах ПХТ виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок в хребцях L₁–L₅ ($r=-0,39$; $r=-0,38$; $r=-0,44$; $r=-0,34$; $r=-0,40$, $p<0,05$).

При визначенні морфометричних показників висоти тіл поперекових хребців (L₁-L₅) за допомогою сагітальних зрізів КТ виявлено зниження показників ПЗХ порівняно з ДЕ на 3,37 % для передньої висоти (ПВ), на 7,38 % для середньої висоти (СВ) та на 1,02 % для задньої висоти (ЗВ). Число деформацій тіл поперекових хребців у пацієнтів ПЗХ порівняно з ДЕ зросло на 53,85 %. За результатами наших досліджень помірний ступінь деформації виявлено у 15,65 % пацієнтів, середній ступінь деформації – у 10,43 %, виражений ступінь деформації – у 9,56 % пацієнтів. Загалом ПЗХ кількість помірних деформацій збільшилась на 3,48 %, середніх – 3,47 %, виражених – на 6,08 %.

Розроблено прогностичну модель оцінки ризику розвитку змін СФСКТ для прогнозування остеопоротичних порушень, яка дозволяє за мінімальним набором клінічних показників (вік, стать, історія переломів в анамнезі, рівнем β 2-мікроглобуліну в сироватці крові) та вимірюванням МЩКТ у кістковому вікні поперекових хребців (L₁–L₅) в одиницях Хаунсфілда за допомогою зрізів пошарової КТ встановити можливість розвитку та прогресування ВО в пацієнтів з ДВВКЛ.

Інформативність створеної математичної моделі оцінки прогностичної значущості виділених факторів у розвитку остеопоротичних порушень перевірено на 105 пацієнтах, додатково обстежених з ДВВКЛ, що проходили лікування у хіміотерапевтичному відділенні комунального закладу «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради впродовж 2021-2022 рр. Інформативність моделі становила

96,17 %, що свідчить про високі прогностичні характеристики моделі і дає можливість заздалегідь визначити контингент пацієнтів з високою ймовірністю змін СФСКТ, обрати подальшу профілактичну чи/та лікувальну тактику ведення пацієнтів з ДВВКЛ.

Розроблені практичні рекомендації для лікарів щодо діагностики остеопоротичних змін СФСКТ і морфометричних показників поперекових хребців (L₁-L₅) з використанням КТ для ранньої діагностики ВО у пацієнтів з ДВВКЛ.

Розроблений алгоритм супровідної терапії пацієнтів з ДВВКЛ, що отримували преднізолоновмісні курси хіміотерапії з метою профілактики та лікування остеопоротичних порушень.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі результатів проведеного комплексного обстеження пацієнтів, вперше представлено диференційований підхід до ведення хворих з ДВВКЛ, що отримують преднізолоновмісні курси хіміотерапії.

У роботі теоретично узагальнено та визначено ефективність променевої діагностики змін СФСКТ з використання КТ у пацієнтів з ДВВКЛ. Розроблено диференційні променеві критерії остеопенії та ОП для визначення МЦКТ за допомогою КТ, яка є інформативним методом оцінки СФСКТ і може бути рекомендована для скринінгу ОП у пацієнтів з ДВВКЛ.

Вперше запропоновано діагностичний алгоритм скринінгу остеопоротичних порушень при поєднанні опитувальників по оцінці ризику виникнення остеопоротичних переломів за FRAX та QFracture з МЦКТ і морфометричними показниками висот тіл поперекових хребців за допомогою пошарової КТ. Доведено негативні кореляційні зв'язки МЦКТ з усіма параметрами прогнозу ризиків виникнення переломів.

Вперше досліджено та встановлено кореляційні взаємозв'язки МЦКТ поперекових хребців (L₁- L₅) з протоколами лікування (СНОР/R-СНОР), кількістю курсів проведених хіміотерапій, сумарною дозою преднізолону,

отриманою за весь період лікування, що є достовірними факторами ризику розвитку ВО у хворих на ДВВКЛ, які отримують хіміотерапію.

Вперше розроблено модель прогнозування розвитку ВО у хворих з ДВВКЛ на фоні ПХТ з визначенням коефіцієнта ризику змін СФСКТ та запропоновано рекомендації для лікарів щодо супровідної терапії для профілактики остеопоротичних переломів у пацієнтів з ДВВКЛ.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичного застосування доведено необхідність комплексного використання різних методів скринінгу ОП та остеопенії з оцінкою клінічних факторів ризику (вік, маса тіла, переломи в анамнезі життя, сімейний анамнез переломів, недостатня фізична активність, супутні захворювання, рівень лактатдегідрогенази, β -2-мікроглобуліну, лужної фосфатази) у пацієнтів з ДВВКЛ для визначення ризику переломів у майбутньому і формування груп пацієнтів для вибору тактики лікування.

Доведено доцільність використання української версії FRAX та QFracture для розрахунку ризиків переломів та прогнозування розвитку вторинних остеопоротичних порушень у хворих з ДВВКЛ, що отримують курси хіміотерапії.

Розроблено диференційні променеві критерії остеопенії та ОП при визначенні МЩКТ за допомогою КТ у одиницях Хаунсфілда в трабекулярній частині поперекових хребців (L_1 - L_5) у пацієнтів з ДВВКЛ.

Розроблено модель прогнозування ВО з визначенням коефіцієнта ризику змін СФСКТ у хворих з ДВВКЛ, що базується на визначенні клінічних, лабораторних та рентгенологічних факторів для прогнозування остеопоротичних порушень.

На підставі проведених досліджень розроблено алгоритм діагностики ВО та супровідної терапії порушень СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ, що отримували преднізолонвмісні курси хіміотерапії. Наукові положення дисертаційної роботи адаптовані до використання в клінічній медицині.

Ключові слова: остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини, дифузна В-великоклітинна лімфома, неходжкінська лімфома, комп'ютерна томографія, хіміотерапія, прогнозування.

ANNOTATION

Chukur P. A. Dynamics of changes in the state of bone tissue in patients with diffuse large B-cell lymphoma who received prednisolone-containing courses of chemotherapy. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care"). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to a scientific and practical task – increasing the effectiveness of radiological diagnostics of changes in the structural and functional state of bone tissue (SFSBT) using computer tomography (CT), forecasting the development of secondary osteoporosis (SO) with the development of a diagnostic algorithm and prevention of osteoporotic disorders in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) receiving prednisone-containing chemotherapy courses.

The results of the examination and treatment of 115 patients (58 women and 57 men) with newly detected DLBCL who were treated according to CHOP/R-CHOP protocols at the chemotherapy department of the communal institution "Ternopil Regional Clinical Oncology Dispensary" of the Ternopil Regional Council during 2019-2022 were analyzed. The average age of the patients was (57.86 ± 1.40) years. The research used general clinical, anthropometric, laboratory, instrumental and statistical research methods.

In the comparative assessment of the risk of osteoporotic fractures using the FRAX and QFracture questionnaires, in patients with DLBCL at the diagnostic stage (DE) and after completion of chemotherapy (PCH), a 2.2-fold increase in the risk of a primary osteoporotic fracture (MOF) was observed in the general group, in women – in 2.4 times, in men – in 2 times. The risk of femoral fracture (FFR) increased in the general group by 3.4 times, in women by 3.6 times and in men by 3 times.

When assessing BMD indicators of lumbar vertebrae (L1-L5) on DE in patients with DLBCL, the average BMD values in the general group of examined patients corresponded to osteopenia, men were diagnosed with normal BMD, and women – osteopenia. After the treatment protocols, there was a tendency to decrease BMD at the level of all lumbar vertebrae (L1-L5), in the total group, the decrease in BMD occurred by 23.39%, in women – by 27.56 %, in men – by 19.77 %. Normal values of BMD were found in 16.52 %, osteopenia – in 29.57 %, and osteoporosis – in 53.91 % of patients.

Reliable negative correlations were established between BMD indicators of the lumbar vertebrae (L1-L5) and all parameters of fracture risk prediction: FRAX MOF ($r=-0.49$, $p=0.002$), FRAX FFR ($r=-0.65$, $p=0.006$) and QFracture MOF ($r=-0.74$, $p=0.018$) and QFracture PSC ($r=-0.75$, $p=0.003$), which confirm the relationship between changes in SFSBT and the risk of fractures in patients with DLBCL, which receive polychemotherapy.

When evaluating the BMD indicators depending on the treatment protocol, a significant decrease in the average BMD indicators according to the CHOP protocol was determined compared to patients who received treatment according to the R-CHOP scheme. In patients with DLBCL who were treated according to the CHOP protocol, the average BMD values decreased by 24.49%, according to the R-CHOP protocol, the decrease occurred by 21.25%.

In the comparative assessment of BMD indicators depending on the treatment protocol in patients with DLBCL who were treated according to the CHOP protocol, the average values of BMD PCH were (105.68 ± 5.68) HU and decreased by 24.49 %.

In the group of patients who received treatment according to the R-CHOP protocol, the average BMD values were (124.35 ± 6.68) HU, the decrease was by 21.25 %, $p < 0.05$. In women under the influence of chemotherapy according to the CHOP protocol, the decrease occurred by 31.04 %, according to the R-CHOP treatment protocol – by 23.6 %. In men, PCH decreased by 20.57 % according to the CHOP protocol, and by 17.01 % according to the R-CHOP protocol. A reliable correlation between the type of treatment (CHOP/R-CHOP) and BMD indicators of the lumbar vertebrae (L1-L5) in patients with DLBCL was proven (L1 $r = 0.40$; L2 $r = 0.44$; L3 $r = 0.47$; L4 $r = 0.41$; L5 $r = 0.44$, $p < 0.05$).

A reliable negative correlation was found between the number of chemotherapy courses and BMD indicators of the lumbar vertebrae (L1 $r = -0.39$; L2 $r = -0.38$; L3 $r = -0.44$; L4 $r = -0.34$; L5 $r = -0.40$, $p < 0.05$) in the general group of patients with DLBCL. A significant decrease in BMD indicators occurred with long-term treatment according to the CHOP protocol (6-8 courses), shorter courses of R-CHOP (4-6 courses) had the least effect on BMD in patients with DLBCL. In patients who received 4 courses of chemotherapy according to the CHOP protocol, BMD decreased by 19.35 %, after 6 courses of CHOP – by 26.24 %, after 8 courses of CHOP – by 27.67 %, compared to DE indicators. In patients after 4 courses under the R-CHOP protocol, BMD decreased by 15.85 %, after 6 courses of R-CHOP – by 19.53 %, after 8 courses of R-CHOP – by 25.98 %, $p < 0.05$.

The interdependence of the decrease in SFSBT indicators and the dose of prednisolone received per day has been proven. According to the results of our research, in the group of patients who received prednisone in a dose of 60-80 mg/day, a decrease in BMD was found by 20.12 %, in patients who received prednisone in high doses (80-100 mg), the decrease was by 27.83 % compared to DE. The average value of BMD PCH in patients who received prednisone at a dose of 60-80 mg was (124.24 ± 5.61) OX ($p < 0.05$), in patients who received high doses of prednisone (80-100 mg), average indicators of BMD were (96.65 ± 6.67) OX ($p < 0.001$). Reliable interrelationships of BMD indicators in the L1, L2, L3, L5 area with the total dose

of prednisone received over the entire period of treatment ($r=-0.36$; $r=-0.35$; $r=-0.41$; $r=-0.35$, $p<0.01$).

When evaluating the effect of chemotherapeutic drugs (cyclophosphane, doxorubicin, vincristine) on changes in the SPST of the lumbar spine, a reliable negative correlation was established between the total dose of doxorubicin and cyclophosphane with the BMD indicators of the L1–L3, L5 lumbar vertebrae ($r=-0.36$; $r=-0.35$; $r=-0.41$; $r=-0.35$, respectively), $p<0.05$. Relative to the received total doses of vincristine during PCT courses, a reliable negative correlation was found in the L1–L5 vertebrae ($r=-0.39$; $r=-0.38$; $r=-0.44$; $r=-0.34$; $r=-0.40$, $p<0.05$).

When determining the morphometric indicators of the height of the bodies of the lumbar vertebrae (L1-L5) with the help of sagittal sections of the CT scan, a decrease in the indicators of the PCH compared to the DE was found by 3.37 % for the anterior height (AH), by 7.38 % for the middle height (MH) and on 1.02 % for the posterior height (PH). The number of deformations of the bodies of the lumbar vertebrae in PCH patients compared to DE increased by 53.85 %. According to the results of our research, a moderate degree of deformation was found in 15.65 % of patients, an average degree of deformation – in 10.43 %, a pronounced degree of deformation – in 9.56 % of patients. In general, the number of moderate deformations increased by 3.48 %, medium – by 3.47 %, pronounced – by 6.08 %.

A prognostic model for assessing the risk of developing changes in SFSBT was developed for predicting osteoporotic disorders, which allows using a minimum set of clinical indicators (age, sex, history of fractures in the anamnesis, the level of β_2 -microglobulin in blood serum) and measuring BMD indicators in the bone window of the lumbar vertebrae (L1– L5) in Hounsfield units using slices of layer-by-layer CT to establish the possibility of development and progression of secondary osteoporosis in patients with DLBCL.

The informativeness of the created mathematical model for assessing the prognostic significance of selected factors in the development of osteoporotic disorders was tested on 105 patients, additionally examined with DLBCL, who were treated in

the chemotherapy department of the communal institution "Ternopil Regional Clinical Oncology Dispensary" of the Ternopil Regional Council during 2021-2022. The informativeness of the model was 96.17 %, which indicates the high prognostic characteristics of the model and makes it possible to determine in advance the contingent of patients with a high probability of changes in SFSBT, to choose further preventive and/or therapeutic tactics for the management of patients with DLBCL.

Practical recommendations have been developed for doctors regarding the diagnosis of osteoporotic changes by SFSBT and morphometric indicators of lumbar vertebrae (L1-L5) using CT for early diagnosis of SO in patients with DLBCL.

An algorithm for accompanying therapy of patients with DLBCL who received prednisone-containing chemotherapy courses for the prevention and treatment of osteoporotic disorders was developed.

Scientific novelty of the obtained results. Based on the results of a comprehensive examination of patients, a differentiated approach to the management of patients with DLBCL receiving prednisone-containing chemotherapy courses is presented for the first time.

The work theoretically summarizes and determines the effectiveness of X-ray diagnosis of changes in SFSBT with the use of CT in patients with DLBCL. Differential radiological criteria of osteopenia and OP have been developed for the determination of BMD using CT, which is an informative method for evaluating SFCT and can be recommended for screening OP in patients with DLBCL.

For the first time, a diagnostic algorithm for the screening of osteoporotic disorders was proposed when combining questionnaires for assessing the risk of osteoporotic fractures according to FRAX and QFracture with BMD indicators and morphometric indicators of the height of lumbar vertebral bodies using layer-by-layer CT. Correlations of BMD indicators with all parameters of fracture risk prediction have been proven.

For the first time, the correlational relationships of BMD indicators of the lumbar vertebrae (L1-L5) with treatment protocols (CHOP/R-CHOP), the number of courses

of chemotherapy, the total dose of prednisone received during the entire treatment period, which are reliable risk factors for the development of SO, were investigated and established in patients with DLBCL who receive chemotherapy.

For the first time, a model for predicting the development of OA in patients with DLBCL on the background of PCT was developed with the determination of the risk factor for changes in SFSBT, and recommendations for doctors regarding accompanying therapy for the prevention of osteoporotic fractures in patients with DLBCL were proposed.

Practical significance of the obtained results. For practical application, the necessity of complex use of various screening methods for OP and osteopenia with assessment of clinical risk factors (age, body weight, fractures in life history, family history of fractures, insufficient physical activity, concomitant diseases, level of lactate dehydrogenase, β -2-microglobulin, alkaline phosphatases) in patients with DLBCL to determine the risk of fractures in the future and to form groups of patients for the selection of treatment tactics.

The expediency of using the Ukrainian version of FRAX and QFracture with the additional possibility of calculating the risk of fracture from 1 year to 10 years in patients with DLBCL has been proven to predict the risk of osteoporotic disorders in patients with DLBCL receiving chemotherapy courses.

Differential radiological criteria of osteopenia and OP were developed in the determination of BMD using CT in Hounsfield units in the trabecular part of the lumbar vertebrae (L1-L5) in patients with DLBCL.

A model for predicting OS was developed with the determination of the risk factor of changes in SFSBT in patients with DLBCL, based on the determination of clinical, laboratory, and radiological factors for predicting osteoporotic disorders.

On the basis of the conducted studies, an algorithm for diagnosis of SO and accompanying therapy of SFSBT disorders in patients with DLBCL who received prednisolone-containing chemotherapy courses was developed. The scientific provisions of the dissertation are adapted for use in clinical medicine.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, diffuse large B-cell lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, computed tomography, chemotherapy, prognosis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Жулкевич І. В., Чукур П. А. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської комп'ютерної томографії та визначення ризиків остеопоротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2021. № 2. С. 68–76.

2. Жулкевич І. В., Чукур П. А. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на неходжкінські лімфоми в залежності від типу та тривалості хіміотерапії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2023. № 1. С. 112–122.

3. Чукур П. А., Жулкевич І. В. Багатофакторна регресійна модель прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2023. № 1. С. 75–84.

4. Чукур П. А. Рентгенологічна та морфометрична оцінка остеопоротичних змін у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2023. № 3. С. 100–106.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Жулкевич І. В., Чукур П. А. Стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому на діагностичному та хіміотерапевтичному етапі захворювання. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 червня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 35.

6. Chukur P. A. Assessment of bone tissue mineral density according computer tomography data and risk determination of osteoporotic fractures in patients with diffuse large B-cell cell lymphoma. *Матеріали XXV міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 56.

7. Чукур П. А., Жулкевич І. В. Прогнозування ризиків остеопоротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому після проведення хіміотерапевтичного лікування. *Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України*, 30 вересня–жовтня 2021 р. Київ, 2021. С. 252–253.

8. Chukur P. A. Forecasting the risk of bone marrow involvement in patients with diffuse B-cell cell lymphoma. *Матеріали XXVI міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 42.

9. Чукур П. А. Структурно-функціональний стан кісткової тканини на діагностичному етапі у хворих на неходжкінські лімфоми. *Матеріали XXVII міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 10-11 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 49.

10. Chukur P. A. Changes in the structural and functional state of bone tissue according to the data of computed tomography in patients with non-hodgkin's lymphoma. *Ways of distance learning development in current conditions : Abstracts of XX International Scientific and Practical Conference*, 2023 May 22–24. Munich, 2023. P. 197–199.

11. Чукур П. А. Прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопрولیферативними захворюваннями. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXVI наук.-прак. конф.*, 16-17 червня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 63–64.

12. Чукур П. А. Персоніфікація супровідної терапії порушень мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримують преднізолоновмісні курси хіміотерапії. *Modernity and scientific youth trends : Abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference*, 2023 July 03–05. Hamburg, 2023. P. 83–85.

13. Chukur P. A. Prognosis and prevention of secondary osteoporosis in patients with lymphoproliferative diseases. *Current, modern and new ways of improving scientific solutions* : Abstracts of XXVII International Scientific and Practical Conference, 2023 July 10–12. Florence, 2023. P. 67–69.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І ТЕРМІНІВ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 ВТОРИННИЙ ОСТЕОПОРОЗ ПРИ ЛІМФОМАХ: КОМПЛЕКСНА ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ПРОГНОЗУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1 Дифузна В-великоклітинна лімфома: клінічні прояви, лікування та його наслідки	27
1.2 Вторинний остеопороз – глобальна проблема у пацієнтів онкологічного профілю	32
1.3 Інструментальні методи оцінки остеопорозу	38
1.4 Методи прогнозування остеопорозу та остеопоротичних переломів	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	55
2.1 Загальна характеристика матеріалу та об’єму дослідження	55
2.2 Методи дослідження	61
РОЗДІЛ 3 ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКІВ ОСТЕОПОРОТИЧНИХ ПЕРЕЛОМІВ У ХВОРИХ НА ДИФУЗНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ ТА ОЦІНКА МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ДІАГНОСТИЧНОМУ ЕТАПІ	75
3.1 Оцінка ризику розвитку остеопоротичних переломів у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою	75
3.2 Значення мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у пацієнтів з дифузною В- великоклітинною лімфомою	85
РОЗДІЛ 4 ЗМІНИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ДИФУЗНУ	

В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ТА ТРИВАЛОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ	99
4.1 Порівняльна оцінка ризику розвитку остеопоротичних переломів та структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів на дифузну В-великоклітинну лімфому залежно від протоколу хіміотерапії	99
4.2 Динаміка змін стану кісткової тканини у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому залежно від протоколу та тривалості хіміотерапії	117
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ВТОРИННОГО ОСТЕОПОРОЗУ В ХВОРИХ З ДИФУЗНОЮ В-ВЕЛИКОКЛІТИННОЮ ЛІМФОМОЮ, ЩО ОТРИМУЮТЬ КУРСИ ХІМІОТЕРАПІЇ	129
5.1 Прогнозування розвитку вторинного остеопорозу в пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою	129
5.2 Верифікації регресійної моделі прогнозування розвитку вторинного остеопорозу в пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою	137
5.3 Стратифікація пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримують преднізолонвмісні курси хіміотерапії на групи ризику розвитку вторинних остеопоротичних порушень	144
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	152
ВИСНОВКИ	171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	174
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	175
ДОДАТКИ	196

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

ВО – вторинний остеопороз

ДВВКЛ – дифузна В-великоклітинна лімфома

ДЕ – діагностичний етап

ЗВ – задня висота

Кр-СФСКТ – коефіцієнта ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини

КТ – комп'ютерна томографія

ЛПЗ – лімфопроліферативні захворювання

МПІ – Міжнародний прогностичний індекс

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

НХЛ – неходжкінська лімфома

ООП – основний остеопоротичний перелом

ОП – остеопороз

ОХ – одиниці Хаунсфільда

ПВ – передня висота

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

ПЗХ – після завершення хіміотерапії

ПСК – перелом стегнової кістки

ПХТ – поліхіміотерапія

СВ – середня висота

СФСКТ – структурно-функціональний стан кісткової тканини

DEXA – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія

ROC – Receiver Operating Characteristic

Se – чутливість

Sp – специфічність

Ac – точність

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В Україні відмічається тенденція до підвищення захворюваності на неходжкінські лімфоми (НХЛ), яка за останнє десятиріччя зросла на 35 %. За даними Національного канцер-реєстру в 2010 році показник захворюваності на НХЛ в Україні складав 5,2 на 100 тис. населення, у 2016 році збільшився майже на 15 % – до 5,9, в 2019 році показник становив 6,8 [1].

Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ) є найпоширенішим підтипом НХЛ, що становить до 30 % випадків вперше діагностованих лімфом [2]. Глобальні епідеміологічні дані щодо ДВВКЛ обмежені, однак орієнтовна захворюваність у США становить 7 на 100 000 [3].

Стандартом лікування ДВВКЛ є поліхіміотерапія (ПХТ), актуальним питанням є досягнення стійкої безрецидивної ремісії та профілактика віддалених наслідків ПХТ. Пацієнтів з онкогематологічною патологією відносять до групи ризику розвитку вторинного остеопорозу (ОП) та переломів у зв'язку з безпосереднім впливом пухлинного процесу й побічними ефектами хіміотерапевтичних препаратів [4, 5]. У пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями (ЛПЗ) зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) виникають та прогресують під впливом прийому цитостатиків та глюкокортикоїдів, що входять до протоколів ПХТ [6, 7]. Своєчасна діагностика ранніх та віддалених наслідків протипухлинної терапії, як і раніше залишається серйозною проблемою для клініцистів.

«Золотим» стандартом оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) в більшості епідеміологічних досліджень вважається двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DEXA) [8], проте існують дослідження, які обґрунтовують інші рентгенологічні методи діагностики, зокрема комп'ютерну томографію (КТ) для вимірювання МЩКТ трабекулярної частини хребців [9].

Променева діагностика відіграє значну роль у встановленні діагнозу, стадіюванні та оцінці ефективності лікування лімфом [10]. Проведення КТ може бути корисним інструментом для скринінгу змін МЩКТ у пацієнтів з ДВВКЛ. Оскільки в Україні існує недостатня кількість денситометрів, ядерно-медичної апаратури експертного класу (ПЕТ/КТ-сканерів) та вартість обстеження є дорогою, більша частина пацієнтів з лімфомами проходять КТ на різних етапах діагностики та лікування захворювання. Поєднання вимірювання показників МЩКТ та гістоморфометричних параметрів трабекулярної тканини поперекових хребців (L₁-L₅) дозволяють дати розширену характеристику структурних змін, які визначають її функціональний стан.

Прогрес у лікуванні лімфом із застосуванням сучасних протоколів хіміотерапії призвів до різкого покращення виживаності пацієнтів [1]. Високодозові переривчасті кортикостероїди та алкілюючі агенти, які входять в протоколи ПХТ, є основною причиною втрати кісткової маси, розвитку вторинного остеопорозу (ВО) в онкологічних пацієнтів.

Для ранньої діагностики ВО та розробки заходів профілактики важливе місце займають моделі прогнозування розвитку патологій [11–13]. Своєчасна рання діагностика та прогнозування остеопоротичних порушень дозволяють обрати профілактичну та лікувальну тактику ведення пацієнтів з використанням антиостеопоротичних препаратів різних груп для зниження ризику розвитку ОП та його ускладнень. Отже, діагностика та прогнозування остеопоротичних порушень у пацієнтів з ДВВКЛ потребує комплексного різностороннього вивчення. Оптимізація здоров'я кісток та запобігання остеопоротичних переломів є основними пріоритетами у пацієнтів з ДВВКЛ, що отримують преднізолонвмісні протоколи хіміотерапії.

Зв'язок роботи із науковими планами, програмами. Дисертація виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

«Оптимізація радіологічної діагностики у хворих на лімфоми і рак легені» (номер держреєстарції 0122U000161). Дисертант є співвиконавцем зазначеної НДР.

Мета дослідження: вивчити динаміку змін структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримували преднізолоновмісні курси хіміотерапії; оптимізувати ранню діагностику та прогнозування ризику розвитку вторинного остеопорозу.

Завдання дослідження:

1. Визначити ризик виникнення вторинних остеопоротичних переломів у пацієнтів з ДВВКЛ з використанням алгоритмів FRAX та QFracture.
2. Визначити фактори ризику та гендерно-вікові особливості кісткових уражень у хворих на ДВВКЛ.
3. На основі аналізу серій КТ у пацієнтів з ДВВКЛ вивчити динаміку змін СФСКТ поперекового відділу хребта (L₁-L₅) на ДЕ та ПЗХ в залежності від протоколу та тривалості лікування.
4. Розробити математичну модель оцінки ризику змін СФСКТ для вивчення ймовірності розвитку і прогресування ВО у пацієнтів з ДВВКЛ.
5. Розробити та впровадити в практику охорони здоров'я алгоритм діагностики та супровідної терапії порушень МЦКТ у пацієнтів з ДВВКЛ, що отримували преднізолоновмісні курси хіміотерапії.

Об'єкт дослідження: структурно-функціональний стан кісткової тканини, фактори ризику виникнення остеопорозу та його ускладнень у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою.

Предмет дослідження: клініко-лабораторні чинники розвитку остеопорозу у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, цифрові зображення кісткової тканини поперекового відділу хребта за інтерпретацією серій комп'ютерних томограм.

Методи дослідження: анамнестичні (для виявлення основних факторів ризику остеопоротичних переломів), загальноклінічні (для виявлення скарг,

даних об'єктивного обстеження), антропометричні (для визначення зросту та маси тіла), використання української моделі алгоритму FRAX, алгоритму QFracture (для визначення 10-річного ризику остеопоротичних переломів), лабораторні (для визначення показників лактатдегідрогенази, β -2-мікроглобуліну; лужної фосфатази), інструментальні (для визначення мінеральної щільності кісткової тканини та морфометричних показників поперекових хребців), статистичні (для обробки одержаних даних).

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі результатів проведеного комплексного обстеження пацієнтів, вперше представлено диференційований підхід до діагностики ВО та персоніфікації супровідної терапії порушень СФСКТ у хворих з ДВВКЛ, що отримують преднізолоновмісні курси хіміотерапії.

У роботі теоретично узагальнено та визначено ефективність променевої діагностики змін СФСКТ з використанням КТ у пацієнтів з ДВВКЛ. Розроблено диференційні рентгенологічні критерії остеопенії та ОП для визначення МЦКТ за допомогою КТ, яка є інформативним методом оцінки СФСКТ і може бути рекомендована для скринінгу ВО у пацієнтів з ДВВКЛ.

Вперше запропоновано діагностичний алгоритм скринінгу остеопоротичних порушень при поєднанні опитувальників по оцінці ризику виникнення остеопоротичних переломів за FRAX та QFracture з МЦКТ та морфометричними показниками висот тіл поперекових хребців за допомогою пошарової КТ. Доведено кореляційні зв'язки показників МЦКТ з усіма параметрами прогнозу ризиків виникнення переломів.

Вперше досліджено та встановлено від'ємну кореляційну залежність МЦКТ поперекових хребців (L₁-L₅) з протоколами лікування (СНОР/R-СНОР), кількістю курсів проведених хіміотерапій, сумарною дозою преднізолону, отриманою за весь період лікування, що є достовірними факторами ризику розвитку ВО у хворих на ДВВКЛ, які отримують хіміотерапію.

Вперше розроблено модель прогнозування розвитку ВО у хворих з ДВВКЛ на фоні ПХТ з визначенням коефіцієнта ризику змін СФСКТ та запропоновано рекомендації для лікарів щодо супровідної терапії для профілактики остеопоротичних переломів у пацієнтів з ДВВКЛ.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичного застосування доведено необхідність комплексного використання методів скринінгу ОП та остеопенії з оцінкою клінічних факторів ризику (вік, маса тіла, переломи в анамнезі життя, сімейний анамнез переломів, недостатня фізична активність, супутні захворювання, рівень лактатдегідрогенази, β -2-мікроглобуліну, лужної фосфатази) у пацієнтів з ДВВКЛ для визначення ризику переломів у майбутньому і формування груп пацієнтів для вибору тактики лікування.

Доведено доцільність використання української версії FRAX та QFracture для розрахунку ризиків переломів та прогнозування розвитку вторинних остеопоротичних порушень у хворих з ДВВКЛ, що отримують курси хіміотерапії.

Розроблено диференційні променеві критерії остеопенії та ОП при визначенні МЦКТ за допомогою КТ у одиницях Хаунсфільда в трабекулярній частині поперекових хребців (L_1 - L_5) у пацієнтів з ДВВКЛ.

Розроблено модель прогнозування ВО з визначенням коефіцієнта ризику змін СФСКТ у хворих з ДВВКЛ, що базується на визначенні клінічних, лабораторних та рентгенологічних факторів для прогнозування остеопоротичних порушень.

На підставі проведених досліджень розроблено алгоритм діагностики ВО та супровідної терапії порушень СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ, що отримували преднізолонвмісні курси хіміотерапії за визначенням стану МЦКТ та морфометричних показників тіл хребців. Наукові положення дисертаційної роботи адаптовані до використання в клінічній медицині.

Результати дослідження впроваджено у клінічну практику КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» ТОР, медичний центр ТОВ «Оксфорд Медікал Тернопіль», медичний центр ТОВ «Центр Спеціалізованих Медичних Досліджень» (Київ), медичний центр ТОВ «Євроклінік» (Львів).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення сучасних джерел вітчизняної і зарубіжної літератури за темою дисертації, сформульовано мету та завдання дослідження; проведено підбір пацієнтів, анкетування та обстеження. З науковим керівником визначено напрямки досліджень та розроблено методологію їх проведення, програму і дизайн дослідження. Статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, написання й оформлення дисертаційної роботи здійснені автором самостійно. Висновки та практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником.

Здобувач особисто підготував наукові матеріали до публікацій та доповідей на конференціях. Співавторами наукових праць є науковий керівник. У наукових працях використано фактичні матеріали, отримані дисертантом в ході виконання наукової роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень оприлюднено на: XXV, XXVI, XXVII міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2021, 2022, 2023); підсумкових LXIII, LXVI науково-практичних конференціях “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2020, 2023); XIV з’їзду онкологів та радіологів України з нагоди 100-річчя Національного інституту раку (Київ, 2021); XX International Scientific and Practical Conference «Ways of distance learning development in current conditions» (Munich, 2023); XXVI International Scientific and Practical Conference «Modernity and scientific youth trends» (Hamburg, 2023);

XXVII International Scientific and Practical Conference «Current, modern and new ways of improving scientific solutions» (Florence, 2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 4 статті у вітчизняних наукових фахових виданнях, 6 публікацій у матеріалах національних конгресів та науково-практичних конференцій, 3 – у матеріалах конференцій за кордоном.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 211 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, 6 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 189 найменувань (29 – кирилицею, 160 – латиницею), та додатків. Робота ілюстрована 23 таблицями та 38 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 37 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ВТОРИННИЙ ОСТЕОПОРОЗ ПРИ ЛІМФОМАХ: КОМПЛЕКСНА ДІАГНОСТИКА ТА ПРИНЦИПИ ПРОГНОЗУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Дифузна В-великоклітинна лімфома: клінічні прояви, лікування та його наслідки

Найпоширенішими зрілими В-клітинними новоутвореннями є фолікулярна лімфома, лімфома Беркітта, дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ), мантийно-клітинна лімфома, лімфома крайової зони та первинна лімфома центральної нервової системи [14, 15]. Неходжкінські лімфоми (НХЛ) можуть бути пов'язані з різними факторами, включаючи інфекції, фактори навколишнього середовища, імунодефіцитні стани та хронічне запалення [16–18].

ДВВКЛ є найбільш поширеним підтипом неходжкінської лімфоми і становить до 25–35 % усіх вперше діагностованих випадків [2]. Дане захворювання характеризується швидким розвитком, агресивним перебігом та неминучою летальністю без відповідної терапії. ДВВКЛ – гетерогенна група захворювань, що відрізняється за клінічними, гістологічними, імуногістохімічними та молекулярно-генетичними характеристиками.

Згідно з останніми даними GLOBOCAN, у 2018 році в усьому світі було діагностовано приблизно 509 600 нових випадків НХЛ, що становить 2,8 % від усіх випадків раку у всьому світі [3]. За оцінками, у 2020 році в США було діагностовано 77 200 нових випадків НХЛ, що становить 4,3 % серед усіх онкологічних захворювань. Останній зареєстрований показник захворюваності становив 18,6/100 000 у 2017 році, що на 168 % більше порівняно з першим зареєстрованим показником 11,1/100 000 у 1975 році. Відповідно до останньої класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ),

найпоширенішою НХЛ у західних країнах є ДВВКЛ, на яку припадає близько 31 % випадків у дорослих. За даними Національного канцер-реєстру, у 2010 році грубий показник захворюваності на НХЛ в Україні складав 5,2 на 100 тис. населення, у 2016 році збільшився майже на 15 % – до 5,9, в 2018 році показник становив 6,8. В 2020 році показник захворюваності на НХЛ становив 5,5 на 100 тис. населення [19].

Клінічна картина ДВВКЛ гетерогенна по локалізації, поширеності та наявності симптомів пухлинної інтоксикації [20]. Локалізація пухлинного процесу при ДВВКЛ різноманітна, може зустрічатися як локальне ураження лімфатичних вузлів, так і генералізована форма із залучення та без залучення органів [10]. Зустрічаються екстранодальні форми, за яких ізольовано залучений до пухлинного процесу один орган або тканина – шлунок, селезінка, кишечник, шкіра, кістки, печінка, легені, м'які тканини, центральна нервова система та інші. Найчастіше діагностують екстранодальне ураження шлунково-кишкового тракту (шлунка та ілеоцекального кута) [21, 22].

Стадіювання пацієнтів з ДВВКЛ відбувається згідно з класифікацією Lugano [23], що базується на системі визначення стадії Ann Arbor [24], спочатку розробленій для лімфоми Ходжкіна в 1974 році та модифікованій у 1988 році. Ця система визначення стадії характеризується кількістю пухлинних уражень (нодальних та екстранодальних) та їх локалізацією. Стадія I відповідає залученню однієї групи лімфатичних вузлів (стадія I) або одному окремому екстранодальному ураженню (стадія IE) без залучення лімфатичних вузлів. При стадії II відбувається ураження двох або більше груп лімфатичних вузлів на одній стороні діафрагми (стадія II) або стадія I чи II для нодальних уражень з обмеженим поширенням патологічного процесу на екстранодальний орган (стадія IIE). Стадія III відповідає ураженню лімфатичних вузлів з обох боків діафрагми. Стадія IV стосується широкого ураження одного або кількох екстранодальних органів, таких як печінка, кістковий мозок і легені, із залученням або без залучення лімфатичних вузлів. Значення «E» використовується, якщо

відзначається обмежене екстранодальне ураження; більш поширене екстранодальне захворювання класифікується як стадія IV. Ураження селезінки вважається вузловим, а не екстранодальним. ДВВКЛ часто носить генералізований характер, тобто має III-IV стадію за класифікацією Ann Arbor.

За даними різних авторів у 25-60 % на момент діагностики зустрічаються такі В-симптоми (симптоми інтоксикації): фебрильна лихоманка, профузна пітливість, особливо в нічний час, зниження маси тіла більше 10 % за останні півроку [2, 25]. Залучення кісткового мозку зустрічається у 10–25 % випадків і є незалежним прогностично несприятливим фактором [26, 27]. Залежно від походження ДВВКЛ поділяють на ті, що походять з клітин гермінального центру (GCB) і з В-клітин, подібних активованим В-клітин периферичної крові (ABC) [28, 29]. Слід зазначити, що поділ ДВВКЛ на молекулярні типи GCB і ABC базується на даних про експресію кількох сотень генів, проте лише кілька десятків їх можна віднести до ключових регуляторних генів [30].

У клінічній практиці в якості основної прогностичної моделі використовують Міжнародний прогностичний індекс (МПІ) [31], в якому факторами ризику є: вік старше 60 років, поширеність процесу (стадії III–IV), активність лактатдегідрогенази вище норми, соматичний статус за шкалою східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) ≥ 2 , кількість екстранодальних вогнищ ураження (більше 1 зони). Залежно від кількості факторів ризику, що виявляються, виділяють такі групи прогнозу: низька (0-1 фактор), проміжно-низька – (2 фактори), проміжно-висока – (3 фактори), висока (4 фактори). Наразі використовується вдосконалена версія IPI-NCCN [32], яка краще розрізняє пацієнтів з низьким і високим ризиком порівняно з МПІ. NCCN-IPI перевершує МПІ завдяки уточненій категоризації віку та підвищеного рівня лактатдегідрогенази, а також ідентифікації залучення конкретних екстранодальних ділянок.

На сьогодні «золотим» стандартом першої лінії терапії хворих на ДВВКЛ є режим R-CHOP [33], навіть якщо лікування ініційовано на пізніх стадіях

захворювання. Вперше досягнення відповіді після лікування зафіксовано при призначенні комбінованої хіміотерапії СНОР у 70-х роках ХХ ст. Наступним важливим етапом в еволюції терапії хворих на ДВБКЛ стала реєстрація ритуксимабу – моноклонального антитіла до мембранного білка CD20 В-клітин [34]. Ефективність цього препарату неодноразово доведена різними дослідницькими групами, які виявляли значне збільшення частоти досягнення ремісій у групі хворих, які отримували R-СНОР, порівняно з пацієнтами, які лікувалися лише хіміотерапією без застосування моноклонального антитіла, а також збільшення безрецидивної виживаності [35, 36].

У випадку стадії I або II схема R-СНОР часто призначається протягом 3–6 циклів із/без променевої терапії уражених лімфатичних вузлів. При більш розповсюдженішому процесу захворювання тобто на стадії III або IV кращим варіантом лікування є шість або більше циклів R-СНОР. Радіологічні методи візуалізації, такі як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) та КТ, проводяться для оцінки відповіді на лікування після 2-4 циклів [37, 38].

Пацієнтам, у яких досягнуто лише часткову ремісію або ж діагностовано прогресію ДВБКЛ, показано проведення другої лінії ПХТ. Молодим хворим при досягненні ремісії після другої лінії терапії виконують ПХТ з подальшою трансплантацією аутологічних стовбурових клітин [39, 40]. Згідно з рекомендаціями Американського товариства з трансплантації крові та кісткового мозку проведення трансплантації можливе у пацієнтів із проміжним та високим МПІ. Результати ПХТ з подальшим виконанням трансплантації аутологічних стовбурових клітин у хворих на ДВБКЛ залежить від етапу лікування, у якому проводиться трансплантація. При виконанні трансплантації кісткового мозку як консолідуючої терапії після досягнення першої повної або часткової ремісії, загальна виживаність була вищою у порівнянні з пацієнтами які не перебували в ремісії. Було доведено, що даний метод лікування збільшує виживаність без прогресії у пацієнтів, що мали відповідь на індукційну терапію з високим або проміжним ризиком [41].

Також сучасні методики лікування НХЛ включають імунотерапію. Даний тип лікування мобілізує імунну систему для сприяння або відновлення ефективної протипухлинної імунної відповіді. Типи імунотерапії, доступні для лікування неходжкінської лімфоми, варіюються від антитіл (моноклональні або біспецифічні антитіла, інгібітори імунних контрольних точок) до клітинної терапії (CAR-T-клітини) [42].

При лікуванні НХЛ променева терапія все ще відіграє важливу роль як у агресивних, так і у індолентних підтипах. Для багатьох локалізованих індолентних НХЛ променева терапія залишається стандартом лікування, у той час як більшість агресивних НХЛ лікують лише системною терапією, а променева терапія частково використовується для закріплення ефекту лікування [43]. Сучасні настанови стосовно променевого лікування НХЛ, рекомендують застосовувати метод променевої терапії *involved site radiation therapy* –ISRT при якому охоплюється тільки пухлини та здорова тканина, що до неї прилягає [44]. Променева терапія у випадку лікувального ефекту проводиться протягом кількох тижнів і переважно п'ять днів на тиждень. Паліативний варіант променевої терапії зазвичай займає коротші терміни.

Ускладнення після лікування НХЛ варіюють залежно від типу застосованої хіміотерапії та від того, чи були проведені хірургічні втручання та променева терапія. Поширені побічні ефекти хіміотерапії включають мієлосупресію, нейтропенічну лихоманку та імуносупресію [45]. Хіміотерапевтичні препарати мають ряд побічних дій, що включають нефротоксичність та кардіотоксичність для доксорубіцину та вінкрістину [46, 47].

У пацієнтів з НХЛ є високий ризик розвитку вторинного онкологічного захворювання на фоні проведеного лікування. При довготривалому спостереженні у частини пацієнтів були встановлені випадки захворюваності на рак легенів, меланому, мієлодиспластичний синдром і гострий мієлоїдний лейкоз [48, 49].

Також варто відмітити вплив комплексних факторів онкологічного процесу при НХЛ та його лікування на стан кісткової тканини [50, 51]. Пацієнти з діагнозом НХЛ мають високий ризик розвитку остеопорозу. Лікування алкілувальними засобами та кортикостероїдами, зумовлює розвиток гіпогонадізму що тим самим ще більше підвищує ризик остеопоротичного ураження [52, 53]. Таким чином, рання діагностика та профілактика втрати кісткової тканини має суттєве значення у покращенні якості життям пацієнтів з НХЛ [54].

1.2 Вторинний остеопороз – глобальна проблема у пацієнтів онкологічного профілю

Остеопороз (ОП) – це захворювання кісток, що характеризується зменшенням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та мікроархітектурними змінами, що призводить до крихкості кісток і підвищеного ризику переломів [55]. Поширеність ОП неухильно зростає з віком і за прогнозами суттєво збільшиться через демографічні зміни, що відбуваються в усьому світі.

За даними літератури в Сполучених Штатах ОП викликає близько 1,5 мільйона переломів щорічно [56]. У 2019 році налічувалося приблизно 32 мільйона осіб із ОПом в країнах Європейського Союзу, з яких 6,5 мільйона чоловіків і 25,5 млн жінок. У зв'язку із загальним старінням європейської популяції, прогнозується зростання кількості чоловіків та жінок з ОП до 33,9 млн в 2025 році [57]. В Україні приблизно 3,5 мільйона людей страждають на ОП, кожен 2-й дорослий житель нашої країни має остеопенію, а кожен 4-й – ОП [58].

ОП також називають «прихованою епідемією» нашого часу, що пов'язано з прогресивним зростанням поширеності даного захворювання та відсутністю специфічних клінічних проявів, починаючи з дебюту патологічних змін аж до моменту виникнення переломів. За інформацією National Center for Health

Statistics у США поширеність ОП серед дорослих віком 50 років і старше становила 43,1 % і була вищою серед жінок (51,5 %) порівняно з чоловіками (33,5 %) [59]. Збір відомостей про поширеність остеопоротичних переломів є досить складним завданням, оскільки часто пацієнти не звертаються за медичною допомогою після перенесеного перелому, що позначається на підсумкових статистичних даних.

Для позначення переломів, пов'язаних із ОП, у літературі існує такий термін, як «остеопоротичний» або «низькоенергетичний» перелом. Це визначення характеризує перелом, що виник спонтанно або за мінімальної механічної дії, наприклад, при падінні з висоти власного зросту. Крім того, компресійні переломи хребців також розцінюються як остеопоротичні [60].

Переломи стегна, які проявляються вираженими симптомами болю та при яких майже завжди потрібна хірургічна фіксація пов'язані з більш вираженим зменшенням функціональності та якості життя, ніж усі інші типи переломів. З переломами стегна пов'язують високий ризик смертності та значні витрати медичної системи. Переломи хребців мають набагато більш варіабельні прояви: спостерігаються випадки при яких у пацієнтів є виражений біль та необхідність госпіталізації та такі, що викликають мало симптомів і діагностуються лише за допомогою візуалізації [61–63].

ОП, а точніше пов'язані з ним переломи, займає одне із провідних місць у структурі смертності. У 2010 році кількість смертей, зумовлених переломами, у країнах Євросоюзу становила 43 тисячі. У жінок у 50 % випадків летальність була пов'язана з переломом стегна, у 28 % – з переломами хребців та у 22 % з переломами інших локалізацій [64]. Смертність, асоційована з остеопоротичними переломами, коливається від 15 % до 30 %, подібно до раку молочної залози та інсульту [65].

Загальні фінансові витрати, спрямовані на боротьбу з ОПом та його ускладненнями, у Європі за 2019 році становили 1,6 трильйона євро. Витрати систем охорони здоров'я помітно відрізнялися між країнами: від 1,3 млрд євро в

Кіпрі до 371,4 млрд євро в Німеччині. В країнах, що межують з Україною та входять до Європейського Союзу: Польща, Румунія, Угорщина та Словаччина річні витрати становили відповідно – 30,8 млрд євро, 9,7 млрд євро, 8,6 млрд євро та 5,8 млрд євро [57]. У шести європейських країнах (Франція, Німеччина, Італія, Іспанія, Швеція та Велика Британія) щороку трапляється 2,7 мільйона остеопоротичних переломів із пов'язаними витратами на охорону здоров'я в розмірі 40,7 мільярда доларів США; очікується збільшення витрат на 23 % до 2030 року (51,7 мільярда доларів США) [66].

Через недостатнє або неправильне лікування ОП та пов'язаних з ним переломів, дане захворювання несе за собою значні матеріальні витрати для системи охорони здоров'я в США. Остеопоротичні переломи є одним із основних факторів витрат, пов'язаних із госпіталізацією, серед американських жінок – дорожче, ніж рак молочної залози, інфаркт міокарда та інсульт [67]. Дослідження Lewieski E. M. et al. оцінило національну вартість ОП та пов'язаних з ним переломів у 22 мільярди доларів та очікується, що до 2040 року ця сума зросте до понад 95 мільярдів доларів [68].

У країнах Латинської Америки підраховали, що понад 840 000 переломів були спричинені ОПом у 2018 році і сума щоб покрити витрати на лікування становила 1,17 мільярда доларів США. Крім того, очікується, що щорічні капіталовкладення в галузі протидії ОП, за оцінками, перевищать 1,5 мільярда [69].

У 2004 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) передбачала, що ОП спричинить майже 9 мільйонів переломів у всьому світі, причому 2,5 мільйона та 1,6 мільйона відбудеться у регіонах Західної частини Тихого океану та Південно-Східної Азії відповідно. Очікується значне збільшення кількості остеопоротичних переломів в країнах Азії з 1,12 млн у 2018 році до 2,56 млн у 2050 році, що складе половину всіх переломів в усьому світі [70].

В країнах Африки експерти прогнозують, що кількість переломів стегна, які є важливим маркером ОПу, зросте з 1,26 мільйона на рік у 1990 році до 4,5 мільйонів випадків до 2050 року [71]. За оцінками, загальна щорічна кількість

переломів стегна у південних регіонах Африки зростає з приблизно 11000 у 2020 році до приблизно 26400 до 2050 року [72].

Онкологічні захворювання є вагомим фактором ризику зниження МЩКТ. Багато досліджень вказують, що зниження МЩКТ є більш вираженою у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, ніж у загальній популяції, незалежно від типу раку [73–76]. Зміни СФСКТ пов'язані з неоплазіями є результатом багатьох взаємозалежних факторів. Вони включають безпосередній вплив ракових клітин на кістковий метаболізм, вплив методів лікування раку, включаючи хіміопрепарати, кортикостероїди та інші антибластомні препарати [77, 78].

Існують ряд інших факторів, які змінюють здоров'я кісток, наприклад тривала іммобілізація та/або сидячий спосіб життя, первинні кісткові пухлини та метастази кісток раку. Хоча ОП є поширеним проявом у пацієнтів онкологічного профілю, патогенетичні механізми здебільшого невідомі, і більшість досліджень зосереджено на пацієнтів з раком молочної залози та раком простати.

ОП присутній при діагностиці у 25–40 % пацієнтів з раком простати. Лікування раку передміхурової залози, засноване на хірургічній або фармакологічній депривації гормонів. У даних пацієнтів на фоні терапії відзначається швидке зниження МЩКТ (уже виявляється через 6–9 місяців після початку лікування) [79]. Особливо виражені зміни перебудови кісткової тканини відбуваються в променевої кістці та хребті, що значно підвищує ризик переломів. Низькоенергетичні переломи спостерігаються у 20 % пацієнтів протягом 5 років захворювання [80].

ОП у пацієнтів із пухлинними новоутвореннями молочних залоз, в основному пов'язаний із дефіцитом естрогену, спричиненим хімотерапією та гормональною терапією, а точніше – із застосуванням нестероїдних інгібіторів ароматази [81]. У дослідженні Ramin C. et al. було встановлено що молоді особи, які перенесли рак молочної залози, мають на 68 % вищий ризик остеопенії та ОП порівняно з жінками, які не хворіли на рак [82].

Пацієнти з раком шлунка, які перенесли гастректомію, мають значно підвищений ризик розвитку ОП, ймовірно, через зниження кислотності шлунка необхідної для оптимального всмоктування кальцію в кишечнику. Дослідження вчених з Південної Кореї продемонструвало високу поширеність ОП та переломів у пацієнтів з раком шлунка в перші роки після гастректомії та за допомогою багатofакторного аналізу було встановлено чіткий взаємозв'язок між даними патологічними станами [83]. Попередні дослідження Seo G. H. et al. показали, що терапія бісфосфонатами демонструє ефективність у збільшенні МЩКТ у поперековому відділі хребта та шийці стегнової кістки порівняно з відсутністю лікування та відповідно зниженні ризику переломів у пацієнтів з раком шлунка після гастректомії.

Однією з причин вторинного ОП є наявність гематологічного захворювання. Основним етіологічним фактором розвитку вторинного ОП у даної групи пацієнтів є тісний зв'язок між власне кістковими структурами та кістковим мозком. Відповідно зміни кісткового мозку які прослідковуються у пацієнтів із гематологічними захворюванням також можуть мати значний вплив на здоров'я кісток.

Зміни МЩКТ у пацієнтів з ЛПЗ вивчалися у багатьох дослідженнях. У роботі Bloomhardt H. M. et al. виявляли зниження МЩКТ поперекового відділу хребта у пацієнтів які в дитячому віці перенесли лейкемію або лімфому [84].

Множинна мієлома часто викликає захворювання кісток. Дана патологія спричинює остеолітичні ураження, остеопенію або ОП приблизно у 80 % випадків. Найчастіше ураження спостерігаються в хребцях (49 %), черепі (35 %), кістках тазу (34 %) та ребрах (33 % пацієнтів) [85]. Кісткові ураження при мієломі можуть призвести до серйозних ускладнень, таких як переломи, компресія спинного мозку та гіперкальціємія, що провокує зниження якості життя через сильний біль, психологічні розлади, втрату автономності та значне збільшення смертності [86–90].

Поширеність остеопенії та остеопорозу у молодих людей із серповидно-клітинною анемією є надзвичайно високою та перевищує 60 %. Найчастіше уражаються поперековий відділ хребта (55 %), променева кістка (30 %) і шийка стегнової кістки (15 %) [91].

У пацієнтів з гемофілією часто спостерігається низька МЦКТ або остеопороз, хоча точні патогенетичні механізми до кінця що провокують дані кісткові порушення наразі не з'ясовані. Встановлено що близько 27 % пацієнтів із гемофілією мають остеопороз, а 43 % мають знижену МЦКТ [92].

Остеопенія та ОП є поширеною знахідкою у нелікованих пацієнтів з НХЛ [50, 93]. Протоколи лікування лімфоми включають комбінацію протипухлинних препаратів та часто супроводжуються аутологічною трансплантацією стовбурових клітин, що робить ще важчим виділити вплив окремих препаратів на метаболізм кісткової тканини та визначити що саме і якою мірою сприяє зниженню МЦКТ. Вивчений вплив екзогенних глюкокортикоїдів на кістковий метаболізм через посилення кісткової резорбції, зниження формування кісткової тканини, затримку кальцію та ендокринну дисфункцію статевих залоз [94–96]. Однак, враховуючи комплексність лікування та багатofакторність його ефектів, необхідно вести індивідуальний підхід до кожного пацієнта та враховувати його особливості та потреби.

Віддалені наслідки, пов'язані з вторинним ОП, залишаються важливою проблемою через асоційовану з ним смертність і захворюваність. Окремі досліджені стосувалися питання метаболізму кісткової тканини при лімфомі у дорослих [50, 97, 98], проте залишається не до кінця вивченим питанням етіології змін СФСКТ за рахунок ятрогенного впливу лікування чи наявності самої пухлини.

Майже всі онкологічні пацієнти мають підвищений ризик зниження МЦКТ та переломів через комбінацію факторів, включаючи основне онкологічне захворювання, вік та ятрогенний вплив лікування. У той час, як вдосконалення лікувальних заходів для багатьох видів онкологічних

захворювань значно підвищило виживаність пацієнтів, зміни СФСКТ є вагомим фактором впливу на якість життя. Тому розробка та впровадження алгоритмів діагностики, профілактики, лікування та оптимальних термінів моніторингу порушень МЩКТ у онкологічних пацієнтів є вкрай важливими.

1.3 Інструментальні методи оцінки остеопорозу

Найчастіше ОП протікає безсимптомно до виникнення переломів кісток. У зв'язку з цим найбільшою інформативністю є комплексний підхід до діагностики, що включає оцінку факторів ризику, наявних клінічних проявів, результатів променевих методів та лабораторних тестів, спрямованих на виявлення порушень процесів метаболізму кісткової тканини.

Існує велика кількість публікацій, які свідчать про те, що низька МЩКТ значно підвищує ризик переломів кісток тазостегнового суглоба, зап'ястя, плеча, хребців та кісток інших локалізацій [5, 65, 99, 100]. Інтенсивність змін рівня МЩКТ у хребті вища, ніж у кістках периферичного скелета.

Зменшення МЩКТ призводить до анатомо-функціональних змін скелета, які найбільш характерно проявляють себе в грудному та поперековому відділах хребетного стовпа. Початкові остеопоротичні зміни виникають саме у хребті [101]. Це пов'язано як з переважанням губчастої тканини в хребцях, так і з найбільшим механічним навантаженням протягом життя саме на цю частину скелету, що неминуче призводить до деформаційних змін [102]. У зв'язку з цим променева діагностика хребта здатна виявити ознаки системного ОП ще на ранніх етапах свого формування.

Метод рентгенологічної спондилографії, визначення індексу Сінгха [103] та кортикального індексу стегнової кістки дозволяють діагностувати анатомічні особливості та структурні зміни кісткової тканини. Ці класифікаційні системи, за якими тяжкість ОП оцінюється на основі простих рентгенограм, є відомими, простими та недорогими формами оцінки ОП. Однак, незважаючи на певні

переваги в діагностиці ОП, вони мають невисоку чутливість. У дослідженні Klatter T. O. et al., встановили що індекс Сінгха не корелює з МЩКТ, вимірюною за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) або периферичної кількісної комп'ютерної томографії (pQCT). Чутливість даної методики оцінюють в межах 45 % [104].

Діагностична цінність даних методів має значення лише за зниження МЩКТ щонайменше ніж 20–40 % від нормальних показників. Крім того, результат морфометричної оцінки хребців залежить від кваліфікації дослідника та від якості рентгенограм, що надає цьому виду променевої діагностики елемент суб'єктивної оцінки. У зв'язку з цим рентгенологічне дослідження рекомендується використовувати у комплексі з іншими променевими та лабораторними методами, що підвищує чутливість діагностики.

Дослідження поширеності ОП шляхом вивчення частоти переломів є доступним способом, проте при цьому страждає точність оцінки, що пов'язано з високим рівнем похибки при збиранні статистичних даних. На сьогодні основним методом визначення остеопоротичних змін є кісткова денситометрія [8].

DEXA вважається золотим стандартом для МЩКТ, оскільки вона була інтенсивно досліджена та впроваджена по всьому світу. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала DEXA найкращим денситометричним методом для оцінки МЩКТ у жінок у постменопаузі та заснувала визначення остеопенії та ОП на його результатах. Додаткові особливості DEXA включають вимірювання МЩКТ на багатьох скелетних ділянках, безпечність роботи, короткий час дослідження та легкість у використанні. Вимірювання можна зробити приблизно за 5 хв і при цьому пацієнт отримує мінімальне опромінення (приблизно в 10 разів менше ніж при стандартному рентгені грудної клітки).

Системи DEXA генерують рентгенівські промені з двома різними рівнями енергії. Поглинання променів високої (наприклад, 71 кеВ) і низької (наприклад, 39 кеВ) енергії різними тканинами тіла дозволяє кількісно визначити МЩКТ.

Мінерали кісток поглинають більше низькоенергетичних рентгенівських променів, ніж м'які тканини. Таким чином отримують МЩКТ що є співвідношенням вимірюного кісткового мінерального компонента та вимірюваної площі кістки [105].

Вивчення МЩКТ поперекових хребців краще, в порівнянні з іншими відділами хребта, так як на поперековий відділ припадає близько чверті загальної мінеральної кісткової маси хребетного стовпа [106]. Визначення МЩКТ грудних хребців не знайшло застосування в практиці у зв'язку з накладенням з боку грудини та ребер. Варто відзначити що методика дослідження заснована на визначенні МЩКТ більш ніж одного хребця. Експерти Міжнародного товариства клінічної денситометрії рекомендують при вивченні хребта проводити оцінку з першого по четвертий поперекові хребці (L1–L4). Якщо для діагностики доступний лише один хребець, то додатково проводиться дослідження інших кісток (стегнової, кісток передпліччя) [107].

Для цілей діагностики значення щільності кісткової тканини зазвичай зазначають як кількість стандартних відхилень від середнього показника піку мінеральної щільності кістки молодих людей, так званий Т-показник [108]. Референтні значення для здорових суб'єктів Т-показника становить більше -1; при низькій щільності кісткової тканини (остеопенії) Т-показник є в межах від -1 до -2,5; для ОП Т-показник буде меншим -2,5 [109].

Безперечними перевагами методу є помірні фінансові витрати та низьке променеве навантаження під час обстеження пацієнта. У той же час слід зазначити, що за наявності переломів хребців під час виконання рентгенівської остеоденситометрії через нехарактерний розподіл показників мінеральної щільності кістки відбувається завищення результатів [110]. У проведених дослідженнях було продемонстровано, що остеопіти також сприяють завищенню МЩКТ під час проведення DEXA. Згідно з даними літератури до 50-річного віку поширеність остеопітів не перевищує 10 %, проте після 50 років ця цифра збільшується до 40 %, а після 70 років – до 85 %. Крім того, відомо, що

уролітіаз і кальцифікація аорти, хоч і незначно, але змінюють показники МЦКТ у бік їх збільшення [111].

Для нівелювання зазначених дефектів діагностики іноді рекомендується додатково використовувати латеральну проекцію. При цьому вдається уникнути накладання аорти, а також провести сканування без залучення структур, що знаходяться за хребцем, що дозволяє більшою мірою оцінювати трабекулярну кісткову тканину. Істотним недоліком сканування в бічній проекції є накладання ребер та кісток тазу на зону інтересу. Це зменшує кількість оцінюваних хребців, як правило, до одного-двох. У зв'язку з цим згідно з існуючими рекомендаціями бічна проекція може бути використана лише для моніторингу терапії ОП. В даний час широкого поширення набули діагностичні системи, в основі яких лежить напівкількісний метод морфометрії хребта, що дозволяє проводити одномоментну діагностику вертебральних переломів [112].

Показники МЦКТ обстежуваного порівнюються з референтною базою, що є наявна у програмному забезпеченні денситометра та закладеною фірмою-виробником. Проведені дослідження показали різницю вихідних даних МЦКТ залежно від апаратурно-програмних комплексів денситометрів, представлених різними виробниками [113]. Крім того, значення МЦКТ мають регіональні відхилення, пов'язані з популяційними, етнічними, географічними та природно екологічними особливостями [114].

Стійкість кістки до переломів визначається багатьма факторами, такими як її мікро- та макроструктурою, МЦКТ та станом прилеглих тканин (наприклад, хрящів, м'язів). Такі додаткові фактори слід аналізувати, якщо МЦКТ сама по собі не пояснює підвищений ризик переломів. Метод оцінки якості трабекулярної кісткової тканини Trabecular bone score (TBS), отриманий із зображень DEXA, опосередковано оцінює мікроструктуру трабекул [115]. Неоднорідна щільність кісток спричиняє нерегулярне поглинання фотонів, яке можна виявити за змінами рівня відтінків сірого серед пікселів, що належать до двовимірних зображень DEXA поперекового відділу хребта.

TBS є непрямим і неінвазивним показником якості кістки. Низький TBS вказує на погіршену мікроархітектуру кістки, прогнозує остеопоротичні переломи та не має прямої залежності від клінічних факторів ризику та мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Існують суттєві докази, що підтверджують використання TBS для оцінки ризику переломів хребта і стегна у жінок у постменопаузі та у чоловіків віком старше 50 років [116].

Методи дослідження кісткової тканини, засновані на ультразвуку, інтенсивно вивчалися як альтернатива DEXA. Основними перевагами є неінвазивність, портативність, безпечність (без іонізуючого випромінювання) та порівняно невеликі фінансові затрати.

Однак кількісне ультразвукове дослідження має ряд недоліків. Виробники застосовують різні технології для проведення вимірювань, таким чином, різні пристрої забезпечують різні кількісні значення і відповідно не можуть бути уніфіковані. Метод є оператор-залежним що також може значно впливати на точність вимірювання. Через такі аспекти Міжнародне товариство клінічної денситометрії (ISCD) на даний час визначає що дана методика не підходить для діагностики і моніторингу натурального перебігу остеопенії/остеопорозу а також для ефективності лікування.

Останні досягнення в технології магнітно-резонансної томографії (МРТ) принесли значний прогрес у вивченні остеопоротичних змін кісткової тканини, що дозволяє оцінити особливості трабекулярної кістки і, отже, її біомеханічні властивості. Оскільки трабекулярний кістковий мозок містить воду та жир, високопольні системи МРТ (1,5, 3 та 7 Тесла) можуть застосовуватися для характеристики трабекулярної мікроархітектури [117, 118]. Основною проблемою є те що різні МРТ-сканери використовують різне програмне забезпечення для аналізу даних і тому результати дослідників можуть сильно відрізнятись. При МРТ дослідженні не використовується іонізуюче випромінювання, проте це дороговартісний метод, який також затрачає досить багато часу на проведення обстеження і тому в загальній клінічній практиці не використовується.

Метаболізм губчастої кісткової тканини у кілька разів перевищує активність компактної [119]. Враховуючи цей факт, ряд авторів вважає за доцільне досліджувати мінеральну щільність трабекулярної та кортикальної кісткової тканини окремо [120–122]. У зв'язку з цим поряд із двоенергетичною рентгєнівською абсорбціометрією в діагностиці остеопорозу використовується кількісна комп'ютерна томографія, ККТ (Quantitative computed tomography, QCT).

Кількісна комп'ютерна томографія (ККТ) у візуалізації кісток – це метод вимірювання МЩКТ, у якому комп'ютерний томограф калібрується за допомогою твердих фантомів (зроблених із гідроксиапатиту кальцію, що представляють різну МЩКТ), які поміщаються під пацієнта [123]. За допомогою цього калібрування одиниці Хаунсфілда перетворюються на значення МЩКТ. Методику можна використовувати як для периферичного, так і для центрального вимірювання МЩКТ, найчастішими зонами обстеження є поперековий відділ хребта та стегнова кістка [124].

Перевагою даного методу, крім можливості роздільного тривимірного дослідження трабекулярної і кортикальної кістки, є те, що КТ-остеоденситометрія дозволяє уникати різних накладень навколишніх тканин (артефактів, пов'язаних з кальцифікацією аорти, конкрементів сечовидільної системи та жовчного міхура) [125].

Враховуючи, що міцність кістки залежить не тільки від її мінеральної щільності, а й від архітектоніки чи геометрії кісткової тканини, метод комп'ютерної томографії дозволяє провести повноцінне дослідження скелету з метою діагностики змін СФСКТ [126].

ККТ демонструє високу точність під час проведення діагностики в осіб із ожирінням чи дефіцитом маси тіла [127]. До недоліків ККТ відносяться більш висока економічна витратність, порівняно з DEXA та велике променеве навантаження [128]. Однак при правильному виконанні КТ-остеоденситометрія має відносно невисокий рівень опромінення порівняно з іншими рентгєнографічними та КТ-дослідженнями. Умовна доза опромінення при

остеоденситометрії, виконаної методом ККТ, еквівалентна іонізуючому впливу, який отримує людина при трансконтинентальному перельоті літаком [129].

Наразі не існує контрольних даних вимірювання МЦКТ у здорових людей за допомогою КТ, оскільки дане дослідження супроводжується значним іонізуючим опроміненням, тому складно порівнювати результати КТ без порівняння з вихідними даними. Також ми визначали відносний показник Δ ОХ (%), що вказував на скільки відсотків знизилась МЦКТ після лікування в порівнянні з вихідними даними на ДЕ.

Методика оцінки значення ОХ хребта була описана Schreiber J. J. et al. в 2014 році, яка полягала у використанні стандартної системи архівування та розсилання зображення Picture archiving and communication system (PACS) та програмне забезпечення, на якому вибиралася еліптична область інтересу (ROI) в трабекулярній частині тіла хребця. Автори наводять дані щодо 280 пацієнтів, в їхньому дослідженні визначено чітку кореляцію між показниками одиниць Хаунсфілда (ОХ) та даними DEXA. Вказані автори навели середні значення МЦКТ у ОХ для норми – $133,0 \pm 37,6$, остеопенії – $100,8 \pm 24,5$ та остеопорозу – $78,5 \pm 32,4$ в поперекових хребцях [130].

Дослідження Meredith D. S. et al. у якому визначили показники МЦКТ в грудних, поперекових та першому крижовому хребцях не є достовірним, оскільки кількість пацієнтів становила лише 20 [131].

Дослідники Hendrickson N. R. et al. провели високоякісне ретроспективне дослідження протягом 10 років у якому було залучено 1867 пацієнтів які проходили КТ черевної порожнини та сканування DEXA протягом 6 місяців один від одного. Вчені порівнювали значення МЦКТ в ОХ та Т-показника [124]. За основу було взято показник ОХ в тілі хребця L1, оскільки це допомагає у стандартизації та кореляції досліджень, тому що цей рівень візуалізується на КТ грудної клітки та черевної порожнини. Hendrickson N. R. et al. надають дані що порогове значення МЦКТ 160 ОХ було характерним для остеопенії та поріг 110 ОХ для остеопорозу [124].

Діагноз переломів тіл хребців часто базується на змінах форми внаслідок стискаючої сили вздовж верхньо-нижньої осі, що призводить до перелому замикальної пластини хребця. Загалом методи діагностики переломів хребців можна класифікувати як якісні, кількісні та напівкількісні.

Якісний метод полягає в тому що лікар-рентгенолог або лікар-клініцист перевіряє зображення хребта та вирішує, чи є перелом даного хребця. Діагноз перелому хребця за допомогою цього методу базується на кількох факторах, таких як зміни форми, включаючи деформацію замикальної пластини, порушення цілісності кортикального шару та втрату висоти хребця.

Напівкількісні методи, з яких метод Genant H. K. та ін. [132] був найбільш широко використовуваним, спираються на візуальну ідентифікацію аномальної форми хребця та порівняння його зовнішнього вигляду з шкалою деформацій тіл хребців. Методи кількісної морфометрії включають фактичне вимірювання розмірів хребців, причому найбільш часто використовуваним методом є 6-точкова морфометрія.

На даний час в Україні представлено невелику кількість епідеміологічних досліджень, що оцінюють поширеність ОП на підставі вивчення МЦКТ, що пов'язано з відсутністю загальної доступності денситометричного обладнання. Наразі налічується 66 діючих денситометрів, з них 28 рентгеновського типу та 38 ультразвукових, загальна більшість з них розташована у обласних центрах [133].

Враховуючи «прихованість» епідемії ОП, у зв'язку з невираженою симптоматикою та низькою доступністю діагностичного обладнання в нашій країні, багато випадків переломів (зокрема хребців) залишаються не діагностованими. Ця обставина вимагає точної стратифікації пацієнтів щодо зазначеного виду дослідження з метою підвищення ефективності та своєчасності діагностики ОП.

1.4 Методи прогнозування остеопорозу та остеопоротичних переломів

Для прогнозування розвитку ВО використовуються різні системи оцінки ризиків, що базуються на клінічних та морфометричних факторах [52, 134].

Загальновідомі опитувальники прогнозування ймовірності виникнення остеопоротичних переломів включають численні фактори ризику, такі як вік, маса тіла, наявність переломів в анамнезі, шкідливі звички, прийом глюкокортикоїдів та інших чинників у єдину оцінку ймовірних ризиків переломів.

Одним із найвідоміших опитувальників є FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) – інструмент оцінки ймовірного 10-річного ризику остеопоротичних переломів [135]. Розробці даного алгоритму передувала проблема визначення групи ризику пацієнтів із ОП які потребують лікування. Тому науковці Клаус Крістіансен та Джон Каніс запропонували розробити алгоритм оцінки ОП що допомагатиме у плануванні стратегії діагностики та лікування остеопоротичних змін.

У 2008 році група експертів BOOЗ (World Health Organization Metabolic Bone Disease Group) розробили інструмент оцінки ризику ОП та його ускладнень у чоловіків та жінок з врахуванням показників МЦКТ за допомогою даних денситометрії та без них. Опитувальник FRAX в оцінці ризику переломів підтримали ряд організацій, які займалися вивченням проблеми ОП, зокрема такі як International Osteoporosis Foundation (IOF), National Osteoporosis Foundation (NOF), the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) та ін. При побудові даного алгоритму використовувалися дані щодо частоти ОП та остеопоротичних переломів у різних країнах світу, включаючи центри Північної Америки, Європи, Азії, Австралії [136].

У цій моделі включені фактори ризику остеопоротичних переломів: вік, стать, маса тіла, зріст, паління, попередні переломи в анамнезі, родинний

анамнез переломів, попереднє лікування глюкокортикостероїдами, зловживання алкоголем, супутні захворювання (ревматоїдний артрит, цукровий діабет та інші, що віднесені до розділу вторинного ОП). У опитувальнику FRAX додатково входить оцінка МЦКТ, яку можливо оцінити за DEXA. FRAX базується на даних, зібраних у результаті великих проспективних обсерваційних досліджень, у яких оцінювали клінічні фактори ризику, МЦКТ та переломи у жінок і чоловіків різних етнічних приналежностей і з різних регіонів світу. Наразі моделі FRAX розроблені для 64 країн і перекладені на 31 мовах, що охоплюють більше, ніж 80 % світового населення. Статистична потужність цього величезного набору даних дозволяє оцінити ймовірність перелому на основі набору факторів ризику, характерних для окремої людини. Алгоритми передбачення FRAX доступні в інтернеті для багатьох країн. У 2016 році завдяки зусиллям українських науковців на чолі з проф. В. В. Поворознюком було впроваджено українську модель FRAX, яка доступна українською мовою [137].

FRAX є основним клінічним інструментом для визначення ризику перелому. Однак існують очевидні обмеження у даній прогностичній моделі: відсутність широкомасштабного застосування у пацієнтів, які отримували лікування, невизначеність щодо діапазону помилок із ризиком переломів та відсутність валідації за допомогою вимірювань МЦКТ іншими технологіями окрім DEXA.

У 2009 році було опубліковано алгоритм прогнозування ризику QFracture. Модель була розроблена для оцінки абсолютного ризику остеопоротичних переломів і переломів стегна в первинній медичній допомозі. QFracture базується на даних, які легко доступні в електронних картах пацієнтів у первинній медичній допомозі або про які пацієнти, ймовірно, знають самі, не потребуючи лабораторних тестів або клінічних вимірювань. Алгоритм QFracture засновано на британському проспективному відкритому когортному дослідженні регулярно зібраних даних із 357 лікарів загальної практики за участю понад 2 мільйонів чоловіків і жінок віком 30–85 років [138]. У моделі онлайн-

калькулятора QFracture включено значно більше клінічних показників порівняно із FRAX. На додачу до перелічених факторів ризику у FRAX, QFracture включає ряд анамнестичних показників: наявність онкологічного захворювання, деменції, астми\ХОЗЛ, хронічних захворювань печінки та нирок, ендокринних порушень, епілепсії. Проте алгоритм QFracture не включає оцінку локальних змін кісткової тканини та історію попередніх переломів, що є цінним в реальній клінічній практиці для діагностики ВО. Варто зазначити що віковий діапазон є більш ширшим в алгоритмі QFracture (30–85 років) ніж у FRAX (40-90 років), що дозволяє проводити оцінку для пацієнтів молодшої вікової категорії. У дослідженні Kanis J. A. et al. зазначають що QFracture має застосовуватися лише для оцінки ризику перелому стегна, і не варто довіряти результатам оцінки загального остеопоротичного показника [139].

Ще один алгоритм розрахунку ризику Garvan fracture risk calculator включає стать, вік, попередні переломи, починаючи з 50 років, за винятком великої травми (0, 1, 2, 3 або більше), падіння за останні 12 місяців (0, 1, 2, 3 або більше) і вагу (кг) до надати прогнозований абсолютний ризик перелому стегна та будь-якого остеопоротичного перелому протягом 5- та 10-річного періоду часу [140]. Особливістю даного алгоритму є можливість включати показники денситометрії як у FRAX. Порівняно з FRAX, модель Garvan містить менше факторів ризику, але включає анамнез падінь та підраховує кількість попередніх переломів.

Відомі також простіші варіанти моделей прогнозування розвитку ВО як для прикладу – модель самооцінки остеопорозу OST (Osteoporosis Self-assessment Tool) [141], яка розроблена для жінок та базується лише на віці та масі тіла. OST є одним з перших інструментів, розроблених для прогнозування ОП у жінок у постменопаузі і може ідентифікувати групу населення з ризиком розвитку ОП, але його ефективність залежить від етнічної приналежності, статі та віку. Таким чином, ці фактори слід враховувати, щоб забезпечити оптимальне використання даного алгоритму у всьому світі. Загалом ОЗТ є простим і

економічним інструментом скринінгу для прогнозування ОП, який може допомогти оптимізувати використання DXA.

Інструмент оцінки ризику остеопорозу ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument) опрацьований та підтверджений з використанням даних із Канадського багатоцентрового дослідження ОП. Було розроблено простий алгоритм на основі віку, ваги та поточного вживання естрогену. ORAI показав, що інструмент мав чутливість 93,3 % і специфічність 46,4 % для відбору жінок з низькою МЩКТ. Зазначається що за допомогою даного алгоритму можна зменшити кількість проведення DEXA на 38,7 % що суттєво впливатиме на фінансове навантаження системи охорони здоров'я [142].

Модель прогнозування індекс остеопорозу OSIRIS (OSteoporosis Index of RISK) [143], де включено прийом естрогену, поточне використання замісної гормональної терапії та анамнез попереднього перелому. Метод був розроблений на основі широкого огляду літератури про оцінку факторів ризику ОП, і перевірка його ефективності була продемонстрована у великій когорті з 1303 жінок у постменопаузі, у яких МЩКТ вимірювали за допомогою DEXA. Чутливість і специфічність для OSIRIS становили відповідно 78,5 % і 51,4 %.

Проста розрахована оцінка ризику остеопорозу SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation) [144] була розроблена у США на когорті 1424 жінок у постменопаузі з використанням лише шести параметрів, які включали вік, вагу, прийом естрогену, етнічність, ревматоїдного артрити та кількість нетравматичних переломів. Під час валідації даного алгоритму було досягнуто чутливості 89 % і специфічності 50 %. Цей інструмент перевірено в Бельгії, Нідерландах, Японії та Сінгапурі.

Модель прогнозування OSTA (osteoporosis self-assessment tool for Asians) була розроблена з використанням інформації, зібраної за допомогою опитувань 860 азіатських жінок у постменопаузі у восьми країнах (Китай, Тайвань, Гонконг, Корея, Малайзія, Сінгапур, Таїланд і Філіппіни) та перевірено шляхом

використання його на вибірці постменопаузальних жінок Японії. Основними факторами в даному алгоритмі були вік та вага, розраховували показник OSTA за формулою: $OSTA = (\text{маса тіла (кг)} - \text{вік (роки)}) * 0,2$. Модель OSTA має високу чутливість 91 % та специфічність 45 %. Цей інструмент також перевірено в США, Канаді, Бельгії, Нідерландах, Кореї, Таїланді, Гонконзі та Сінгапурі [145]. У дослідженні Fan Z. et al. за допомогою регресійного аналізу встановлено що модель OSTA визначає ризик розвитку ОП подібно до алгоритму FRAX [146].

Модель попередньої оцінки ризику остеопорозу OPERA (osteoporosis prescreening risk assessment) була розроблена шляхом аналізу записів 1522 італійських жінок у постменопаузі старше 50 років, які пройшли тестування МЦКТ на денситометрії. Показники індексу ризику ОП порівнювали з Т-показниками щільності кісткової тканини. Було розроблено простий алгоритм, заснований на віці, вазі, попереднього низькоенергетичного перелому анамнезі, ранній менопаузі та кортикостероїдній терапії. Чутливість OPERA для перелому стегнової кістки 88 % для переломів хребта 90 %, специфічність відповідно становить 60 % та 64 % [147].

Шкала оцінки ризику остеопорозу у чоловіків MORES (Male Osteoporosis Risk Estimation Score) була розроблена на основі даних Національного опитування щодо здоров'я та харчування (NHANES). Дана багатофакторна логістична регресійна модель застосовувалась для чоловіків віком 50 років і старше і включала три змінні – вік, вагу та анамнез хронічного обструктивного захворювання легень [148]. Науковці Cass A. R. et al. вважають що модель MORES є кращою за FRAX для вибору чоловіків яким варто пройти денситометрію, тоді як FRAX є цінним інструментом для прийняття рішень щодо лікування [149].

Ці прогностичні моделі спрямовані на те щоб виявляти осіб із підвищеним ризиком розвитку ВО та орієнтувати лікарів в необхідності подальшого

обстеження СФСКТ і за необхідності превентивних заходів з метою уникнення остеопоротичних переломів.

У дослідженні вчених з Данії було виявлено, що FRAX та інші простіші прогностичні алгоритми для виявлення ОП, такі як OST, ORAI, OSIRIS, SCORE і навіть просто показник віку, дають схожі результати в прогнозуванні переломів у сценарії скринінгу ВО без оцінки МЦКТ. Таким чином важливість включення числового показника СФСКТ є ключовим у моделі прогнозування ВО [150].

Інструменти скринінгу ОП не є діагностичними засобами, оскільки більшість з них не включають оцінку МЦКТ за допомогою DEXA, який є золотим стандартом для діагностики ОП згідно з визначенням ВООЗ. Ці моделі призначені для прогнозування низької МЦКТ і, отже опосередковано визначають ймовірність низькоенергетичних переломів. Дані алгоритми є простими та перевіреними інструментами, які можуть використовуватися будь-яким лікарем в клінічній практиці і мати широке застосування для виявлення осіб із групи ризику. Використання методів прогнозування ОП є економічно ефективним, зокрема в країнах з обмеженими ресурсами та з низьким і середнім рівнем доходу, де доступність сканерів DEXA обмежена та недоступна для великої кількості пацієнтів.

Незважаючи на те, що DEXA є золотим стандартом діагностики ОП, вона не завжди може бути широко використана як інструмент скринінгу ОП. Дослідження вчених з Кореї мало на меті передбачити ОП за допомогою простої рентгенографії стегна. Для порівняння було зібрано 1001 набір даних DEXA проксимального відділу стегнової кістки та 800 простих рентгенографічних зображень стегнової кістки пацієнтів віком більше 55 років. Оцінювали точність, чутливість, специфічність, позитивну прогностичну цінність (PPV) і негативну прогностичну цінність (NPV) моделі розробленої за допомогою нейронних мереж. Кінцева модель показала загальну точність 81,2 %, чутливість 91,1 % і специфічність 68,9 %, PPV становив 78,5 %, а NPV – 86,1 %. Площа під значенням кривої ROC становив 0,867, що вказувало на прийнятну

продуктивність для скринінгу ОП за допомогою простої рентгенографії стегна. Запропонована модель може розглядатися як один із корисних інструментів скринінгу для легкого прогнозування ОП в реальних клінічних умовах [13].

Наразі відомі в практиці методи діагностики та прогнозування ОП, проте відсутні ефективні способи діагностики та прогнозування ускладнень вторинного ОП поєданого з перебігом коморбідних захворювань. На підставі визначення найбільш прогностичних маркерів остеопенічних станів розроблено алгоритми діагностики та математичні схеми прогнозування остеодефіциту у хворих на ряд хронічних захворювань.

Зокрема при хронічному панкреатиті та артеріальній гіпертензії, прогнозування включає визначення рівня загального та іонізованого кальцію, остеокальцину та тартратрезистентної кислої фосфатази, а також діагностику несприятливих алелів генів рецепторів вітаміну D та лактази. Використання маркерів кісткового метаболізму дозволяє встановити можливі зміни у кістковій системі та спрогнозувати ризик виникнення ОП [12].

При прогнозуванні ризику розвитку ОП у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки застосовували модель яка включала показники антропометричних даних (індекс маси тіла), лабораторні показники (рівень циркулюючого вітаміну D та аланінамінотрансферази). Автори зазначаються що чутливість розробленого способу становить 88,23 %, імовірність негативного результату при негативному прогнозі, тобто специфічність розробленого способу – 70,58 %, точність – 82,35 % [11].

Українські дослідники з Одеси представили дані індивідуального застосування математичної моделі оцінки ступеня тяжкості ОП у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють на шкідливих та небезпечних виробництвах. На підставі отриманих даних була розроблена математична модель, яка дозволяє проводити оцінку ступеня тяжкості ОП в жінок шляхом кластерного та кореляційного аналізів основних показників

індексу маси тіла, рівня вітаміну D та T-критерію і на основі отриманих результатів призначити своєчасне лікування та профілактику змін СФСКТ з урахуванням індивідуальних показників у кожної жінки [151].

У дослідженні Park K. B. et al. розробили модель прогнозування ризику розвитку ОП після гастректомії при раку шлунка. Даний алгоритм розраховувався за допомогою семи факторів ризику (тип гастректомії, вік, стать, ІМТ, рівень альбуміну, креатиніну та фосфору в сироватці крові). Автори зазначають що дана прогностична модель була розроблена, оскільки інструмент ВООЗ для оцінки ризику переломів FRAX не враховує чи було проведено пацієнту гастректомію. У цьому дослідженні наводять дані що у 53,5 % пацієнтів, які пройшли кісткову денситометрію протягом 10 років після резекції шлунка, було діагностовано ОП, що свідчить про те, що даний фактор ризику потребує окремої уваги [152].

Вчені з Китаю в 2022 році розробили математичні моделі на основі машинного навчання для прогнозування ризику ОП та можливих остеопоротичних переломів у пацієток із раком молочної залози. Автори зазначали наступні фактори ризику: вік, ІМТ, куріння в анамнезі, вживання алкоголю, історія переломів в батьків, анамнез переломів, молекулярний тип первинної пухлини, стадія захворювання, рівень кісткового ізоферменту лужної фосфатази, рівень кальцію в крові та рівень фосфору в крові, антиестрогенна терапія, хіміотерапія, таргетна терапія, кортикостероїди, променева терапія. Продуктивність моделей порівнювалася з відомими моделями, такими як FRAX та OSTA, шляхом застосування ROC-аналізу кривої та розрахунку точності та чутливості як у внутрішніх, так і в незалежних зовнішніх когортах. Дослідники Ji L. et al. виявили, що відомі інструменти оцінки ОП та переломів часто ігнорують деякі важливі фактори, такі як наявність онкологічного захворювання, лабораторні показники, схеми та методи лікування, тому їм бракує достатньої специфічності [153].

Оскільки відомо, що зміни СФСКТ є поширеними у пацієнтів із онкологічними захворюваннями розробка математичних моделей для діагностики ОП є вкрай важливими. Тому розширення арсеналу способів діагностики та прогнозування ускладнень ОП при їх коморбідності, а власне у пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями є актуальним та перспективним напрямком подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика матеріалу та об'єму дослідження

Дисертаційна робота виконана на кафедрі онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Дослідження виконувалися впродовж 2019–2022 рр. і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Оптимізація радіологічної діагностики у хворих на лімфоми і рак легені» (номер держреєстрації 0122U000161).

Клінічні та лабораторно-інструментальні обстеження виконані в хіміотерапевтичному відділенні Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру.

При виконанні роботи були дотримані основні положення міжнародних стандартів етичних норм, якості наукових досліджень та належної клінічної практики GCP (1996 р.), засад Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.), наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (2001 р.), кодексу ученого України (2009 р.). Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України засвідчено відповідність проведених досліджень морально-

етичним нормам (протокол № 73 від 3 квітня 2023 року). У всіх випадках при залученні пацієнтів у дослідження було отримано інформовану згоду на включення в дослідження та проведення обстеження.

У роботі використовували ретроспективні та проспективні методи дослідження. Проаналізовано результати обстеження та лікування 115 пацієнтів з вперше виявленою ДВВКЛ, які проходили лікування у хіміотерапевтичному відділенні комунального закладу «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради впродовж 2019-2022 рр.

Під час обстеження пацієнтів використовували загальноприйнятні методи: опитування, збір анамнезу, анкетування, загально-клінічне обстеження, лабораторні та інструментальні методи дослідження.

При опитуванні виділяли клінічні симптоми інтоксикації: «В» – наявність одного і більше з таких клінічних симптомів, як: нічна профузна пітливість, температура тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$ не менше трьох діб підряд при відсутності ознак запального процесу, зниження маси тіла на 10 % за останні 6 місяців захворювання; «А» – відсутність вищевказаних симптомів.

При зборі анамнестичних даних було оцінено соціально-демографічні дані, інформацію про основні фактори ризику остеопоротичних переломів, наявність падіння за останні 12 місяців, переломи в анамнезі у респондента та переломи стегнової кістки у батьків, наявність хронічних неінфекційних захворювань, прийом лікарських засобів, в тому числі пероральних глюкокортикоїдів. Приділялась увага особливостям харчування, тютюнопалінню, вживанню алкоголю.

При фізикальному обстеженні пацієнтів проводили пальпацію усіх периферичних груп лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, огляд мигдалин та порожнини рота. Антропометричні вимірювання включали: зріст, масу тіла. Розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) проводили за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}.$$

Використовували класифікацію ІМТ: ІМТ – 18,5-24,9 кг/м² – нормальна маса тіла, ІМТ – 25,0-29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла, ІМТ 30-34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня, ІМТ 35-39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня, ІМТ більше 40 кг/м² – ожиріння III ступеня (ВОЗ, 1997).

Лабораторні методи дослідження включали: розгорнутий клінічний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та кількості ретикулоцитів, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (з обов'язковим визначенням біохімічних маркерів лімфопроліферативного процесу: лактатдегідрогенази (ЛДГ), β -2-мікроглобуліну; показника резорбції кісткової тканини – лужної фосфатази (ЛФ)). Проводилась оцінка показників кістково-мозкового кровотворення за даними трепанобіоптату, враховували показники гемопоезу.

Усі пацієнти з ДВВКЛ обстежувались згідно зі стандартами та локальними протоколами, а саме враховували: цитологічне дослідження крові та кісткового мозку, їх цитохімічний аналіз; визначення імунофенотипових маркерів за допомогою моноклональних антитіл для підтвердження лінійної приналежності та ступеня диференціювання; гістологічне дослідження тканин (лімфатичного вузла з імуноферментним аналізом патологічних клітин) [154, 155].

Визначення СФСКТ поперекових хребців (L₁- L₅) проводили в одиницях Хаунсфільда (ОХ) в кістковому вікні за допомогою функції region of interest (ROI) в аксіальних зображеннях КТ на діагностичному етапі та після завершення курсів хіміотерапії.

Серед 115 обстежених пацієнтів з ДВВКЛ було: 58 жінок та 57 чоловіків (рис. 2.1). Середній вік пацієнтів становив (57,86 ± 1,40) років. Жінок віком до 45 років було 9 (15,5 %), від 45 до 55 років – 7 (12,1 %) та старше 55 років – 42 (72,4 %) пацієнтки. Середній вік обстежених жінок становив (61,02 ± 2,06) років. Чоловіків віком до 50 років було 17 (29,8 %) та старше 50 років – 40 (70,2 %) пацієнтів. Середній вік обстежених чоловіків становив (54,65 ± 1,81) років.

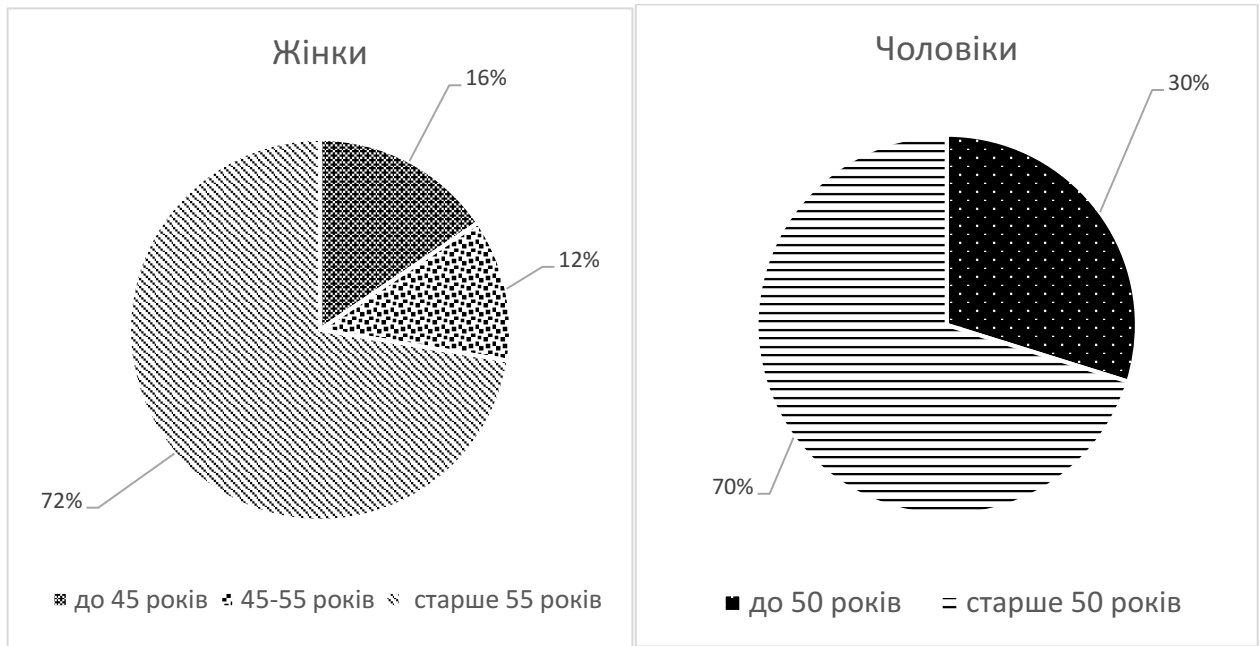


Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнтів (%) з дифузною В-великоклітинною лімфомою за статтю та віком

Клінічний діагноз було встановлено за допомогою патогістологічного та імуногістохімічного дослідження біопсійного матеріалу новоутворення середостіння або лімфовузлів відповідно до класифікації пухлин гемопоетичної та лімфоїдної тканин згідно з Міжнародною клінікоморфологічною класифікацією ВООЗ (2016).

Після встановлення діагнозу проводили стадіювання за системою Ann Arbor згідно даних КТ (шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини і таза).

Стадіювання ДВБКЛ здійснювали за системою Ann-Arbor 1971 р., модифікованою Cotswolds у 1989 р. [156]:

– стадія I – ураження однієї лімфатичної зони або структури чи локалізоване ураження одного екстралімфатичного органа або тканини в межах одного сегмента (IE);

– стадія II – ураження двох або більше лімфатичних зон або структур з одного боку діафрагми або локалізоване ураження одного екстралімфатичного

органа або тканини (ШЕ) та їх регіонарних лімфатичних вузлів з ураженням інших лімфатичних зон з того самого боку діафрагми або без нього;

– стадія III – ураження лімфатичних зон або структур з обох боків діафрагми, що може поєднуватися з ураженням одного екстралімфатичного органа або тканини (ШЕ), або з ураженням селезінки (ШС), або і того й іншого (ШЕ+S). Рекомендується виділяти верхні абдомінальні лімфатичні вузли (ворота печінки, селезінка) – стадія III1 та нижні абдомінальні (парааортальні, мезентеріальні) – стадія III2;

– стадія IV – дисеміноване ураження одного або декількох екстралімфатичних органів з ураженням лімфатичних вузлів або без них, чи ізольоване ураження екстралімфатичного органа з ураженням окремих лімфатичних вузлів. При ураженні кісткового мозку або печінки завжди визначається IV стадія захворювання.

Ураження селезінки позначають як «S», екстранодальне ураження в межах одного сегмента – «E», масивне ураження лімфатичних вузлів та/або будь-яка пухлинна маса діаметром більше 10 см – «X».

Для оцінки індивідуального ризику раннього прогресування захворювання у всіх пацієнтів було визначено стандартний Міжнародний прогностичний індекс (МПІ) – IPI-NCCN [32]. Для оцінки абсолютного ризику остеопоротичних переломів використовували алгоритм FRAX, QFracture [135, 138].

Після виконання стандартного алгоритму обстеження та встановлення клінічного діагнозу ДВБКЛ, відповідно до призначеного режиму лікування пацієнти були поділені на дві групи. Лікування відбувалося за двома протоколами: 1) СНОР (циклофосфамід 750 мг/м²в/в 1 день; доксорубіцин 50 мг/м²в/в 1 день; вінкрисин 1,4 мг/м²в/в 1 день; преднізолон 60 мг/м²); 2) R-СНОР (ритуксимаб 375 мг/м²в/в 1 день; циклофосфамід 750 мг/м²в/в 1 день; доксорубіцин 50 мг/м²в/в 1 день; вінкрисин 1,4 мг/м² в/в 1 день; преднізолон 100 мг per os 1–5 дні). При достатніх показниках гемограми (рівень нейтрофілів $\geq 1 \times 10^9$ /л, тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9$ /л) кожен наступний курс

розпочинався на 22-й день. За протоколом СНОР лікувалось 79 (68,7 %) пацієнтів, з них 45 чоловіків та 34 жінки, за протоколом R-СНОР – 36 (31,3 %) пацієнтів, з них 12 чоловіків та 24 жінок (рис. 2.2).

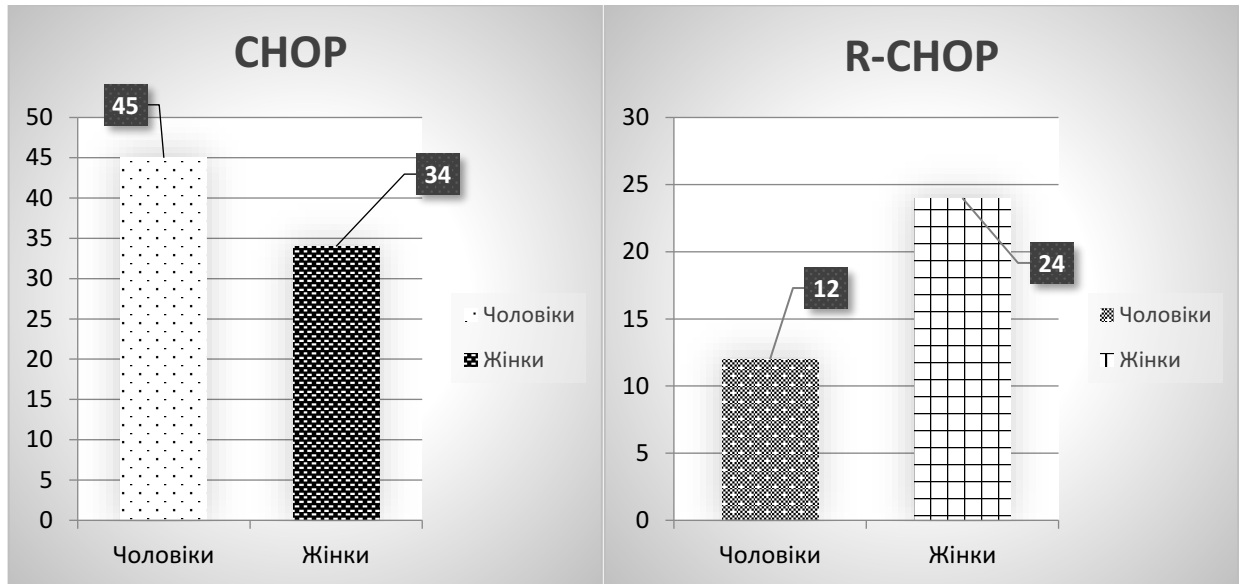


Рисунок 2.2 – Гендерний розподіл пацієнтів (n) з дифузною В-великоклітинною лімфомою залежно від протоколу хіміотерапії

Залежно від тривалості лікування, пацієнти поділено на підгрупи: I група 19 % (n=22) отримувала 4 курси ПХТ за протоколом СНОР; II група 28 % (n=32) хворих отримувала 6 курсів СНОР; III група 22 % (n=25) отримували 8 курсів СНОР; IV група 8 % (n=9) хворих отримувала 4 курси ПХТ за протоколом R-СНОР; V група 10 % (n=12) отримували 6 курсів R-СНОР; VI група 13 % (n=15) отримували 8 курсів R-СНОР (рис. 2.3).

Індивідуально для кожного пацієнта, після проведених курсів ПХТ проводилась порівняльна оцінка СФСКТ поперекового відділу хребта (L₁-L₅) у пацієнтів з ДВВКЛ за допомогою зрізів пошарової КТ. Порівняльний аналіз отриманих результатів проводили по групах залежно від статі, віку, типу та тривалості хіміотерапії.

Враховуючи клінічні та лабораторно-інструментальні дані виділено факторні та результативні ознаки для формування вихідних даних до побудови

багатофакторної регресійної моделі прогнозування розвитку ВО у хворих з ДВВКЛ.

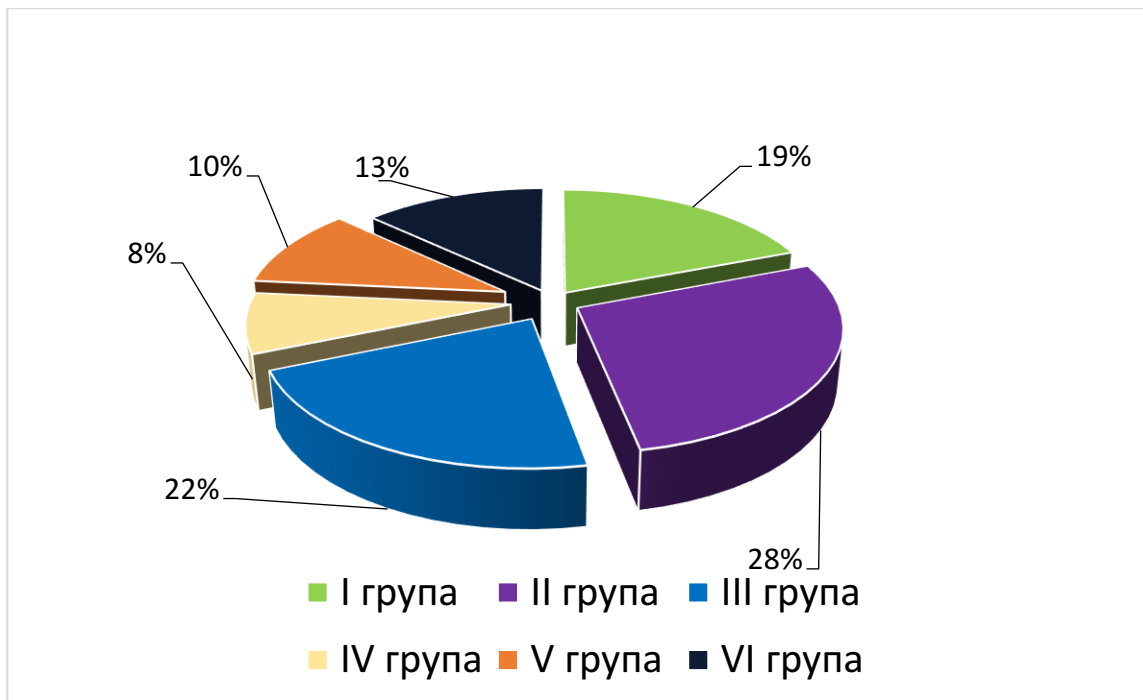


Рисунок 2.3 – Розподіл пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на групи залежно від типу і тривалості хіміотерапії

Розроблений алгоритм та математична модель прогнозування розвитку остеопоротичних порушень, дозволяє своєчасно провести діагностику ВО, стратифікацію пацієнтів та обрати профілактичну тактику з використанням антиостеопоротичних препаратів, що дозволить знизити ризик розвитку ВО та його ускладнень серед пацієнтів з ДВВКЛ. Дизайн дослідження представлено на рисунку 2.4.

2.2 Методи дослідження

У роботі використовували ретроспективні та проспективні методи дослідження. Під час обстеження пацієнтів використовували загальноприйняті методи: опитування, збір анамнезу, анкетування, загально-клінічне обстеження, лабораторні та інструментальні методи дослідження.

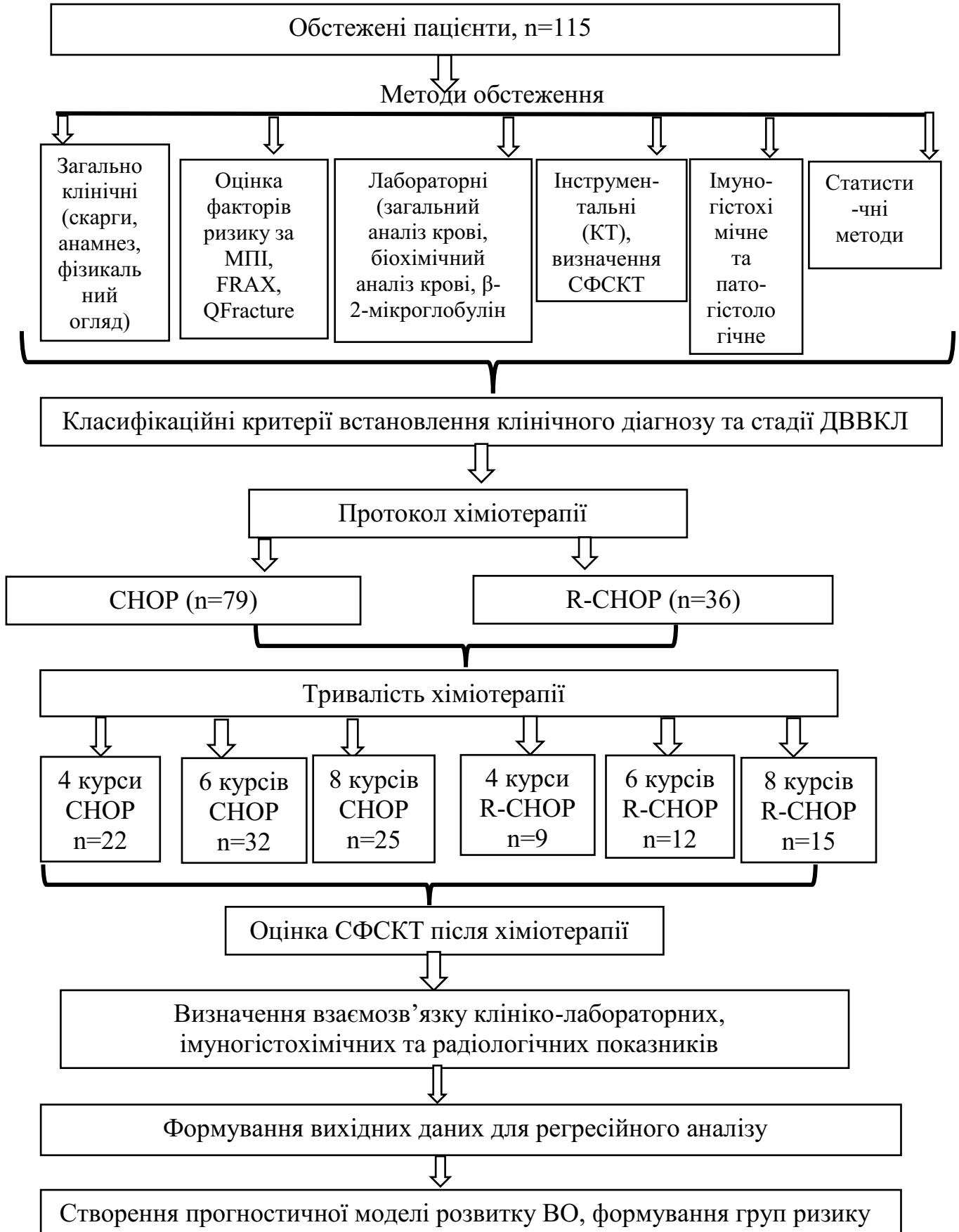


Рисунок 2.4 – Дизайн дослідження

Для оцінки індивідуального ризику раннього прогресування захворювання у всіх пацієнтів було визначено стандартний Міжнародний прогностичний індекс (МПІ) – IPI-NCCN [32], що складається з 5 предикторів (вік, оцінка загального стану онкологічного хворого – ECOG, стадія по Ann Arbor, наявність екстранодального ураження та рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ) в сироватці крові.

Визначення загального соматичного статусу онкологічного хворого за критеріями ECOG проводили у балах:

0. Повністю активний, здатний переносити навантаження в тому ж обсязі, що і до початку захворювання.

1. Обмежений у виконанні інтенсивних фізичних навантажень, але вільно пересувається і може виконувати легку або сидячу роботу – легку роботу по дому, роботу в офісі.

2. Вільно пересувається і може себе обслуговувати, але може виконувати якусь роботу. Проводить у ліжку менше половини світлого часу доби.

3. Можливість обслуговувати себе обмежена. Проводить у ліжку велику частину світлого часу доби.

4. Не в змозі себе обслуговувати. Прикутий до ліжка чи крісла.

За результатами Міжнародного прогностичного індексу (МПІ) – IPI-NCCN формуються чотири групи ризику за бальною оцінкою:

Прогностичний фактор	Параметри диференціювання
Вік хворого понад 60 років	1 бал
Загальний стан за критеріями ECOG ≥ 2	1 бал
Клінічна стадія за класифікацією Ann-Arbor III–IV	1 бал
Кількість екстранодальних уражень більше 1	1 бал
Підвищений рівень ЛДГ сироватки крові	1 бал

Оцінка IPI-NCCN: низький (0–1), низький середній (2–3), високий середній (4–5) і високий (6–8) ризик для прогнозування захворювання та вибору тактики лікування.

Прогноз ризику ураження кісткового мозку визначали за даними онлайн-калькулятора, де враховували наявність клінічних В-симптомів, стадію захворювання, рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів, вік та збільшення клубових або пахових лімфовузлів. Результати дають можливість клінічно прогнозувати і визначати групи пацієнтів із низьким (до 0 балів; 0,3 %), помірним (0-9 балів; 4,2 %) або високим (більше 10 балів, 25,5 %) ризиком ураження кісткового мозку [157].

За допомогою алгоритму FRAX, який розроблений групою дослідників Шеффільдського Університету J. A. Kanis та співавт. (2008) та українською версією (В.В. Поворознюк та співавт., 2016), проводили оцінку абсолютного ризику остеопоротичних переломів [137].

Опитувальник містить 12 запитань (вік, стать, маса, зріст пацієнта, дані анамнезу стосовно історії переломів, наявність переломів стегнової кістки у батьків, наявність ревматоїдного артриту, ВО, інформація щодо прийому глюкокортикоїдів, вживання алкоголю, куріння). Визначення показників МЦКТ не є обов'язковими, за умови відсутності проведення денситометрії. Заповнення даних опитувальника проводилось самостійно пацієнтом або разом з лікарем.

Ми розраховували 10-річний ризик основних остеопоротичних переломів (ООП), до яких відносять переломи плечової, стегнової, променевої кісток, клінічно значущі переломи тіл хребців та окремо ризик перелому стегнової кістки (ПСК) без даних МЦКТ.

Оцінюючи фактори ризику (ФР) остеопоротичних переломів, використовувалися параметри, що знаходяться в моделі алгоритму, яка включає оцінку: статі, віку, зросту, маси пацієнта, наявності ревматоїдного артриту, ВО, попереднього перелому в анамнезі, перелому у батьків, інформації щодо прийому глюкокортикоїдів, паління, вживання алкоголю:

– анамнестична наявність переломів є вагомим фактором щодо ризику виникнення переломів у майбутньому, ризик виникнення повторних переломів збільшується практично двічі. Проводиться оцінка перелому, який виник у

дорослому віці раптово, внаслідок травми або при падінні з висоти власного зросту, що у здорових людей не спричинило б його виникнення;

– перелом стегнової кістки у близьких родичів (батьків) є вагомим ФР в сімейному анамнезі аніж остеопоротичний перелом. Оцінюється згідно даних спадкового анамнезу;

– паління є фактором ризику, що має часткову залежність від МЩКТ. Оцінювалась наявність фактору – паління від однієї цигарки щоденно. Також враховували тютюнопаління в минулому;

– низьке значення ІМТ оцінюється як серйозний фактор ризику виникнення переломів стегна, ризик таких переломів збільшується майже двічі, аніж відповідний при нормальному показнику ІМТ – 25 кг/м². Розраховується за формулою $MT (кг) / зріст (м^2)$;

– оцінювався прийом глюкокортикостероїдів, якщо пацієнт на час дослідження отримувал пероральні глюкокортикоїди або приймав ці препарати, зокрема: преднізолон – більше 3 місяців у дозуванні 5 мг/на добу і більше або еквівалентну дозу інших глюкокортикоїдів;

– ревматоїдний артрит – наявний підтверджений діагноз ревматоїдного артрити у пацієнта;

– вторинний остеопороз – оцінюється позитивно при діагностуванні: недосконалого остеогенезу у дорослих, тривалого нелікованого гіпертиреозу, гіпогонадізмі або передчасній менопаузі (до 45 років), хронічних захворюваннях печінки, хронічному недоїданні або мальабсорбції.

– вживання алкоголю враховували якщо пацієнт підтверджував приймання 3 або більше одиниць алкоголю на добу, що еквівалентно для однієї дози міцного алкогольного напою (30 мл), стандартного келиха пива (285 мл), однієї дози міцного алкогольного напою (30 мл), келиха вина середнього розміру (120 мл) або 1 дози аперитиву (60 мл).

Для стратифікації ризику переломів використовували значення FRAX для ООП і ПСК без включення показників МЩКТ. За основу брали критерії,

запропоновані National Osteoporosis Foundation у 2013 р., де високий ризик перелому за алгоритмом FRAX складав ≥ 20 % для ООП чи ≥ 3 % для ПСК. Проте, враховуючи, що протоколи поліхіміотерапії СНОР та R-СНОР є преднізолонвмісними, згідно останніх рекомендацій Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology), розрахунок ризику ООП було збільшено в 1,15 рази, а ризик ПСК – в 1,2 рази, оскільки доза преднізолону становить $> 7,5$ мг/добу [158].

Також проводили порівняння отриманих даних української популяції в залежності від віку відповідно до запропонованих критеріїв Української асоціації остеопорозу (2019). Відповідно до яких значення 10-річного ризику ООП становило: для осіб старше 70 років – більше 15 %; осіб віком 50-69 років – більше 12 %; і/або значення 10-річного ризику ПСК становило: для осіб віком старше 70 років – більше 2 %; осіб віком 50-69 років – більше 1,5 %, що оцінювалося як високий ризик, який потребує специфічного лікування [159]. Виділили такі категорії ризику: високий ризик – потребував верхньої межі втручання, низький ризик – потребував нижньої межі втручання.

Оцінюючи абсолютний ризик остеопоротичних переломів використовували алгоритм QFracture з додатковою можливістю розрахувати ризик перелому кістки від 1 року до 10 років, включаючи більш розширений перелік станів, пов'язаних з переломами, ніж FRAX, що враховує тенденцію пацієнта до падіння та був розроблений для використання на первинній ланці надання медичної допомоги [138].

На відміну від алгоритму FRAX, QFracture може бути використаним у жінок та чоловіків віком від 30-99 років, цей алгоритм має можливість розрахунку ризику переломів від 1 до 10 років без вимірювання МЩКТ, містить дещо більшу кількість питань щодо наявності соматичної патології у пацієнта і наявності в анамнезі падінь (табл. 2.1).

Усім обстеженим проводили антропометричні вимірювання зросту та маси тіла, і за їх результатами вираховували індекс маси тіла (ІМТ). Зріст

вимірювали за допомогою вертикального ростоміра (з точністю до 0,1 см), а масу тіла за допомогою медичної ваги (з точністю до 0,1 кг). ІМТ вираховували за формулою: відношення маси тіла (у кг) до росту в квадраті (у м²) і оцінювали за критеріями ВООЗ (1999). Для оцінки впливу супутньої патології застосовували індекс коморбідності Чарльсона.

Таблиця 2.1 – Клінічні фактори ризику, які містить алгоритм QFracture

Показники алгоритму QFracture®	Відповідь
1	2
Вік (30-99)	
Етнічна група: європеїдної раси, азіати і т.п.	
Стать	
Тютюнопаління: – немає; – в минулому; – менше 10 цигарок в день; – від 10 до 19 цигарок на день; – більше 20 цигарок на день.	
Вживання алкоголю: – немає; – менше 1 ОД в день; – 1-2 ОД в день; – 3-6 ОД на день; – 7-9 ОД на день; – більше 9 ОД на день.	
Цукровий діабет 1 чи 2 типу	так/ні
Був у Ваших батьків остеопороз чи перелом стегна?	так/ні
Ви проживаєте у будинку для осіб літнього віку?	так/ні

Продовження таблиці 2.1

1	2
Був у Вас перелом хребта, проксимального відділу стегна, променевої або плечової кістки?	так/ні
Історія падіння	так/ні
Деменція?	так/ні
Онкологія?	так/ні
Бронхіальна астма або ХОЗЛ?	так/ні
Інфаркт, інсульт, стенокардія, тромбоз легеневої артерії?	так/ні
Хронічне захворювання печінки?	так/ні
Хронічне захворювання нирок?	так/ні
Хвороба Паркінсона?	так/ні
Ревматоїдний артрит або системний червоний вовчак?	так/ні
Мальабсорбція (хвороба Крона, коліт, непереносимість глютену, стеаторея, синдром сліпої кишки)	так/ні
Ендокринні хвороби (тиреотоксикоз, гіперпаратиреоїдизм, синдром Кушинга)	так/ні
Епілепсія та прийом антиконвульсантів	так/ні
Регулярний прийом стероїдних препаратів	так/ні
Прийом естроген замісної терапії	так/ні
Маса (кг)	
Зріст (см)	

Показники біохімічного дослідження крові проводили ферментативно-колориметричним методом на біохімічному аналізаторі Cobas 6000 із застосуванням стандартних наборів реагентів згідно з інструкцією виробника. В якості нормативних показників при аналізі лабораторних досліджень використовували стандарти біохімічних лабораторій. Сутність

колориметричного методу полягає у використанні хімічної реакції, що супроводжує зміну кольору аналізованого розчину.

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили за допомогою КТ. Променева діагностика відіграє значну роль у встановленні діагнозу, стадіюванні та оцінці ефективності лікування лімфом. Позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) це метод гібридної візуалізації який вважається «золотим стандартом» у діагностиці багатьох видів раку, оскільки може оцінити не лише морфологічну структуру але й продемонструвати метаболічні процеси пухлинного ураження [160].

Нажаль, в Україні ядерно-медична апаратура експертного класу є тільки у великих обласних центрах: Києві, Львові, Кропивницькому та Івано-Франківську [161]. Враховуючи брак ПЕТ/КТ-сканерів та дорогу вартість обстеження, велика частка пацієнтів з лімфомами проходять звичайну КТ на різних етапах діагностики та лікування захворювання.

Пацієнти нашого дослідження проходили обстеження на комп'ютерних томографах Philips Brilliance 64 CT Scanner та Siemens SOMATOM Definition AS. Сканування обов'язково включало зони шиї, грудної порожнини, черевної порожнини та малого тазу, верхня межа сканування верхня стінка орбіти, нижня межа сканування горбистості сідничної кістки. При скануванні застосовували стандартні протоколи, вимірювання проводили у нативну фазу та за умови однакової товщини зрізу. Основні параметри сканування: 120 кіловольтів, 150 мілі ампер-секунд, колімація 1,5, товщина зрізу 2,0 мм. КТ з внутрішньовенним контрастним підсиленням проводилося з розрахунку 1мл/кг йодвмістними препаратами («Ультравіст», «Юніпак», «Томогексол»), загальний об'єм контрастної речовини становив в середньому 100-120 мл. Введення контрастної речовини відбувалося із застосуванням автоматичного інжектора у артеріальній та венозній фазах, швидкість введення контрасту 3 мл/секунду.

Робота з DICOM-зображеннями відбувалася на програмному забезпеченні Radiant Dicom Viewer (v.2022.1.1 64-bit). Визначення МЦКТ поперекових

хребців (L₁- L₅) здійснено в одиницях Хаунсфільда (ОХ) в кістковому вікні за допомогою функції region of interest (ROI) в аксіальних зображеннях у нативній фазі дослідження (рис. 2.5). Місце розташування ROI вибирали виключно в трабекулярній частині кожного поперекового хребця (L₁- L₅) [162–164].

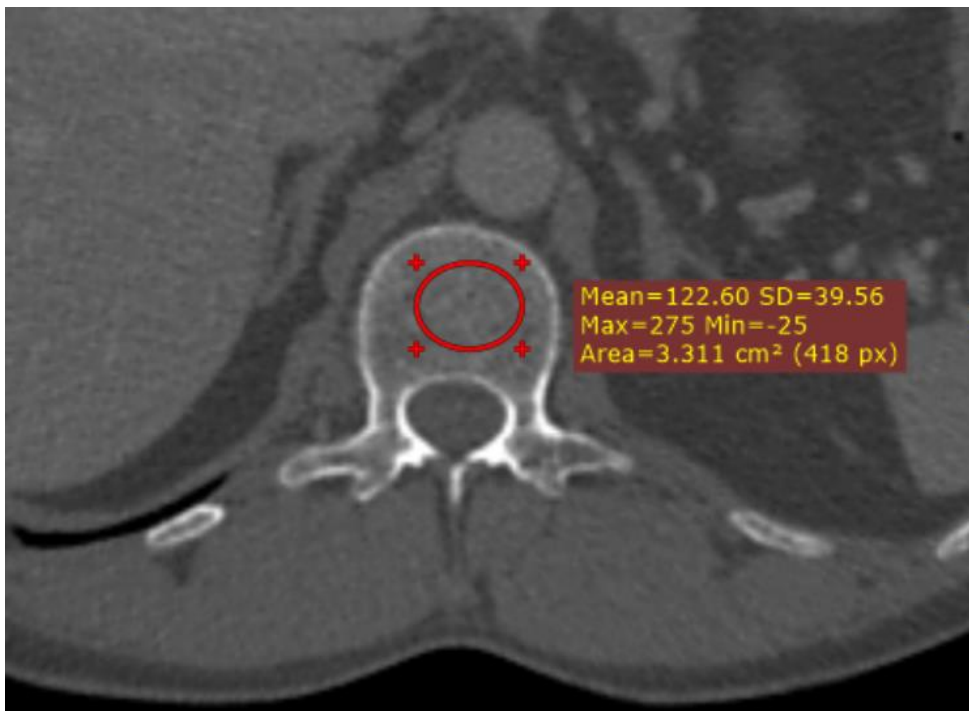


Рисунок 2.5 – Аксіальне зображення КТ пацієнта 40 років з дифузною В-великоклітинною лімфомою на рівні L₁. Вимірювання МЩКТ в ОХ в кістковому вікні за допомогою ROI.

Наразі не існує референтних баз даних значень СФСКТ у здорових людей за допомогою зрізів КТ, оскільки дане дослідження супроводжується значним іонізуючим опроміненням, тому складно оцінити результати контрольних зрізів КТ без порівняння з вихідними даними КТ.

Результати наших досліджень, щодо показників вимірювання СФСКТ поперекових хребців (L₁- L₅) базувалися на ретроспективному дослідженні Hendrickson N. R. et al. [124]. Дослідники провели високоякісне дослідження протягом 10 років у якому було залучено 1867 пацієнтів, які проходили КТ черевної порожнини та сканування DEXA протягом 6 місяців один від одного.

Порівнюючи значення СФСКТ в ОХ та Т-показника за ДEXA, визначили їх кореляційні взаємозв'язки. За основу було взято показник МЦКТ в ОХ тіла хребця L₁, оскільки цей рівень візуалізується як на КТ грудної клітки та КТ черевної порожнини і допомагає у стандартизації та кореляції досліджень. Hendrickson N. R. et al. [124] надали дані про порогове значення СФСКТ: порогові значення СФСКТ від 160 ОХ до 110 ОХ оцінювали як остеопенію; <110 ОХ – остеопороз. Дані порогові значення МЦКТ поперекових хребців (L₁-L₅), ми використовували для диференціювання змін СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ.

Індивідуально для кожного пацієнта на ДЕ та після проведених протоклів хіміотерапії проводилась порівняльна оцінка СФСКТ поперекового відділу хребта (L₁-L₅) у пацієнтів з ДВВКЛ за допомогою зрізів пошарової КТ. Порівняльний аналіз отриманих результатів проводили по групах залежно від статі, віку, типу та тривалості хіміотерапії. Також визначали відносний показник Δ ОХ (%), що вказував на скільки відсотків знизилась МЦКТ після лікування в порівнянні з вихідними даними на ДЕ та після завершення курсів хіміотерапії.

Додатково проводили морфометрію висоти тіл поперекових хребців (L₁-L₅) за допомогою сагітальних зрізів КТ (рис. 2.6). Вимірювали передні, задні і середні висоти тіл хребців за допомогою інструменту Length у міліметрах на програмному забезпеченні Radiant Dicom Viewer (v.2022.1.1, 64-bit).

На сагітальних сканах хребта вручну розміщували точки на кожному з 4 кутів тіла хребця, а також 2 додаткові точки розташовуються в центрі верхньої та нижньої замикальних пластин. Ці 6 точок використовуються для визначення передньої, середньої та задньої висоти кожного хребця. Варто зазначити, що при встановленні розташування точок вимірів потрібно уникати значних дегенеративно-дистрофічних зміни тіл хребців таких як остеофітні розростання та хрящові вузли Шморля з метою виключення похибок. За допомогою морфометричних даних визначали ступінь деформації тіл хребців (рис. 2.7), згідно з класифікацією Genant [132].

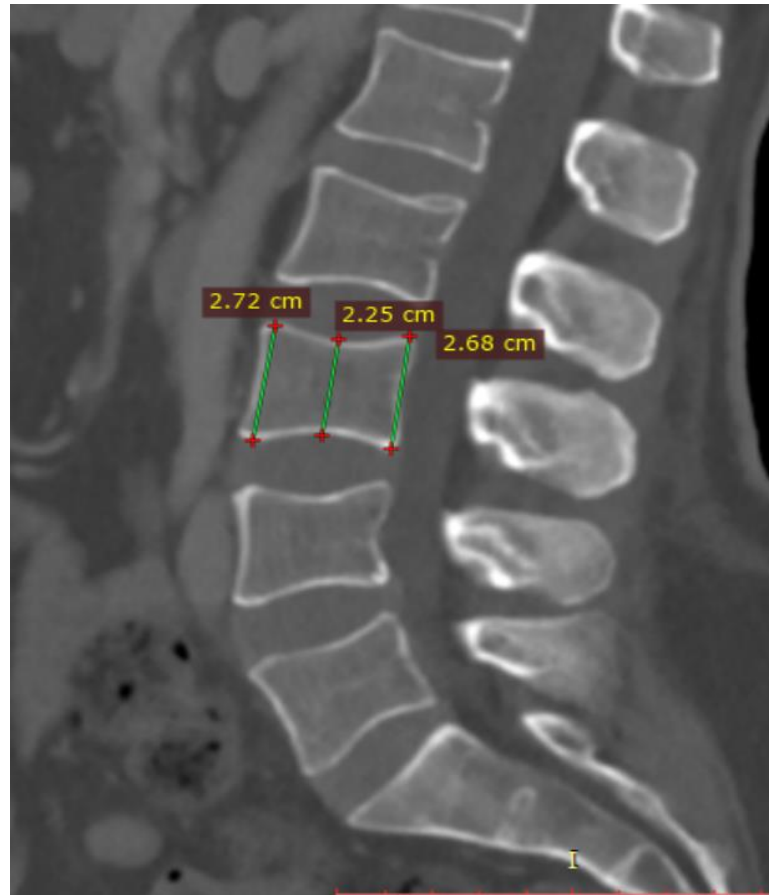


Рисунок 2.6 – Сагітальне зображення КТ пацієнтки 54 років з дифузною В-великоклітинною лімфомою. Морфометрія передньої, середньої та задньої висоти тіла хребця L3 в кістковому вікні

Деформації хребців класифікуються:

0 ступінь – відсутність зниження висоти (нормальні показники) тіла хребця;

1 ступінь – помірна деформація (із зменшенням передньої, середньої та/або задньої висоти на 20–25 % порівняно з іншими хребцями);

2 ступінь – середня деформація (із зменшенням на 25–40 % будь-якої висоти) тіла хребця;

3 ступінь – виражена деформація (із зменшенням більше 40 % будь-якої висоти) тіла хребця.

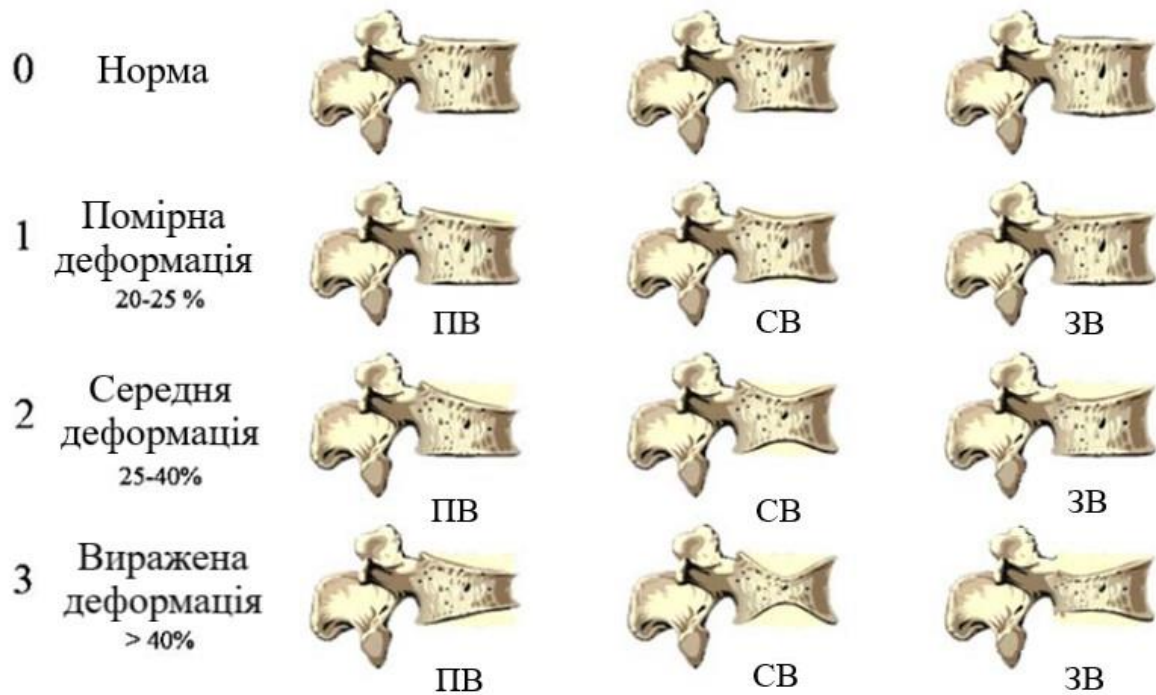


Рисунок 2.7 – Схематичне зображення класифікації деформації тіл хребців за Genant. ПВ – передня висота, СВ – середня висота, ЗВ – задня висота

При статистичному аналізі використовували методи біостатистики. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – «Microsoft Excel» та пакету статистичних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Перевірка гіпотез про достовірність різниці двох середніх (μ) виконувалася за допомогою t-критерію Стьюдента для показників з нормальним розподілом даних. У випадку ненормального розподілу використовувався робастний тест дисперсій Левена–Брауна–Форсайта для спростування нульової гіпотези. Достовірними вважали відмінності між групами порівняння при $p < 0,05$.

Для встановлення залежності між отриманими величинами при параметричному розподілі проводили визначення коефіцієнта кореляції Пірсона, а при непараметричному розподілі коефіцієнта кореляції Спірмена. Оцінювали напрям (прямий, зворотний) та силу взаємозв'язку. При значеннях коефіцієнта

кореляції від 0,0 до 0,29 силу зв'язку вважали слабкою, від 0,30 до 0,69 – середньої сили, від 0,70 до 0,99 – сильною.

Для аналізу факторів, пов'язаних із ризиком несприятливого перебігу захворювання, використано метод побудови та аналізу логістичних моделей регресії, відбір значущих факторів ризику проводили методом покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise method). Для оцінки якості моделей використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve, ROC-кривих). Оцінку якості прогнозування проводили за показниками площі під ROC-кривою (Area Under Curve) AUC, чутливості (Se), специфічності (Sp), прогностичністю позитивного (PPV) та прогностичністю негативного (NPV) результатів тесту та відповідні 95 % вірогідні інтервали (95 % BI).

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКІВ ОСТЕОПОРОТИЧНИХ ПЕРЕЛОМІВ У ХВОРИХ НА ДИФУЗНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ ТА ОЦІНКА МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ДІАГНОСТИЧНОМУ ЕТАПІ

3.1 Оцінка ризику розвитку остеопоротичних переломів у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою

Дослідження проводилось відповідно до розробленої програми обстеження пацієнта з оцінкою вивчення анамнестичних даних, характеристики скарг, об'єктивного, лабораторного, інструментального дослідження. Ці дані занесені до «Карти обстеження хворого», в якій згідно з окремими розділами була представлена картина хвороби – від анамнестичних даних і скарг до результатів клінічного та лабораторно-інструментального обстеження.

На момент первинної госпіталізації у 81 (70,43 %) пацієнтів загальний стан оцінювали як задовільний, у 32 (27,8 %) – середньої тяжкості, у 2 (1,74 %) – тяжкий. Наявність клінічних В-симптомів у дебюті захворювання визначалися у 53,91 % (n=62) обстежених нами пацієнтів: у 59,65 % чоловіків (n=34) та 48,28 % жінок (n=28). Підвищення температури тіла до субфебрильних та/або фебрильних цифр без наявності будь-яких запальних ознак відмічалась у 65 (56,52 %) пацієнтів, зниження маси тіла >10 % протягом останніх 6 місяців відмітили 32 (27,83 %) хворих, збільшення периферичних лімфатичних вузлів у 63 (54,78 %) пацієнтів, профузна нічна пітливість спостерігалась у 19 (16,52 %), 18 (15,65 %) хворих вказували на загальну слабкість, 11 (9,57 %) на головний біль (табл. 3.1). Симптомів пухлинної інтоксикації не виявлено у 53(46,09%) пацієнтів, що відповідало стадії А. 13 пацієнтів (11,30 %) не пред'являли скарг.

Таблиця 3.1 – Структура скарг хворих з дифузною В-великоклітинною лімфомою

Скарги	Хворі з ДВВКЛ (n=115)	
	n	%
Підвищення температури тіла	65	56,52
Зниження маси тіла	32	27,83
Збільшення периферичних лімфатичних вузлів	63	54,78
Нічна пітливість	19	16,52
Загальну слабкість	18	15,65
Свербіж	11	9,57
Скарги відсутні	13	11,30

При вивченні анамнезу виявлені модифікуючі фактори ризику ОП, які пов'язані зі способом життя обстежених пацієнтів: 36,84 % чоловіків курили сигарети в минулому та 45,61 % курять на момент обстеження, зловживають алкоголем 19,29 % чоловіків; 15,51 % жінок курили сигарети в минулому, курять 8,62 % на момент обстеження, зловживання алкоголем заперечили усі обстежені жінки. Недостатню фізичну активність підтвердили 23 чоловіки (40,35 %) та 32 жінки (55,17 %). 35 (60,34 %) жінок та 27 (47,36 %) чоловіків вважають, що в недостатній кількості вживають кисломолочні продукти.

Також виявлені фактори ризику ВО: 13,04 % пацієнтів в анамнезі перенесли низькоенергетичні переломи різної локалізації. У 6,08 % пацієнтів спостерігалися периферичні переломи, в 5,21 % – переломи хребта та у 1,79 % пацієнтів переломи шийки стегнової кістки. У 8,62 % жінок спостерігалися периферичні низькоенергетичні переломи, у 6,89 % жінок – переломи хребта, у 3,44 % жінок – перелом шийки стегнової кістки. У 5,26 % чоловіків відмічалися периферичні переломи, у 1 чоловіка перелом хребта, переломи шийки стегнової

кістки не спостерігалися. Обтяжений анамнез щодо переломів шийки стегнової кістки у батька/матері був у 9,56 % пацієнтів.

У 79 обстежених пацієнтів (68,69 %) діагностовано супутні захворювання, тобто в середньому на кожного пацієнта припадало 2,1 випадки коморбідної патології. Слід зауважити, що кількість і важкість супутніх захворювань пропорційно зростала відповідно до віку і була найвищою в старших вікових групах пацієнтів. У структурі супутньої патології домінували (51,21 %) хвороби системи кровообігу, (18,94 %) хвороби органів дихання, органів травлення (12,11 %), сечовидільної системи (8,37 %), захворювань ендокринної системи (6,73 %) та сполучної тканини (2,88 %). Достовірної різниці у частоті перенесених і наявних соматичних захворювань між групою чоловіків та жінок не виявлено ($p > 0,05$).

За рейтинговою шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) оцінки соматичного статусу: 49 (42,61%) пацієнтів мали 0 балів, були повністю активними і здатними виконувати звичні фізичні навантаження; 36 (31,30 %) мали 1 бал, були обмежені у виконанні інтенсивних фізичних навантажень; 25 (21,74 %) пацієнтів – 2 бали, вільно пересувалися і себе обслуговували, але відмічали швидку втомлюваність та слабкість і 5 (4,35 %) пацієнта – 3 бали, відповідно проводили у ліжку більшу частину світлого часу доби.

Усім обстеженим проводили антропометричні вимірювання зросту та маси тіла, і за їх результатами вираховували індекс маси тіла (ІМТ). Зріст вимірювали за допомогою вертикального ростоміра (з точністю до 0,1 см), а масу тіла за допомогою медичної ваги (з точністю до 0,1 кг). ІМТ вираховували за формулою: відношення маси тіла (у кг) до росту в квадраті (у м²) і оцінювали за критеріями ВООЗ (1999).

Середні значення загальних антропометричних показників становили: вага – $(72,10 \pm 1,55)$ кг, зріст – $(174,03 \pm 0,64)$ см, індекс маси тіла (ІМТ) – $(23,67 \pm 0,42)$ кг/м². Підвищений ІМТ був у 43 (37,39 %) пацієнтів, у 52 пацієнтів

(45,22 %) був у межах норми. Недостатня маса спостерігалася у 20 (17,39 %) пацієнтів.

Антропометричні дослідження засвідчили, що в групі жінок переважала частка пацієток з нормальною масою тіла – 28 (48,28 %). У 15 (25,86 %) жінок спостерігалася недостатня маса тіла, у 10 (17,24 %) визначалася надмірна маса тіла та у 5 (8,62 %) було ожиріння I-го ступеня. У групі чоловіків також переважала частка пацієнтів з нормальною масою тіла в 24 (42,10 %) пацієнтів, надмірна маса тіла була у 22 (38,60 %), у 6 (10,53 %) ожиріння I-го ступеня та в 5 (8,77 %) недостатня маса тіла. Розподіл обстежених чоловіків та жінок за масою тіла (%) представлено на рисунку 3.1.

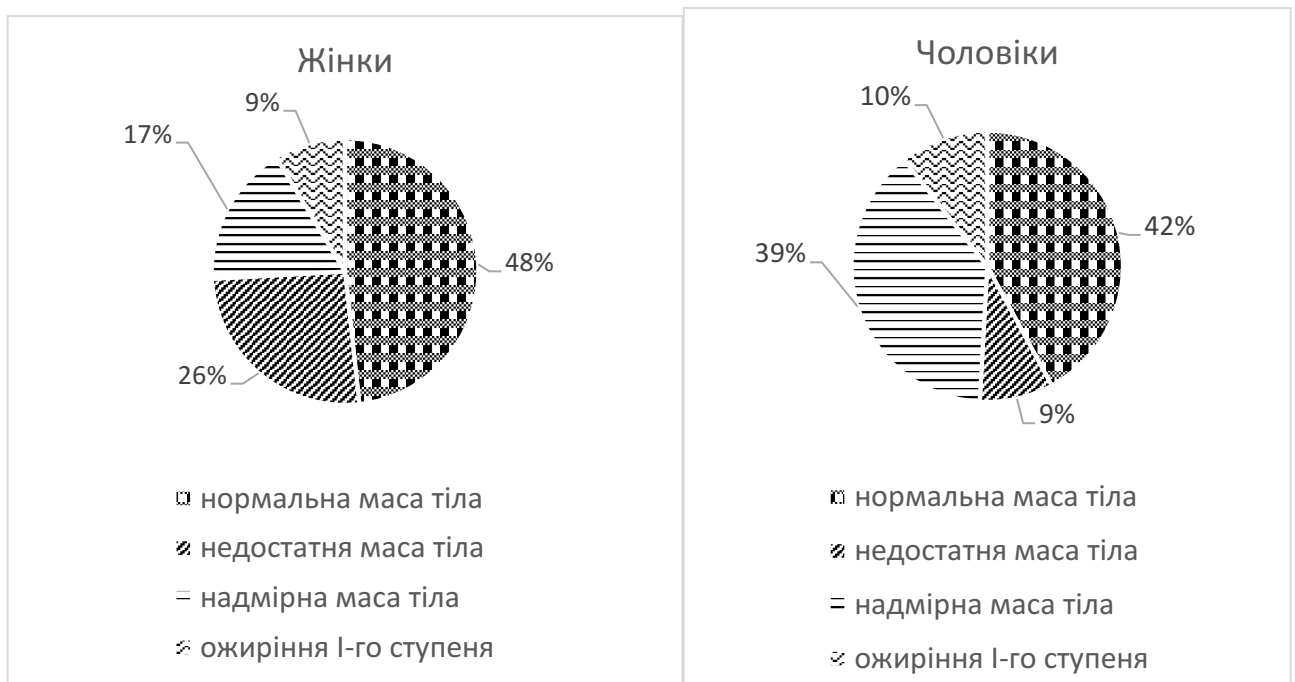


Рисунок 3.1 – Розподіл обстежених жінок та чоловіків за масою тіла (%)

У більшості обстежених пацієнтів на момент встановлення діагнозу згідно з класифікацією Ann Arbor визначено II стадію захворювання у 46,09 % (n=53) пацієнтів. В 20,87 % (n=24) хворих діагностовано III стадію з ураженням лімфатичних зон з обох боків діафрагми, у 28,69 % (n=33) діагностовано IV стадію та лише у 5 пацієнтів (4,35 %) I локалізовану стадію захворювання

(рис. 3.2). У 6 (5,22 %) хворих визначалося залучення до пухлинного процесу кісткового мозку.



Рисунок 3.2 – Розподіл хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому за стадіями поширення пухлинного процесу за AnnArbor

У 59 пацієнта (51,30 %) при проведенні імуногістохімічного обстеження згідно з алгоритмом Christine P. Hans було встановлено підтип ABC, у 56 хворих (48,70 %) – варіант GCB. Варіант GCB вважається прогностично більш сприятливим, у порівнянні з пацієнтами з імуногістохімічним підтипом ABC, де захворювання перебігає більш агресивніше.

Біохімічні показники маркерів ураження лімфопроліферативної системи на ДЕ мали такі середні значення: β -2-мікроглобулін – $(3129,27 \pm 111,19)$ нг/мл, ЛДГ – $(228,56 \pm 12,31)$ Од/л, показник ремоделювання кісткової тканини (ЛФ) – $(98,78 \pm 3,40)$ Од/л. Підвищений показник β -2-мікроглобуліну спостерігався в 94 пацієнтів (81,74 %), в 51 жінки та 43 чоловіків. Рівень ЛДГ був підвищеним в 70 пацієнтів (60,87 %), в 37 жінок та 33 чоловіків. Показник ЛФ вище норми спостерігався в 31 пацієнта (26,96 %) в 20 жінок та 11 чоловіків.

Для оцінки індивідуального ризику раннього прогресування захворювання у всіх пацієнтів було визначено міжнародний прогностичний індекс (МПІ) – IPI-NCCN [15], що складається з 5 предикторів (вік, рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), наявність екстранодального ураження, стадія по Ann Arbor та оцінка загального стану онкологічного хворого – ECOG). IPI-NCCN формує чотири групи ризику за бальною оцінкою: низький (0–1), низький середній (2–3), високий середній (4–5) і високий (6–8).

За показниками міжнародного прогностичного індексу (IPI-NCCN) середній показник IPI-NCCN для загальної групи становив $(3,03 \pm 0,17)$ бали. Серед обстежених пацієнтів 33,15 % чоловіків та 30,72 % жінок перебували в групі низького ризику. В групі з низьким середнім ризиком перебували 40,05 % чоловіків та 38,48 % жінок, в групі з високим середнім ризиком було 23,29 % чоловіків та 30,80 % жінок. Серед чоловіків лише 2 пацієнта були з високим показником індексу IPI-NCCN, жінок у групі з високим прогностичним ризиком не було (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Розподіл хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому за міжнародним прогностичним індексом та статтю

Міжнародний прогностичний індекс (МПІ)	Чоловіки (n=57), %	Жінки (n=58), %
Низький (0-1)	33,15	30,72
Низький середній (2-3)	40,05	38,48
Високий середній (4-5)	23,29	30,80
Високий (6-8)	3,51	0

Середній показник IPI-NCCN для чоловіків становив $(2,81 \pm 0,24)$ балів, для жінок $(3,26 \pm 0,25)$ балів, ($p < 0,05$). Більшість пацієнтів (67,82 %) перебували в групі з низьким середнім прогностичним ризиком, що відповідало відносно

сприятливому прогнозу стосовно тривалості безрецидивної виживаності, як у жінок так і чоловіків.

Прогноз ризику ураження кісткового мозку визначали за даними онлайн-калькулятора, де враховували наявність клінічних В-симптомів, стадію захворювання, рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів, вік та збільшення клубових або пахових лімфовузлів, що дає можливість клінічно прогнозувати і визначати групи пацієнтів із низьким, помірним або високим ризиком ураження кісткового мозку.

Середній рівень гемоглобіну у хворих загальної групи з ДВВКЛ на ДЕ становив $(120,82 \pm 2,24)$ г/л ($p < 0,05$): у чоловіків – $(130,18 \pm 2,97)$ г/л; у жінок – $(111,62 \pm 2,91)$ г/л, що відповідало показникам анемії легкого ступеня.

Середнє значення кількості лейкоцитів у крові пацієнтів загальної групи на ДЕ перебувало в межах референтних значень і становило $(6,98 \pm 0,61) \times 10^9$ /л: у чоловіків – $(6,35 \pm 0,42) \times 10^9$ /л; у жінок – $(7,67 \pm 1,17) \times 10^9$ /л, $p < 0,05$.

При оцінці ризику ураження кісткового мозку низький ризик виявлено у 10,71 % пацієнтів, середній – у 50 % та високий – у 39,29 % хворих. Таким чином, у 89,29 % хворих з ДВВКЛ на ДЕ спостерігається висока імовірність ураження кісткового мозку (рис. 3.3).

При обрахунку 10-ти річного ризику остеопоротичного перелому в хворих на ДВВКЛ на ДЕ за допомогою опитувальника FRAX отримані наступні результати: ризик ООП загальної групи становив $(3,88 \pm 0,26)$ %, у жінок – $(5,15 \pm 0,43)$ %, у чоловіків – $(2,77 \pm 0,15)$ %; ризик ПСК у загальній групі становив $(1,55 \pm 0,18)$ %, в жінок – $(1,74 \pm 0,34)$ %, у чоловіків – $(0,63 \pm 0,12)$ %, $p < 0,05$ (табл. 3.3).

За опитувальником QFracture середнє значення ризику ООП у всіх пацієнтів становило $(4,80 \pm 0,59)$ %, у жінок – $(7,11 \pm 1,06)$ %, у чоловіків – $(2,78 \pm 0,38)$ %; показник ПСК у загальній групі становив $(2,17 \pm 0,38)$ %, у жінок – $(3,23 \pm 0,72)$ %, в чоловіків – $(1,25 \pm 0,27)$ %, $p < 0,05$.



Рисунок 3.3 – Розподіл хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому за ризиком ураження кісткового мозку

Таблиця 3.3 – Оцінка показників ризиків остеопоротичних переломів у хворих дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі за опитувальниками FRAX, QFracture

Групи пацієнтів	Показники ризиків переломів			
	Опитувальник FRAX		Опитувальник QFracture	
	Основний остеопоротичний ризик	Ризик перелому стегнової кістки	Основний остеопоротичний ризик	Ризик перелому стегнової кістки
Загальна група (n=115)	3,88 ± 0,26*	1,55 ± 0,18*	4,80 ± 0,59*	2,17 ± 0,38*
Чоловіки (n=57)	2,77 ± 0,15*	0,63 ± 0,12*	2,78 ± 0,38*	1,25 ± 0,27*
Жінки (n=58)	5,15 ± 0,43*	1,74 ± 0,34*	7,11 ± 1,06*	3,23 ± 0,72*

Примітка. * – достовірність (p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі за критерієм Стюдента.

При порівнянні отриманих даних згідно з опитувальниками FRAX та QFracture для обстежених чоловіків і жінок хворих на ДВБКЛ на ДЕ (рис. 3.4), визначався значно більший ризик ООП та ПСК у жіночої статі по всіх показниках: FRAX – ООП був збільшений на 85,92 % і ризик ПСК на 176,19 %; QFracture – ООП був збільшений на 155,76 % та ризик ПСК на 158,4 %. Отримані дані вказують, що жінки з ДВБКЛ мали більший прогностичний ризик ПСК порівняно з даними ООП.

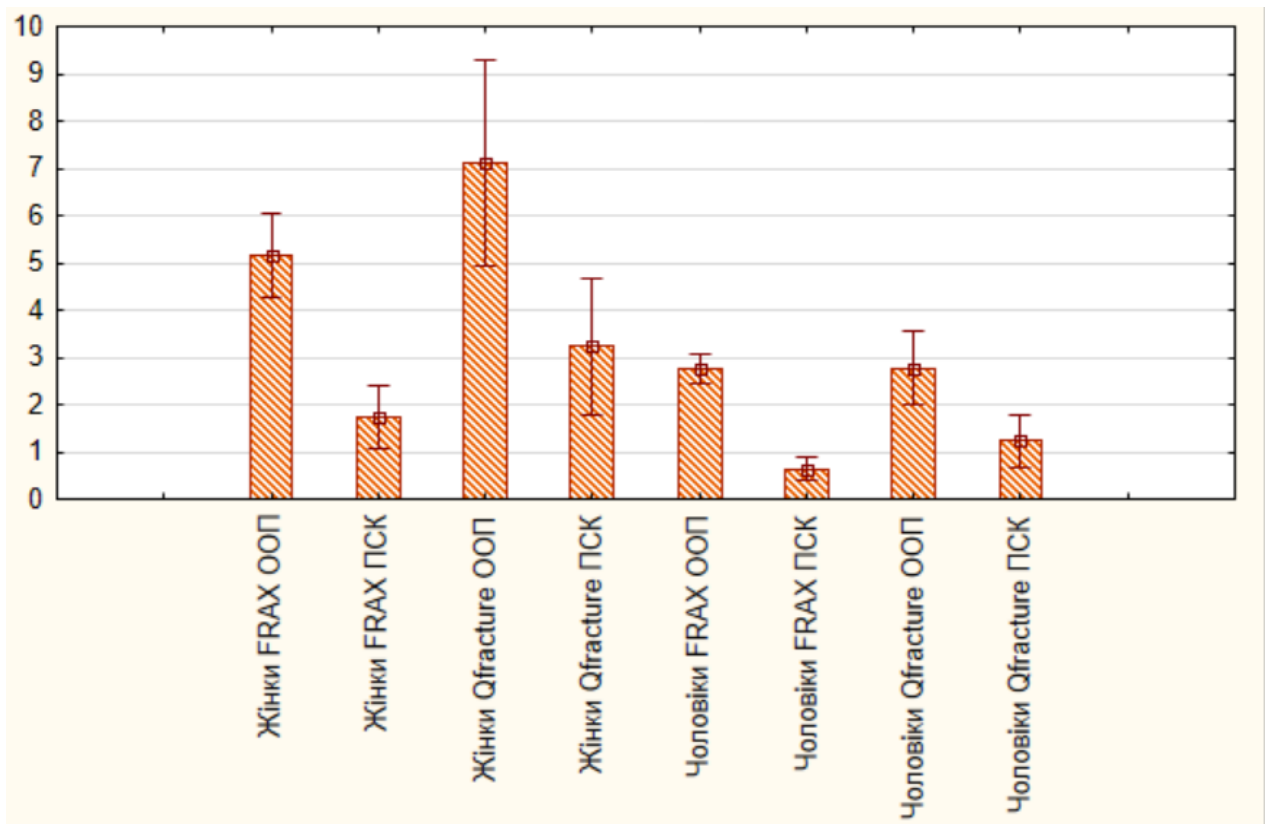


Рисунок 3.4 – Розподіл обстежених хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому за ризиком остеопоротичного перелому за допомогою опитувальників FRAX та QFracture на діагностичному етапі

Примітка. ООП – основний остеопоротичний ризик; ПСК – ризик перелому стегнової кістки.

Серед обстежених нами пацієнтів низький ризик ООП спостерігався у 65 (56,52 %) пацієнтів, з них 46 (80,70 %) чоловіків та 19 (32,76 %) жінок (табл. 3.4). Середній ризик остеопоротичних переломів було виявлено у 36 (31,31 %)

пацієнтів, з них 9 (15,79 %) чоловіків та 27 (46,55 %) жінок. Високий ризик остеопоротичних переломів визначався у 14 (12,17 %) пацієнтів, переважна більшість яких складала жінки 20,69 % (n=12) та лише 3,51 % (2) чоловіки.

Таблиця 3.4 – Розподіл пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою згідно з ризиками остеопоротичних переломів на діагностичному етапі

Показник ризику переломів	Низький n (%)	Середній n (%)	Високий n (%)
Загальна група Основний остеопоротичний ризик	65 (56,52)	36 (31,31)	14 (12,17)
Загальна група Ризик перелому стегнової кістки	62 (53,91)	35 (30,44)	18 (15,65)
Чоловіки Основний остеопоротичний перелом	46 (80,70)	9 (15,79)	2 (3,51)
Чоловіки Ризик перелому стегнової кістки	45 (78,95)	9 (15,79)	3 (5,26)
Жінки Основний остеопоротичний перелом	19 (32,76)	27 (46,55)	12 (20,69)
Жінки Ризик перелому стегнової кістки	17 (29,31)	26 (44,83)	15 (25,86)

Низький ризик ПСК було виявлено у 62 (53,91 %) пацієнтів, з них 45 (78,95 %) чоловіків та 17 (29,31 %) жінок. Середній ризик ПСК було виявлено у 35 (30,44 %) пацієнтів, з них 9 (15,79 %) чоловіків та 26 (44,83 %) жінок. Високий ризик ПСК визначався у 18 (15,65 %) пацієнтів, переважна більшість яких склали 25,86 % жінки та 5,26 % чоловіки.

За результатами наших досліджень виявили модифікуючі фактори розвитку ОП у пацієнтів з ДВВКЛ: наявність шкідливих чинників – куріння (38,12 %), зловживання алкоголю (19,29 %), зниження фізичної активності

(38,54%), недостатнє вживання кисломолочної продукції (41,23 %), наявність соматичної патології (68,69 %), надмірну масу (37,39 %) та недостатню масу у 17,39 % тіла.

Також виявлені фактори ризику ОП: 13,04 % пацієнтів перенесли в анамнезі переломи кісток різної локалізації, про переломи чи ознаки ОП в батьків повідомили 9,56 % обстежуваних пацієнтів.

При визначенні індивідуального ризику раннього прогресування захворювання за міжнародним прогностичним індексом – IPI-NCCN, більшість обстежених пацієнтів 67,82 % з ДВВКЛ перебували в групі з низьким середнім прогностичним ризиком, що відповідало відносно сприятливому прогнозу стосовно тривалості без рецидивної виживаності, як у групі жінок так і групі чоловіків. При оцінці ризику ураження кісткового мозку у 89,29 % хворих з ДВВКЛ на ДЕ спостерігалася висока імовірність ураження кісткового мозку.

За алгоритмами FRAX та QFracture – оцінки ризику остеопоротичних переломі, пацієнти з ДВВКЛ на ДЕ мали вищий прогностичний ризик ПСК в порівнянні з ризиком ООП. При гендерному порівнянні на ДЕ визначався вищий ризик остеопоротичного перелому в жінок по всіх показниках: FRAX – ООП був збільшений на 85,92 %, ризик ПСК на 176,19 %; QFracture – ООП був збільшений на 155,76 %, ризик ПСК на 158,4 % порівняно з групою чоловіків.

3.2 Значення мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі

На ДЕ при оцінці стану трабекулярної кісткової тканини тіл поперекових хребців (L_1-L_5) у хворих з ДВВКЛ, на серіях КТ середні значення МЩКТ в загальній групі обстежених пацієнтів становили ($145,56 \pm 4,08$) ОХ. Значення МЩКТ в L_1 були ($147,34 \pm 4,03$) ОХ, L_2 – ($144,22 \pm 3,99$) ОХ, L_3 –

(143,41 ± 4,12) ОХ, L₄ – (145,49 ± 4,20) ОХ, L₅ – (147,36 ± 4,09) ОХ, що відповідало початковим остеопенічним змінам в кістковій тканині (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Мінеральна щільність кісткової тканини поперекових хребців у жінок та чоловіків з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі

Хребці поперекового відділу хребта	Щільність в одиницях Хаунсфілда		
	Всі пацієнти (n=115)	Чоловіки (n=57)	Жінки (n=58)
L ₁	147,34 ± 4,03*	158,59 ± 5,48***	136,29 ± 5,57**
L ₂	144,22 ± 3,99	156,54 ± 5,3***	132,11 ± 5,54
L ₃	143,41 ± 4,12*	155,14 ± 5,67***	131,87 ± 5,62**
L ₄	145,49 ± 4,20	157,45 ± 5,82	133,73 ± 5,70**
L ₅	147,36 ± 4,09*	158,18 ± 5,43***	136,72 ± 5,81**

Примітка. Достовірність (0,01 < p < 0,05) різниці: * – між загальною групою та групою чоловіків; ** – між загальною групою та групою жінок; *** – між групами чоловіків та жінок за критерієм Стьюдента.

При гендерній порівняльній оцінці в чоловіків середнє значення МЩКТ поперекових хребців (L₁-L₅) на ДЕ становило (157,18 ± 5,54) ОХ. Значення МЩКТ в L₁ складало (158,59 ± 5,48) ОХ, L₂ – (156,54 ± 5,31) ОХ, L₃ – (155,14 ± 5,67) ОХ, L₄ – (157,45 ± 5,82) ОХ, L₅ – (158,18 ± 5,43) ОХ. Середні значення СФСКТ у чоловіків на ДЕ були характерні для нормальних показників щільності кісткової тканини.

У жінок на ДЕ переважали остеопенічні зміни кісткової тканини, середній показник МЩКТ поперекових хребців (L₁-L₅) був у межах (134,14 ± 5,65) ОХ, в L₁ – (136,29 ± 5,57) ОХ, L₂ – (132,11 ± 5,54) ОХ, L₃ – (131,87 ± 5,62) ОХ, L₄ – (133,73 ± 5,70) ОХ, L₅ – (136,72 ± 5,81) ОХ. В загальній групі пацієнтів з ДВВКЛ МЩКТ був найнижчим в L₃ та становив (143,41 ± 4,12) ОХ, найвище значення відмічалось в L₁ та L₅ і становило (147,34 ± 4,03) ОХ та (147,36 ± 4,09) ОХ

відповідно. При гендерному порівнянні даних МЩКТ встановлено, що найменші значення були в третьому поперековому хребці у чоловічої статі ((155,14 ± 5,67) ОХ) та ((131,87 ± 5,62) ОХ) у жіночої статі. У чоловіків найбільше значення серед усіх хребців відмічалось в L₁ – (158,59 ± 5,48) ОХ, а у жінок в L₅ – (136,72 ± 5,81) ОХ, (p<0,05). При аналізі вікових особливостей СФСКТ (табл. 3.6) визначено, що у жінок віком до 45 років переважали нормальні значення щільності кісткової тканини, середнє значення МЩКТ усіх п'яти поперекових хребців (L₁-L₅) становило (206,32 ± 14,27) ОХ, в L₁ – (204,92 ± 13,70) ОХ, L₂ – (202,75 ± 12,57) ОХ, L₃ – (202,02 ± 14,37) ОХ, L₄ – (206,37 ± 14,81) ОХ, L₅ – (215,55 ± 15,96) ОХ.

Таблиця 3.6 – Мінеральна щільність кісткової тканини поперекових хребців у жінок та чоловіків з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі в залежності від віку

Хребці поперекового відділу хребта	Щільність в одиницях Хаунсфільда				
	Чоловіки до 50 років, n=17	Чоловіки старше 50 років, n=40	Жінки до 45 років, n=9	Жінки 45- 55 років, n=7	Жінки старше 55 років, n=42
L ₁	194,21 ± 8,70	143,45 ± 5,34*	204,92 ± 13,70*	163,31 ± 12,37*	117,09 ± 3,37*
L ₂	190,82 ± 8,91**	141,97 ± 5,06*	202,75 ± 12,57**	162,23 ± 11,56*	111,95 ± 3,08*
L ₃	192,27 ± 8,98	139,37 ± 5,50*	202,02 ± 14,37	163,04 ± 12,09*	111,65 ± 2,96*
L ₄	196,43 ± 8,96	140,89 ± 5,63**	206,37 ± 14,81*	162,70 ± 11,34*	113,33 ± 2,98*
L ₅	195,77 ± 8,27*	142,21 ± 5,15*	215,55 ± 15,96**	159,17 ± 7,81**	116,09 ± 2,77**

Примітка. Відмінність показників між віковими групами чоловіків та жінок достовірно – *(p<0,05); – ***(p<0,01) за критерієм Левена–Брауна–Форсайта.

У жінок середнього віку (45-55 років) середнє значення МЩКТ поперекових хребців (L₁-L₅) було (162,09 ± 11,03) ОХ, в L₁ – (163,31 ± 12,37) ОХ, L₂ – (162,23 ± 11,56) ОХ, L₃ – (163,04 ± 12,09) ОХ, L₄ – (162,70 ± 11,34) ОХ, L₅ – (159,17 ± 7,81) ОХ. В даній віковій групі переважали нормальні показники щільності кісткової тканини, лише у 18,93 % жінок спостерігалися зміни характерні для остеопенії.

Відповідно виражені остеопенічні зміни кісткової тканини переважали у групі жінок старше 55 років, значення МЩКТ поперекових хребців (L₁-L₅) було (114,02 ± 3,03) ОХ, в L₁ – (117,09 ± 3,37) ОХ, L₂ – (111,95 ± 3,08) ОХ, L₃ – (111,65 ± 2,96) ОХ, L₄ – (113,33 ± 2,98) ОХ, L₅ – (116,09 ± 2,77) ОХ.

Нормальні значення щільності кісткової тканини були у більшості чоловіків до 50 років, середнє значення МЩКТ поперекових хребців (L₁-L₅) становило (193,90 ± 8,76) ОХ, зокрема в L₁ – (194,21 ± 8,70) ОХ, L₂ – (190,82 ± 8,91) ОХ, L₃ – (192,27 ± 8,98) ОХ, L₄ – (196,43 ± 8,96) ОХ, L₅ – (195,77 ± 8,27) ОХ.

У групі чоловіків старше 50 років середнє значення МЩКТ усіх поперекових хребців (L₁-L₅) було (141,58 ± 5,34) ОХ, в L₁ – (143,45 ± 5,34) ОХ, L₂ – (141,97 ± 5,06) ОХ, L₃ – (139,37 ± 5,50) ОХ, L₄ – (140,89 ± 5,63) ОХ, L₅ – (142,21 ± 5,15) ОХ, що відповідало остеопенії.

Вивчаючи стан МЩКТ залежно від стадії захворювання за Ann Arbor (табл. 3.7), встановлено, що найменші показники спостерігалися у пацієнтів (n=24) з III стадією. Середнє значення МЩКТ у них на рівні L₁-L₅ становило (127,02 ± 6,71) ОХ, що відповідало вираженим остеопенічним змінам. Менш виражена остеопенія прослідковувалася у групі пацієнтів із IV стадією (n=33), середнє значення МЩКТ на рівні L₁-L₅ було (146,61 ± 6,85) ОХ. В пацієнтів з I стадією (n=5) та II стадією (n=53) стан МЩКТ відповідав нормальним показникам та становив серед усіх поперекових хребців (L₁-L₅) відповідно – (156,84 ± 28,08) ОХ та (152,25 ± 6,52) ОХ.

Таблиця 3.7 – Мінеральна щільність кісткової тканини поперекових хребців у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі залежно від стадії захворювання за Ann Arbor

Хребці поперекового відділу хребта	Щільність в одиницях Хаунсфільда			
	I стадія n=5	II стадія n=53	III стадія n=24	IV стадія n=33
L ₁	155,66 ± 24,01	153,34 ± 6,41*	129,60 ± 6,77*	149,37 ± 7,05*
L ₂	156,08 ± 27,11*	151,19 ± 6,43**	124,78 ± 6,63*	145,35 ± 6,42*
L ₃	157,76 ± 30,45**	151,02 ± 6,48*	124,57 ± 6,76*	142,70 ± 6,91
L ₄	157,91 ± 29,19*	151,50 ± 6,68*	126,19 ± 6,87*	147,98 ± 7,12*
L ₅	156,78 ± 29,66*	154,19 ± 6,58*	129,94 ± 6,51**	147,63 ± 6,78

Примітка. Відмінність показників між групами достовірно – *(p<0,05); **(p<0,01) за критерієм Левена–Брауна–Форсайта.

При оцінці серій КТ відзначалося зниження МЩКТ усіх поперекових хребців (L₁-L₅) у пацієнтів із В-стадією, в порівнянні з пацієнтами з А-стадією (табл. 3.8). При наявності В-симптоматики переважала остеопенія, середнє значення МЩКТ L₁-L₅ становило (138,88 ± 6,41) ОХ, в L₁ – (140,24 ± 6,24) ОХ, L₂ – (137,74 ± 6,35) ОХ, L₃ – (138,59 ± 6,55) ОХ, L₄ – (137,96 ± 6,64) ОХ, L₅ – (139,85 ± 6,26) ОХ. У пацієнтів без наявних В-симптомів середнє значення МЩКТ поперекових хребців (L₁-L₅) становило (151,28 ± 5,17) ОХ, що відповідало початковим змінам остеопенічних проявів у кістковій тканині, в L₁ – (153,42 ± 5,15) ОХ, L₂ – (149,75 ± 4,97) ОХ, L₃ – (147,53 ± 5,19) ОХ, L₄ – (151,92 ± 5,25) ОХ, L₅ – (153,78 ± 5,28) ОХ (p<0,05).

Таблиця 3.8 – Мінеральна щільність кісткової тканини поперекових хребців у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі за наявності та відсутності В-симптомів

Хребці поперекового відділу хребта	Щільність в одиницях Хаунсфілда	
	Наявність В-симптомів n=62	Відсутність В-симптомів n=53
L ₁	140,24 ± 6,24	153,42 ± 5,15*
L ₂	137,74 ± 6,35	149,75 ± 4,97
L ₃	138,59 ± 6,55	147,53 ± 5,19*
L ₄	137,96 ± 6,64	151,92 ± 5,25**
L ₅	139,85 ± 6,26	153,78 ± 5,28*

Примітка. Відмінність показників між групами достовірно – *(p<0,05); **(p<0,01) за критерієм Стьюдента.

Оцінюючи на ДЕ показники лабораторних маркерів (табл. 3.9) лімфопроліферативного процесу: β-2-мікроглобуліну, ЛДГ та показника кісткового ремоделювання – ЛФ, виявлено, що у пацієнтів із нормальним рівнем показника β-2-мікроглобуліну, середнє МЩКТ в L₁-L₅ становило (176,41 ± 10,10) ОХ, в L₁ – (175,28 ± 9,17) ОХ, L₂ – (178,49 ± 9,38) ОХ, L₃ – (175,92 ± 10,52) ОХ, L₄ – (175,23 ± 10,85) ОХ, L₅ – (177,11 ± 10,60) ОХ. Дані СФСКТ відповідали нормальним значенням щільності кісткової тканини. При підвищеному рівню β-2-мікроглобуліну, середнє значення МЩКТ в L₁-L₅ становило (138,67 ± 4,16) ОХ, в L₁ – (141,10 ± 4,24) ОХ, L₂ – (136,56 ± 4,02) ОХ, L₃ – (136,14 ± 4,13) ОХ, L₄ – (138,84 ± 4,27) ОХ, L₅ – (140,71 ± 4,13) ОХ, що відповідало остеопенії.

Середнє значення показника МЩКТ L₁-L₅ хребців у пацієнтів, які мали нормальний рівень ЛДГ становило (158,53 ± 7,32) ОХ, в L₁ – (160,80 ± 7,15) ОХ, L₂ – (158,08 ± 7,07) ОХ, L₃ – (156,28 ± 7,28) ОХ, L₄ – (158,90 ± 7,59) ОХ, L₅ – (158,57 ± 7,52) ОХ, що було характерним для нормального стану щільності кісткової тканини. Пацієнти які мали підвищений рівень ЛДГ на ДЕ,

середнє значення МЩКТ в L₁-L₅ становило (138,23 ± 4,55) ОХ, в L₁ – (138,70 ± 4,50) ОХ, L₂ – (135,30 ± 4,45) ОХ, L₃ – (135,13 ± 4,67) ОХ, L₄ – (136,87 ± 4,64) ОХ, L₅ – (140,15 ± 4,50) ОХ, що вказувало на остеопенічні зміни кісткової тканини.

Таблиця 3.9 – Мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі залежної від рівня лабораторних показників

Групи пацієнтів	Щільність в одиницях Хаунсфільда (ОХ)				
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅
Нормальний рівень β-2-мікроглобуліну (n=21)	175,28 ± 9,17*	178,49 ± 9,38*	175,92 ± 10,52	175,23 ± 10,85**	177,11 ± 10,60*
Підвищений рівень β-2-мікроглобуліну (n=94)	141,10 ± 4,24	136,56 ± 4,02	136,14 ± 4,13	138,84 ± 4,27	140,71 ± 4,13
Нормальний рівень лактатдегідрогенази (n=45)	160,80 ± 7,15**	158,08 ± 7,07	156,28 ± 7,28*	158,90 ± 7,59*	158,57 ± 7,52
Підвищений рівень лактатдегідрогенази (n=70)	138,70 ± 4,50	135,30 ± 4,45	135,13 ± 4,67	136,87 ± 4,64	140,15 ± 4,50
Нормальний рівень лужної фосфатази (n=84)	151,51 ± 4,68*	147,52 ± 4,68	146,96 ± 4,82	149,20 ± 4,94	150,79 ± 4,86*
Підвищений рівень лужної фосфатази (n=31)	136,07 ± 7,65	135,26 ± 7,50	133,79 ± 7,77	135,44 ± 7,84	138,06 ± 7,36

Примітка. Відмінність між групами з нормальним та підвищеним рівнем лабораторних показників достовірно – *(p<0,05); **(p<0,01) за критеріє Стьюдента.

У пацієнтів із нормальним рівнем ЛФ в сироватці крові, середнє значення МЩКТ поперекових хребців було в межах (149,19 ± 4,80) ОХ, в L₁ – (151,51 ± 4,68) ОХ, L₂ – (147,52 ± 4,68) ОХ, L₃ – (146,96 ± 4,82) ОХ, L₄ –

(149,20 ± 4,94) ОХ, L₅ – (150,79 ± 4,86) ОХ, що відповідало початковим проявам остеопенії. При підвищеному рівні ЛФ у пацієнтів середнє значення МЩКТ L₁-L₅ хребців становило (135,72 ± 7,62) ОХ, в L₁ – (136,07 ± 7,65) ОХ, L₂ – (135,26 ± 7,50) ОХ, L₃ – (133,79 ± 7,77) ОХ, L₄ – (135,44 ± 7,84) ОХ, L₅ – (138,06 ± 7,36) ОХ і вказувало на виражені остеопенічні зміни кісткової тканини.

З метою поглибленого аналізу закономірностей виникнення остеопоротичного порушення кісткової тканини та ризику виникнення переломів оцінено кореляційний зв'язок між середніми значеннями МЩКТ поперекових хребців (L₁-L₅) з показниками FRAX та QFracture (рис. 3.5).

Spearman Rank Order Correlations (n=115) Marked correlations are significant at p <,05000									
Variable	Вік	FRAX ООП	FRAX ПСК	Qfracture ООП	Qfracture ПСК	В-2-мікро глобулін	ЛДГ	ЛФ	МЩКТ (L1-L5) ДЕ
Вік	1,000000	0,428557	0,763260	0,873367	0,953087	0,491441	0,217332	0,061795	-0,800721
FRAX ООП	0,428557	1,000000	0,814251	0,708616	0,549298	0,215815	0,185402	0,321187	-0,486749
FRAX ПСК	0,763260	0,814251	1,000000	0,882970	0,850174	0,278547	0,240052	0,294690	-0,647522
Qfracture ООП	0,873367	0,708616	0,882970	1,000000	0,948921	0,290172	0,157766	0,167316	-0,737969
Qfracture ПСК	0,953087	0,549298	0,850174	0,948921	1,000000	0,284030	0,162473	0,148389	-0,754851
В-2-мікроглобулін	0,491441	0,215815	0,278547	0,290172	0,284030	1,000000	0,354506	0,226732	-0,429553
ЛДГ	0,217332	0,185402	0,240052	0,157766	0,162473	0,354506	1,000000	0,219615	-0,216263
ЛФ	0,061795	0,321187	0,294690	0,167316	0,148389	0,226732	0,219615	1,000000	-0,034708
МЩКТ (L1-L5) ДЕ	-0,800721	-0,486749	-0,647522	-0,737969	-0,754851	-0,429553	-0,216263	-0,034708	1,000000

Рисунок 3.5 – Результат отримання коефіцієнтів кореляції рангу Спірмена у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі

Аналіз проведених зв'язків виявив достовірний (p<0,05) негативний кореляційний зв'язок МЩКТ (L₁-L₅) з усіма параметрами прогнозу ризиків виникнення переломів: FRAX ООП, (r=-0,49, p=0,002) FRAX ПСК (r=-0,65, p=0,006) та QFracture ООП (r=-0,74, p=0,018) і QFracture ПСК (r=-0,75, p=0,003). Виявлено кореляційну залежність МЩКТ з віком (r=-0,80, p=0,005).

З даними показниками лабораторних досліджень виявлено достовірний негативний зв'язок середньої сили між рівнем β -2-мікроглобуліну та МЦКТ ($r=-0,43$, $p=0,002$), рівнем ЛДГ ($r=-0,22$, $p=0,048$). Між іншими параметрами достовірної кореляційної залежності не підтверджено.

При визначенні морфометричних показників висоти тіл поперекових хребців (L_1 - L_5) у пацієнтів з ДВВКЛ, за допомогою сагітальних зрізів КТ на ДЕ середні значення передньої висоти (ПВ) тіл хребців (L_1 - L_5) становили ($27,72 \pm 0,11$) мм, середньої висоти (СВ) – ($26,24 \pm 0,15$) мм та задньої висоти (ЗВ) – ($27,93 \pm 0,11$) мм (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Результати морфометричних показників висоти тіл поперекових хребців на діагностичному етапі у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою ($n=115$)

Хребці	Висота тіл хребців у мм		
	Передня	Середня	Задня
L_1	$25,88 \pm 0,12$	$25,12 \pm 0,14$	$26,55 \pm 0,12$
L_2	$26,56 \pm 0,09$	$25,78 \pm 0,11$	$27,34 \pm 0,10$
L_3	$27,86 \pm 0,11$	$26,04 \pm 0,16$	$27,88 \pm 0,08$
L_4	$28,88 \pm 0,11$	$27,01 \pm 0,12$	$28,65 \pm 0,11$
L_5	$29,40 \pm 0,11$	$27,24 \pm 0,10$	$29,24 \pm 0,09$
Середнє	$27,72 \pm 0,11$	$26,24 \pm 0,15$	$27,93 \pm 0,11$

Аналізуючи значення висоти тіл хребців (L_1 - L_5) та значення МЦКТ на ДЕ встановлено, що у пацієнтів з нормальним значенням МЦКТ середнє значення ПВ було ($28,28 \pm 0,15$) мм, СВ – ($26,92 \pm 0,19$) мм, ЗВ – ($28,41 \pm 0,15$) мм. В групі пацієнтів, у яких значення МЦКТ відповідало остеопенії, ПВ становила ($27,85 \pm 0,14$) мм, СВ – ($26,63 \pm 0,17$) мм, ЗВ – ($28,07 \pm 0,14$) мм. Змін у формі або розмірах тіл хребців у пацієнтів не спостерігалось. Відмінності у висоті передніх і задніх поверхностей тіл хребців були, але вони не перевищували 1мм.

У пацієнтів із ОП середнє значення ПВ було $(26,75 \pm 0,26)$ мм, СВ – $(24,05 \pm 0,30)$ мм, ЗВ – $(27,02 \pm 0,26)$ мм, відмічалось зменшення СВ тіл поперекових хребців більше 2 мм.

При визначенні морфометричних показників на ДЕ було виявлено деформації тіл хребців у 26 (22,61 %) пацієнтів. Згідно класифікації Genant помірний ступінь деформації (1 ступінь) спостерігався у 14 (12,17 %) пацієнтів, з них 6 чоловіків та 8 жінок (рис. 3.6).



Рисунок 3.6 – Сабітальне зображення КТ. Морфометрія тіл хребців у пацієнта з дифузною В-великоклітинною лімфомою виявляє деформацію тіла хребця L₁ за рахунок зниження передньої висоти, що відповідає помірному ступеню

Середній ступінь деформації тіла хребця визначався у 8 (6,96 %) пацієнтів, з них 2 чоловіків та 6 жінок (рис. 3.7). Деформації 3 ступеня було виявлено у 4 (3,48 %) пацієнтів жіночої статі (рис. 3.8). Найчастіше деформація відбувалася на рівні L₁ (41,73 %) та L₂ (34,34 %), значно рідше в L₃ (11,56 %) та L₄ (9,76 %) та дуже рідко в L₅ (2,61 %).



Рисунок 3.7 – Сагітальне зображення КТ. Морфометрія тіл хребців у пацієнта з дифузною В-великоклітинною лімфомою виявляє деформацію тіла хребця L₂ за рахунок зниження передньої висоти середнього ступеня



Рисунок 3.8 – Сагітальне зображення КТ. Морфометрія тіл хребців у пацієнта з дифузною В-великоклітинною лімфомою виявляє деформацію тіла хребця L₂ за рахунок зниження середньої та задньої висоти, що відповідає вираженому ступеню

Відповідно до результатів оцінки СФСКТ на ДЕ в обстежених пацієнтів з ДВВКЛ, нормальне значення щільності кісткової тканини були виявлено у 30 (26,09 %) пацієнтів, остеопенію у 60 (52,17 %) та ОП у 25 (21,74 %) пацієнтів (рис. 3.9).



Рисунок 3.9 – Порівняльна оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі

При гендерному порівнянні (рис. 3.9) остеопенічні зміни кісткової тканини виявлено у 26 (44,83 %) жінок, ОП у 20 (34,48 %), нормальні значення кісткової тканини у 12 (20,69 %) жінок. Серед обстежених чоловіків остеопенія була виявлена у 34 (59,65 %), ОП у 5 (8,77 %), нормальні показники у 18 (31,58 %) пацієнтів.

При порівнянні змін кісткової тканини підтверджено, що ОП частіше діагностувався у жінок віком старше 55 років, а остеопенія у жінок від 45 до 55 років. У чоловіків старше 50 років СФСКТ на ДЕ відповідав остеопенії. У жінок до 45 років та у чоловіків до 50 років порогові значення СФСКТ відповідали нормальним показникам щільності кісткової тканини.

Беручи до уваги наявність або відсутність у пацієнта В-симптомів виявлено, що в обох групах СФСКТ відповідав проявам остеопенії, нижчі показники МЦКТ були у пацієнтів з В-симптомами.

Оцінюючи МЦКТ та значення маркерів лімфопроліферативного процесу: β -2-мікроглобуліну, ЛДГ та показника кісткової резорбції – ЛФ, виявлено: що у пацієнтів із нормальним рівнем β -2-мікроглобуліну СФСКТ був у межах норми, у разі підвищеного рівня β -2-мікроглобуліну значення МЦКТ відповідало остеопенії. При нормальному рівню ЛДГ МЦКТ була на межі граничних значень нормальних значень та початковим значенням остеопенії, при підвищеному рівні ЛДГ зміни СФСКТ відповідали остеопенії. Значення МЦКТ у пацієнтів, як із підвищеним та і з нормальним рівнем ЛФ, вказували на наявність остеопенії, нижчі значення були у пацієнтів із підвищеним рівнем даного показника.

При визначенні морфометричних показників на ДЕ було виявлено деформації тіл хребців у 26 (22,61 %) пацієнтів. Найчастіше спостерігався помірний ступінь деформації у 12,17 % пацієнтів, середній ступінь деформації тіла хребця визначався у 6,96 % пацієнтів та виражений ступінь деформації у 3,48 % пацієнтів.

При вивченні кореляційних зв'язків у пацієнтів з ДВБКЛ виявлено достовірний негативний взаємозв'язок МЦКТ з віком та усіма параметрами прогнозу ризиків виникнення переломів за FRAХ та QFracture. З даними показниками лабораторних досліджень виявлено достовірний негативний зв'язок МЦКТ з рівнем β -2-мікроглобуліну та рівнем ЛДГ.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [178, 181–185].

РОЗДІЛ 4

ЗМІНИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТІВ НА ДИФУЗНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ТА ТРИВАЛОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ

4.1 Порівняльна оцінка ризику розвитку остеопоротичних переломів та структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів на дифузну В-великоклітинну лімфому залежно від протоколу хіміотерапії

Усі 115 пацієнтів з ДВВКЛ обстежувались згідно зі стандартами та локальними протоколами [154, 155]. Після встановлення клінічного діагнозу ДВВКЛ відповідно до даних гістологічного висновку по матеріалах морфологічного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та імуногістохімічного дослідження згідно національних критеріїв [154] та критеріїв NCCN, варіанту захворювання при його наявності (морфологічний або цитологічний варіант), розповсюдження процесу – стадія (відповідно до рекомендацій Ann Arbor), з урахуванням наявності або відсутності В-симптомів, групи ризику та/або прогностичної групи з урахуванням прогностичного індексу (МПІ – ІРІ-NCCN), наявності супутніх захворювань та ускладнень проводили вибір тактики та стратегії лікування.

Лікування відбувалося за двома протоколами I лінії: 1) СНОР (циклофосфамід 750 мг/м² в/в 1 день; доксорубіцин 50 мг/м² в/в 1 день; вінкрисин 1,4 мг/м² в/в 1 день; преднізолон 60 мг/м²); 2) R-СНОР (ритуксимаб 375 мг/м² в/в 1 день; циклофосфамід 750 мг/м² в/в 1 день; доксорубіцин 50 мг/м² в/в 1 день; вінкрисин 1,4 мг/м² в/в 1 день; преднізолон 100 мг per os 1–5 дні). За протоколом СНОР лікувалось 79 (68,7 %) пацієнтів, за протоколом R-СНОР – 36 (31,3 %). Пацієнти із ДВВКЛ у першій лінії терапії отримували від 4 до 8 курсів ПХТ.

Після проведених програм хіміотерапії у пацієнтів з ДВБКЛ повторно оцінювали прогноз ризику остеопоротичних переломів за FRAX. Ризик ООП загальної групи становив $(8,37 \pm 0,54) \%$, у жінок – $(11,25 \pm 0,85) \%$ та у чоловіків – $(5,86 \pm 0,35) \%$; ризик ПСК у загальній групі – $(3,12 \pm 0,39) \%$, у жінок – $(4,77 \pm 0,68) \%$ та у чоловіків – $(1,67 \pm 0,25) \%$, $p < 0,05$ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Порівняльна оцінка показників ризиків остеопоротичних переломів за опитувальниками FRAX, QFracture у хворих з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії

Групи пацієнтів	Показники ризиків переломів			
	Опитувальник FRAX		Опитувальник QFracture	
	Основний остеопоротичний ризик	Ризик перелому стегнової кістки	Основний остеопоротичний ризик	Ризик перелому стегнової кістки
Загальна група на ДЕ (n=115)	$3,88 \pm 0,26^*$	$1,55 \pm 0,18^*$	$4,80 \pm 0,59^*$	$2,17 \pm 0,38^*$
Загальна група ПЗХ (n=115)	$8,37 \pm 0,54\%$	$3,12 \pm 0,39$	$9,53 \pm 0,88$	$4,80 \pm 0,58$
Чоловіки на ДЕ (n=57)	$2,77 \pm 0,15^*$	$0,63 \pm 0,12^*$	$2,78 \pm 0,38^*$	$1,25 \pm 0,27^*$
Чоловіки ПЗХ (n=57)	$5,86 \pm 0,35$	$1,67 \pm 0,25$	$6,65 \pm 0,77$	$3,41 \pm 0,49$
Жінки на ДЕ (n=58)	$5,15 \pm 0,43^*$	$1,74 \pm 0,34^*$	$7,11 \pm 1,06^*$	$3,23 \pm 0,72^*$
Жінки ПЗХ (n=58)	$11,25 \pm 0,85$	$4,77 \pm 0,68$	$12,82 \pm 1,49$	$6,38 \pm 1,05$

Примітка. * – достовірність ($0,001 < p < 0,05$) різниці між групами хворих на діагностичному етапі (ДЕ) та після завершення хіміотерапії (ПЗХ) за критерієм Стьюдента.

За опитувальником QFracture після хіміотерапії середнє значення ризику ООП у загальній групі пацієнтів становило $(9,53 \pm 0,88) \%$, у жінок – $(12,82 \pm 1,49) \%$, у чоловіків – $(6,65 \pm 0,77) \%$; показник ризику ПСК у загальній

групі становив $(4,80 \pm 0,58)$ %, у жінок – $(6,38 \pm 1,05)$ %, в чоловіків – $(3,41 \pm 0,49)$ %, $p < 0,05$.

При порівнянні даних опитувальників FRAХ та QFracture ПЗХ порівняно з ДЕ у обстежених пацієнтів на ДВБКЛ (рис. 4.1), визначалося збільшення ризику ООП на 115,72 % за FRAХ та на 98,54 % за QFracture, ризик ПСК збільшився на 101,2 9% за FRAХ та на 121,20 % за QFracture, $p < 0,05$.

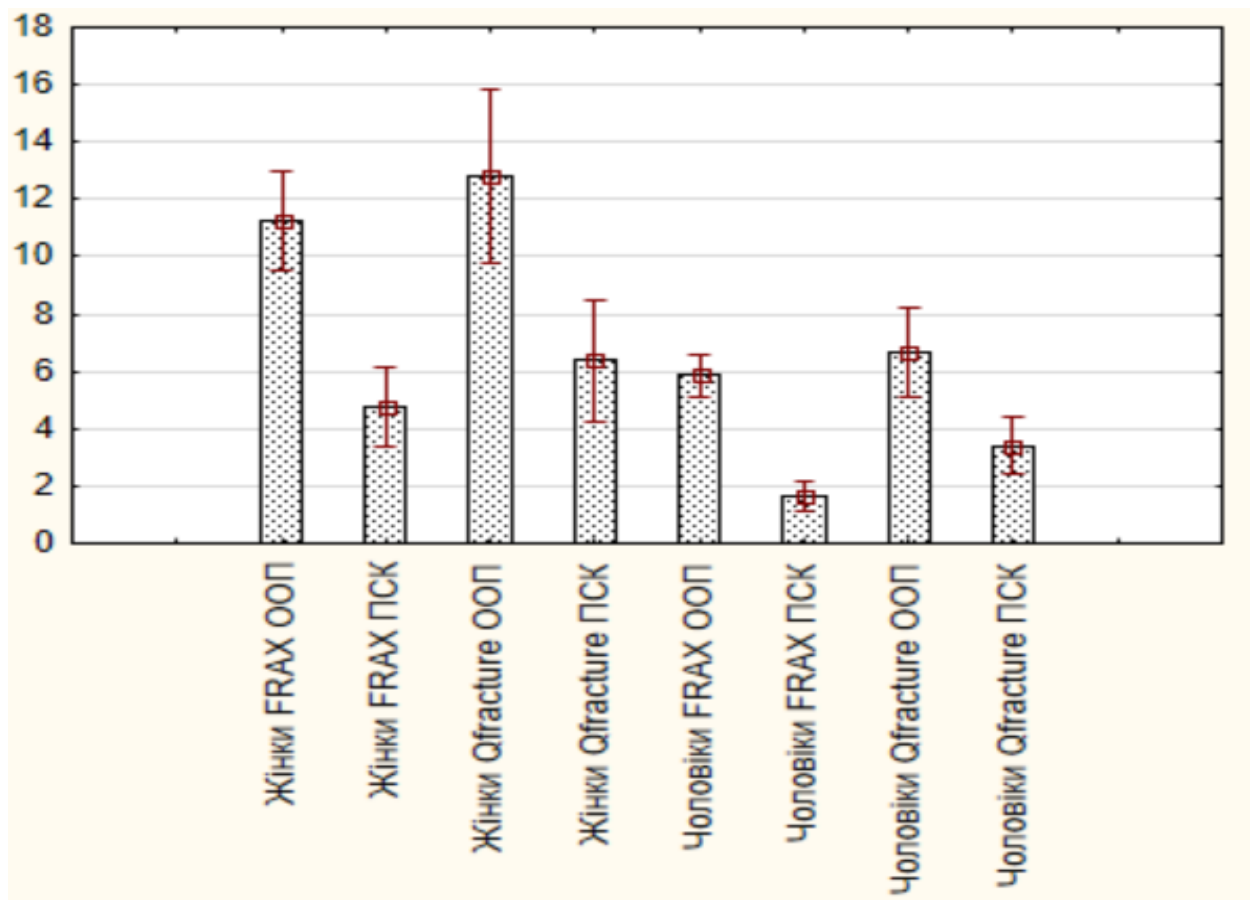


Рисунок 4.1 – Розподіл хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому за ризиком остеопоротичного перелому за допомогою опитувальників FRAХ та QFracture після завершення хіміотерапії

У групі жінок за алгоритмом FRAХ показники ризику ООП були збільшені на 118,45 % та ризику ПСК на 174,14 %, за алгоритмом QFracture показники ризику ООП були збільшені на 80,31 % та ризику ПСК на 97,52 %. У чоловіків за алгоритмом FRAХ показники ризику ООП були збільшені на 111,55 % і

ризик ПСК на 165,08 %, за алгоритмом QFracture показники ризику ООП були збільшені на 139,21 % та ризику ПСК на 172,80 %. Отримані дані вказують, що жінки з ДВВКЛ мали більший прогностичний ризик ПСК в порівнянні з даними ризику ООП.

Відповідно ПЗХ серед обстежених нами пацієнтів низький ризик ООП спостерігався у 44 (38,26 %) пацієнтів, з них 32 (56,14 %) чоловіків та 12 (20,69 %) жінок. Середній ризик ООП було виявлено у 43 (37,39 %) пацієнтів, з них 19 (33,33 %) чоловіків та 24 (41,38 %) жінок. Високий ризик ООП визначався у 28 (24,35 %) пацієнтів, більшість яких склали жінки – 37,93 % (n=22) та лише 10,53 % (n=6) чоловіки.

Низький ризик ПСК було виявлено у 43 (37,39 %) пацієнтів, з них 35 (61,40 %) чоловіків та 8 (13,79 %) жінок. Середній ризик ПСК було виявлено у 19 (33,33 %) пацієнтів, з них 17 (29,83 %) чоловіків та 28 (48,28 %) жінок. Високий ризик ПСК визначався у 27 (23,48 %) пацієнтів, переважна більшість яких склали 22 (37,93 %) жінки та 5 (8,77 %) чоловіків.

Індивідуально для кожного пацієнта, після проведених режимів хіміотерапії проводилась порівняльна оцінка СФСКТ поперекових хребців (L₁-L₅) у пацієнтів з ДВВКЛ за допомогою зрізів пошарової КТ. Порівняльний аналіз отриманих результатів проводили по групах залежно від статі та типу хіміотерапії.

При аналізі зрізів КТ у всіх пацієнтів з ДВВКЛ після проведення протоколів хіміотерапії спостерігалось зниження МЦКТ в поперекових хребцях порівняно з даними ДЕ: L₁ на 23,12 %, L₂ – 23,04 %, L₃ – 23,46 %, L₄ – 24,55 %, L₅ – 22,77 %. (табл. 4.2). Після завершення лікування середня МЦКТ в загальній групі становила (111,52 ± 4,48) ОХ, що відповідало граничним значенням між остеопенією та ОП.

У чоловіків ПЗХ визначалося зниження МЦКТ в поперекових хребцях у порівнянні з даними ДЕ: L₁ на 19,68 %, L₂ – 19,70 %, L₃ – 19,67 %, L₄ – 20,86 %, L₅ – 20,86 %.

L_5 – 18,92 %. ПЗХ середнє значення МЩКТ на рівні (L_1 - L_5) становило ($126,11 \pm 5,67$) ОХ та відповідало вираженим остеопенічним змінам.

Таблиця 4.2 – Мінеральна щільність кісткової тканини поперекових хребців у жінок та чоловіків з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії

Групи пацієнтів	Щільність в одиницях Хаунсфільда					К-сть
	L_1	L_2	L_3	L_4	L_5	
Всі пацієнти ДЕ (ОХ)	147,34 $\pm 4,03$	144,22 $\pm 3,99$	143,41 $\pm 4,12$	145,49 $\pm 4,20$	147,36 $\pm 4,09$	n=115
Всі пацієнти ПЗХ (ОХ)	113,27 $\pm 4,46$	110,99 $\pm 4,42$	109,76 $\pm 4,38$	109,78 $\pm 4,59$	113,81 $\pm 4,57$	
Δ ОХ (%)	-23,12 $\pm 1,63^*$	-23,04 $\pm 1,34^*$	-23,46 $\pm 1,45$	-24,55 $\pm 1,32^*$	-22,77 $\pm 1,54^*$	
Чоловіки ДЕ (ОХ)	158,59 $\pm 5,48$	156,54 $\pm 5,31$	155,14 $\pm 5,67$	157,45 $\pm 5,82$	158,18 $\pm 5,43$	n=57
Чоловіки ПЗХ (ОХ)	127,39 $\pm 5,66$	125,70 $\pm 5,71$	124,63 $\pm 5,55$	124,60 $\pm 5,88$	128,25 $\pm 5,53$	
Δ ОХ (%)	-19,68 $\pm 1,89^*$	-19,70 $\pm 1,77^*$	-19,67 $\pm 1,61$	-20,86 $\pm 1,88^*$	-18,92 $\pm 1,83^*$	
Жінки ДЕ (ОХ)	136,29 $\pm 5,57$	132,11 $\pm 5,54$	131,87 $\pm 5,62$	133,73 $\pm 5,70$	136,72 $\pm 5,81$	n=58
Жінки ПЗХ (ОХ)	99,40 $\pm 6,41$	96,54 $\pm 6,22$	95,15 $\pm 6,22$	95,20 $\pm 6,53$	99,62 $\pm 6,79$	
Δ ОХ (%)	-27,07 $\pm 1,82^*$	-26,92 $\pm 1,88^*$	-27,85 $\pm 1,76$	-28,81 $\pm 1,85^*$	-27,14 $\pm 1,81^*$	
Примітка. * – достовірність ($0,001 < p < 0,05$) різниці між групами хворих на діагностичному етапі (ДЕ) та після завершення хіміотерапії (ПЗХ) за критерієм Стюдента.						

У групі жінок спостерігали зниження МЩКТ в поперекових хребцях порівняно з даними ДЕ: L₁ на 27,07 %, L₂ – 26,92%, L₃ – 27,85 %, L₄ – 28,81 %, L₅ – 27,14 %. ПЗХ середнє значення МЩКТ усіх поперекових хребців (L₁-L₅) становило $97,18 \pm 6,44$, що відповідало ОП.

Відповідно до порівняльної оцінки СФСКТ в обстежених пацієнтів з ДВВКЛ, нормальні показники щільності кісткової тканини на ДЕ виявлено у 30 (26,09 %) пацієнтів, остеопенію – у 60 (52,17 %), ОП – у 25 (21,74 %) пацієнтів. Після проведеного лікування в загальній групі хворих з ДВВКЛ спостерігалася тенденція до зниження СФСКТ, нормальні показники щільності кісткової тканини виявлено у 19 (16,52 %) пацієнтів, остеопенію – у 34 (29,57 %), ОП – у 62 (53,91 %) пацієнтів (рис. 4.2).

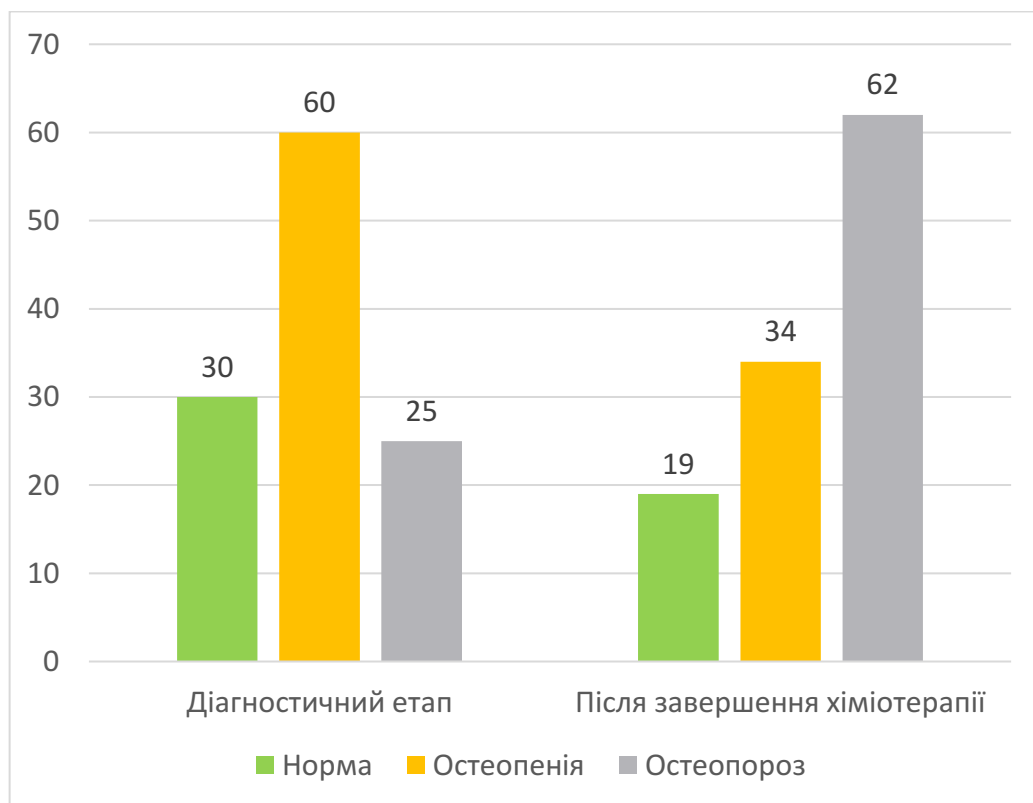


Рисунок 4.2 – Порівняльна оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою

При вивченні гендерних відмінностей СФСКТ, встановлено, що ПЗХ статистично значущі відмінності МЩКТ спостерігалися у всіх жінок на досліджуваних ділянках (L₁-L₅). Серед жінок хворих на ДВБКЛ (n=58), зниження МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта спостерігалось у 79,31 % на ДЕ, ПЗХ знижені показники були виявлені у 87,93 % жінок. На ДЕ остеопенічні зміни кісткової тканини виявлено у 26 (44,83 %) жінок, ОП у 20 (34,48 %), нормальні показники кісткової тканини лише у 12 (20,69 %) жінок. Після проведених протоколів лікування 43 (74,14 %) жінки мали зміни кісткової тканини, що відповідали ОП. Остеопенічні зміни прослідковувалися у 8 (13,79 %) жінок, нормальні показники кісткової тканини були в 7 (12,07 %) жінок (рис. 4.3).

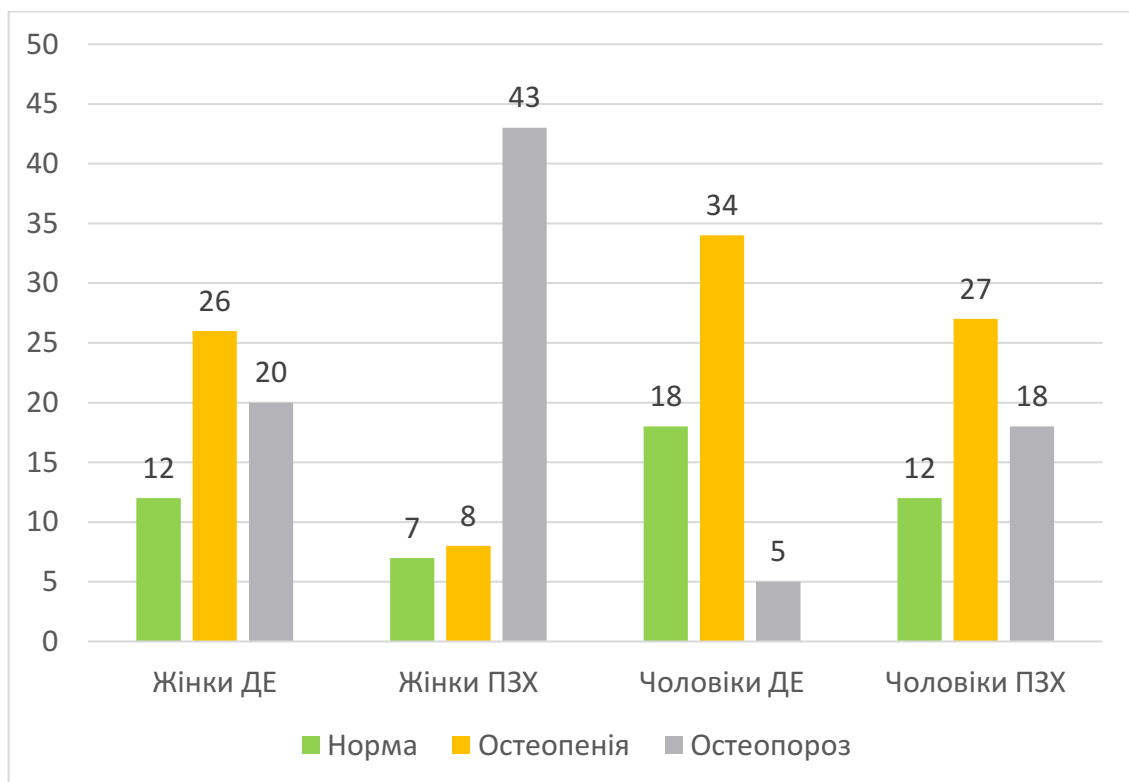


Рисунок 4.3 – Гендерна порівняльна оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекових хребців у хворих з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі та після хіміотерапії

Серед обстежених чоловіків ($n=57$) на ДЕ остеопенія спостерігалася у 34 (59,65 %), ОП у 5 (8,77 %), нормальні показники у 18 (31,58 %) пацієнтів. Після проведеного протоколу лікування у чоловіків частка остеопенії складала майже половину обстежених – 27 (47,37 %) пацієнтів та була більшою від частки ОП, що виявлялася у 18 (31,58 %) чоловіків. Нормальні показники МЩКТ після завершення ПХТ спостерігалися у 12 (21,05 %) чоловіків (рис. 4.3).

При гендерній порівняльній оцінці МЩКТ на рівні усіх поперекових хребців (L_1-L_5) у жінок спостерігалось зниження в середньому на 27,56 %, у чоловіків на 19,77 % порівняно з даними на ДЕ та ПЗХ.

На етапі ПЗХ при оцінці серій КТ відзначалося достовірне зниження МЩКТ усіх поперекових хребців (L_1-L_5) у пацієнтів із наявністю В-симптомів порівняно з пацієнтами у яких вони були відсутні (табл. 4.3). За наявності клінічної В-симптоматики після проведеного лікування середнє значення МЩКТ становило: L_1 – 105,76 ОХ, L_2 – 104,06 ОХ, L_3 – 103,74 ОХ, L_4 – 102,06 ОХ та L_5 – 105,45 ОХ. У всіх обстежених пацієнтів після ПХТ спостерігалось зниження МЩКТ у поперекових хребцях (L_1-L_5) в порівнянні з даними на ДЕ: L_1 на 24,58 %, L_2 – 24,45 %, L_3 – 25,15 %, L_4 – 26,03 %, L_5 – 24,60 %. У пацієнтів з А-стадією середнє значення МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_5) після завершення хіміотерапії становило: L_1 – 119,69 ОХ, L_2 – 116,92 ОХ, L_3 – 114,91 ОХ, L_4 – 116,38 ОХ та L_5 – 120,95 ОХ. Зниження МЩКТ у поперекових хребцях ПЗХ порівняно з даними на ДЕ становило: L_1 на 21,98 %, L_2 – 21,92 %, L_3 – 22,11 %, L_4 – 23,40 %, L_5 – 21,35 %. Згідно з нашими даними у безсимптомних пацієнтів середні показники МЩКТ після ПХТ ($(117,77 \pm 5,47)$ ОХ) відповідали граничним показникам між остеопенією та ОП, у пацієнтів які мали наявні В-симптоми середні значення значення МЩКТ ($(104,21 \pm 7,13)$ ОХ) були характерними для ОП.

Таблиця 4.3 – Порівняльна оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекових хребців у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії в залежності від наявності клінічної симптоматики та підвищених лабораторних показників

Групи пацієнтів	Зміна МЩКТ поперекових хребців					К- сть
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	
Наявні В-симптоми, ДЕ	140,24 ± 6,24	137,74 ± 6,35	138,59 ± 6,55	137,96 ± 6,64	139,85 ± 6,26	n=62
ПЗХ (ОХ)	105,76 ± 6,96*	104,06 ± 6,94	103,74 ± 6,99*	102,06 ± 7,31	105,45 ± 7,08*	
Δ ОХ (%)	-24,58 ± 1,53*	-24,45 ± 1,58	-25,15 ± 1,48*	-26,03 ± 1,08	-24,06 ± 1,01	
Відсутні В-симптоми, ДЕ	153,42 ± 5,15	149,75 ± 4,97	147,53 ± 5,19	151,92 ± 5,25	153,78 ± 5,28	n=53
ПЗХ (ОХ)	119,69 ± 5,68*	116,92 ± 6,61*	114,91 ± 5,47	116,38 ± 5,71*	120,95 ± 5,83*	
Δ ОХ (%)	-21,98 ± 1,89*	-21,92 ± 1,23*	-22,11 ± 1,10	-23,40 ± 1,30*	-21,36 ± 1,38*	
Підвищений рівень β-2-мікроглобуліну, ДЕ	141,10 ± 4,24	136,56 ± 4,02	136,14 ± 4,13	138,84 ± 4,27	140,71 ± 4,13	n=94
ПЗХ (ОХ)	105,41 ± 4,24*	102,76 ± 4,52*	101,31 ± 4,39	101,36 ± 4,56*	105,50 ± 4,60	
Δ ОХ (%)	-25,29 ± 1,89*	-24,75 ± 1,95*	-25,59 ± 1,47	-27,00 ± 1,73	-25,02 ± 1,60	
Підвищений рівень лактатдегідрогенази, ДЕ	138,70 ± 4,50	135,30 ± 4,45	135,13 ± 4,67	136,87 ± 4,64	140,15 ± 4,50	n=70
ПЗХ (ОХ)	102,43 ± 4,86*	99,44 ± 4,88*	99,77 ± 4,83*	99,40 ± 4,97*	104,43 ± 4,97*	
Δ ОХ (%)	-26,14 ± 1,51*	-26,50 ± 1,66*	-26,17 ± 1,64	-27,38 ± 1,45*	-25,49 ± 1,17*	

Примітка. * – достовірність (0,001 < p < 0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Стьюдента.

При порівнянні МЩКТ у пацієнтів в залежності від підвищеного рівня лабораторних показників маркерів лімфопроліферативного процесу на ДЕ, порівняно з МЩКТ після проведених протоколів хіміотерапії, спостерігалось зниження показників МЩКТ у разі підвищеного рівня ЛДГ в поперекових хребцях L₂ на 26,50 % та в L₄ на 27,38 % після проведених курсів хіміотерапії (табл. 4.4). У пацієнтів з підвищеним на ДЕ рівнем β-2-мікроглобуліну зниження МЩКТ після проведених курсів лікування найбільше відбувалось в L₃ на 25,59 % та у L₄ на 27,00 %.

Таблиця 4.4 – Порівняльна оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекових хребців у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі та після хіміотерапії залежно від типу хіміотерапії

Групи пацієнтів за протоколом лікування	Зміна МЩКТ поперекових хребців					К-сть
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	
СНОР (загальна група) ДЕ (ОХ)	141,89 ±	138,49 ±	137,72 ±	140,13 ±	141,50 ±	n=79
	5,18*	5,02*	5,19*	5,27*	5,00*	
ПЗХ (загальна група) (ОХ)	107,58 ±	105,65 ±	104,02 ±	104,28 ±	106,85 ±	
	5,76	5,60	5,52	5,82	5,70	
Δ ОХ (%)	-24,18	-23,71	-24,47	-25,58	-24,49 ±	
	± 1,43*	± 1,73	± 1,01	± 1,22	1,36	
R-СНОР (загальна група) ДЕ (ОХ)	159,33 ±	156,77 ±	155,88 ±	157,25 ±	160,20 ±	n=36
	5,60*	6,00*	6,18*	6,49*	6,69*	
ПЗХ (ОХ)	125,77 ±	122,71 ±	122,37 ±	121,83 ±	129,06 ±	
	6,19	6,66	6,62	6,92	6,97	
Δ ОХ (%)	-21,06	-21,73	-21,50	-22,52	-19,44	
	± 2,01	± 2,14	± 1,93	± 2,14	± 1,37	

Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Стьюдента.

При порівняльній оцінці МЩКТ залежно від типу лікування, ми відмітили, що у пацієнтів які отримували хіміотерапію за протоколом СНОР визначалося достовірне зниження середніх значень МЩКТ в порівнянні з групою які отримували лікування за схемою R-СНОР (табл. 4.4).

Під час проведення статистичного аналізу спостерігався факт неоднакової зміни МЩКТ у різних поперекових хребцях. Після лікування за протоколом СНОР в загальній групі пацієнтів відзначалося суттєве зниження МЩКТ на 25,58 % в хребці L₄, від (140,13 ± 5,27) ОХ на ДЕ до (104,28 ± 5,82) ОХ після лікування (p<0,05). Зниження відбулося від рівня остеопенії до показників, що відповідало значенням ОП (рис. 4.4).

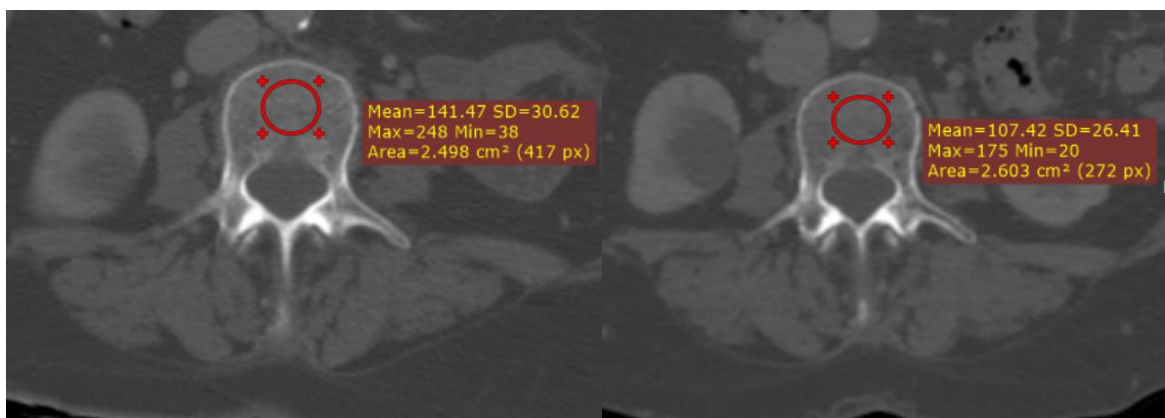


Рисунок 4.4 – Аксіальні зображення КТ. Пацієнтка 40 років з дифузною В-великоклітинною лімфомою. Вимірювання МЩКТ в ОХ на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапевтичного лікування за протоколом СНОР.

Вимірювання проведене на рівні L₄

За протоколом лікуванням R-СНОР найнижчі значення МЩКТ теж відзначалися на рівні L₄ від (157,25 ± 6,49) ОХ до (121,83 ± 6,92) ОХ, зниження становило 22,52 %, проте значення відповідали остеопенічним змінам (рис. 4.5).

При вивченні кореляційного аналізу встановлено достовірний позитивний зв'язок типу лікування (СНОР/R-СНОР) з МЩКТ поперекового відділу хребта за критерієм Пірсона (L₁ r=0,40; L₂ r=0,44; L₃ r=0,47; L₄ r=0,41; L₅ r=0,44, p<0,05).

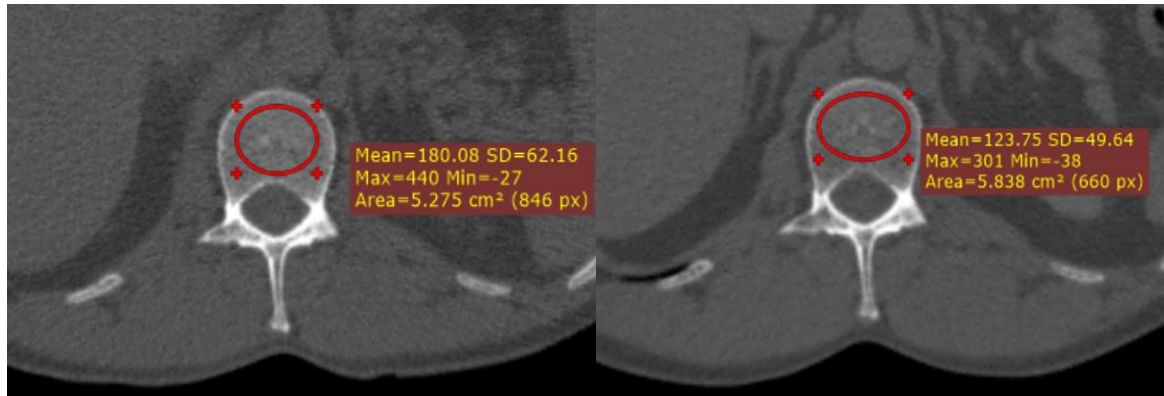


Рисунок 4.5 – Аксіальні зображення КТ. Пацієнтка 40 років з дифузною В-великоклітинною лімфомою. Вимірювання МЦКТ в ОХ на діагностичному етапі та після завершення хімотерапевтичного лікування за протоколом R-СНОР. Вимірювання проведене на рівні L₄

У жінок найбільшу різницю 32,25 % у показниках МЦКТ виявлено під впливом хімотерапії за протоколом СНОР на рівні L₃. Зниження відбулося від рівня вираженої остеопенії ((118,73 ± 6,84) ОХ) на етапі діагностики до рівня ОП ((81,63 ± 8,05) ОХ) після завершення лікування, $p < 0,05$ (табл. 4.5).

За протоколом лікуванням R-СНОР зниження показників відбувалось в середньому від (152,07 ± 8,54) ОХ до (116,18 ± 8,55) ОХ, що відповідали остеопенічним змінам. Найнижчі показники МЦКТ у жінок відзначалися на рівні L₄ від (150,71 ± 8,22) ОХ на ДЕ до (113,72 ± 8,95) ОХ, зниження становило 24,54 %.

У групі жінок під впливом хімотерапії за протоколом СНОР зниження показників МЦКТ відбулося на 31,04 %, при лікуванні за протоколом R-СНОР зниження відбулось на 23,6 %.

У чоловічої статі після завершення хімотерапії за протоколом СНОР зниження відбулося в середньому від (153,88 ± 6,35) ОХ на ДЕ до (122,23 ± 6,68) ОХ після завершення лікування ($p < 0,05$), що було характерним для остеопенії та становило 20,57 %. За протоколом лікуванням R-СНОР у чоловіків зниження становило 17,01 %, від (169,57 ± 8,98) ОХ на ДЕ до (140,72 ± 9,08) ОХ ПХТ.

Таблиця 4.5 – Гендерні порівняльні зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекових хребців у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі та після хіміотерапії в залежності від типу хіміотерапії

Групи пацієнтів за протоколом лікування	Зміна МЦКТ поперекових хребців					К- сть
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	
СНОР (чоловіки), ДЕ (ОХ)	155,54 ± 5,54*	153,74 ± 6,26*	152,07 ± 6,82*	154,02 ± 6,85*	154,02 ± 6,27*	n=45
ПЗХ (ОХ)	123,56 ± 6,71	122,12 ± 6,73	120,94 ± 6,55	121,02 ± 6,98	123,49 ± 6,43	
Δ ОХ (%)	-20,56 ± 2,60	-20,57 ± 2,11	-20,47 ± 2,06	-21,43 ± 2,44	-19,82 ± 2,68	
СНОР (жінки), ДЕ (ОХ)	123,81 ± 7,40*	118,31 ± 6,88*	118,73 ± 6,84*	121,74 ± 7,20	124,93 ± 7,30*	n=34
ПЗХ (ОХ)	86,42 ± 8,88	83,86 ± 8,20	81,63 ± 8,05	82,13 ± 8,59	84,84 ± 8,93	
Δ ОХ (%)	-30,20 ± 2,38	-29,12 ± 1,90	-32,25 ± 1,90	-31,54 ± 1,58	-32,09 ± 1,50	
Р-СНОР (чоловіки), ДЕ (ОХ)	170,03 ± 8,35*	167,02 ± 8,98*	166,68 ± 7,95*	170,33 ± 9,77*	173,77 ± 9,84*	n=12
ПЗХ (ОХ)	141,74 ± 8,71	139,14 ± 9,42	138,47 ± 8,93	138,06 ± 9,26	146,09 ± 9,06	
Δ ОХ (%)	-16,64 ± 2,43	-16,60 ± 11,06	-16,92 ± 2,65	-18,95 ± 2,31	-15,93 ± 2,75	
Р-СНОР (жінки), ДЕ (ОХ)	153,98 ± 7,15*	151,65 ± 7,72*	150,59 ± 8,26*	150,71 ± 8,22*	153,42 ± 8,54	n=24
ПЗХ (ОХ)	117,79 ± 7,81	114,50 ± 8,44	114,32 ± 8,51	113,72 ± 8,95	120,55 ± 9,04	
Δ ОХ (%)	-23,50 ± 2,94	-24,50 ± 2,76	-24,04 ± 2,19	-24,54 ± 2,96	-21,43 ± 2,89	

Примітка: * – достовірність (0,001 < p < 0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Стьюдента

При визначенні морфометричних показників висоти тіл поперекових хребців (L₁- L₅) ПЗХ за допомогою сагітальних зрізів КТ, середні значення передньої висоти (ПВ) тіл хребців (L₁- L₅) становили (26,79 ± 0,20) мм, середньої висоти (СВ) – (24,31 ± 0,30) мм та задньої висоти (ЗВ) – (27,64 ± 0,13) мм у загальній групі пацієнтів (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Динаміка змін КТ-морфометрії висоти тіл поперекових хребців на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою (n=115)

Хребці	Висота тіл хребців у мм					
	Передня ДЕ	Передня ПЗХ	Середня ДЕ	Середня ПЗХ	Задня ДЕ	Задня ПЗХ
L ₁	25,88 ± 0,12	25,05 ± 0,15*	25,12 ± 0,14*	21,34 ± 0,33*	26,55 ± 0,12	26,15 ± 0,11
L ₂	26,56 ± 0,09*	25,75 ± 0,21	25,78 ± 0,11*	22,35 ± 0,31*	27,34 ± 0,10	27,14 ± 0,13
L ₃	27,86 ± 0,11	26,61 ± 0,18*	26,04 ± 0,16*	24,56 ± 0,27*	27,88 ± 0,08	27,48 ± 0,10
L ₄	28,88 ± 0,11	27,54 ± 0,17*	27,01 ± 0,12*	26,45 ± 0,25*	28,65 ± 0,11	28,35 ± 0,12
L ₅	29,40 ± 0,11*	29,02 ± 0,22	27,24 ± 0,10*	26,87 ± 0,28*	29,24 ± 0,09	29,04 ± 0,11
Середнє	27,72 ± 0,11	26,79 ± 0,20	26,24 ± 0,15*	24,31 ± 0,30*	27,93 ± 0,11	27,64 ± 0,13

Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Стюдента.

Виявлено, що зниження висоти тіл хребців в порівнянні з ДЕ відбулося на 3,37 % для ПВ, 7,38 % – СВ та 1,02 % – ЗВ, (p<0,05). Найбільше зниження середньої висоти ми відмічали в L₁ з (25,12 ± 0,14) мм до (21,34 ± 0,33) мм та в

L2 з $(25,78 \pm 0,11)$ мм до $(22,35 \pm 0,31)$ мм. Визначаючи висоти тіл хребців (L₁-L₅) ПЗХ відносно МЦКТ на ДЕ встановлено, що у пацієнтів з нормальними показниками МЦКТ середнє значення ПВ у пацієнтів було $(28,07 \pm 0,15)$ мм, СВ – $(26,63 \pm 0,27)$ мм, ЗВ – $(28,31 \pm 0,16)$ мм (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Динаміка змін КТ-морфометрії висоти тіл поперекових хребців на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою в залежності від стану мінеральної щільності кісткової тканини

Висота тіл хребців	МЦКТ L ₁ -L ₅		
	Норма	Остеопенія	Остеопороз
Передня ДЕ (мм)	$28,28 \pm 0,15^*$	$27,85 \pm 0,14$	$26,75 \pm 0,26^*$
Передня ПЗХ (мм)	$28,07 \pm 0,24$	$27,28 \pm 0,19^*$	$24,84 \pm 0,46^*$
Δ ПВ (%)	$0,75 \pm 0,06^*$	$2,05 \pm 0,12$	$7,15 \pm 0,89$
Середня ДЕ (мм)	$26,92 \pm 0,19$	$26,63 \pm 0,17^*$	$24,50 \pm 0,30$
Середня ПЗХ (мм)	$26,63 \pm 0,27^*$	$24,90 \pm 0,33^*$	$21,49 \pm 0,37^*$
Δ СВ (%)	$1,09 \pm 0,03$	$6,49 \pm 0,09$	$12,29 \pm 1,61$
Задня ДЕ (мм)	$28,41 \pm 0,15$	$28,07 \pm 0,14$	$27,02 \pm 0,26$
Задня ПЗХ (мм)	$28,31 \pm 0,16$	$27,87 \pm 0,15$	$26,20 \pm 0,31^*$
Δ ЗВ (%)	$0,35 \pm 0,08$	$0,73 \pm 0,12$	$3,04 \pm 0,31$
Примітка. * – достовірність ($0,001 < p < 0,05$) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Стьюдента.			

Суттєвих змін висоти тіл хребців не відбувалося, зниження передньої та задньої висоти не перевищувало 1 % та становило відповідно $(0,75 \pm 0,06)$ % та $(0,35 \pm 0,08)$ %, СВ знизилась до $(1,09 \pm 0,03)$ % (рис. 4.6).

У пацієнтів з остеопенічними змінами на ДЕ, після проведеного лікування ПВ тіл хребців в середньому становила $(27,28 \pm 0,19)$ мм, СВ – $(24,90 \pm 0,33)$ мм, ЗВ – $(27,87 \pm 0,14)$ мм. ПЗХ найменше зниження висоти відбувалося в передніх відділах хребців та становило $(2,05 \pm 0,12)$ %. ЗВ після лікування знизилась на

($0,73 \pm 0,12$) %. Найсуттєвіше зниження висоти відбулося в СВ – до ($6,49 \pm 0,09$) %, $p < 0,05$ (рис. 4.7).

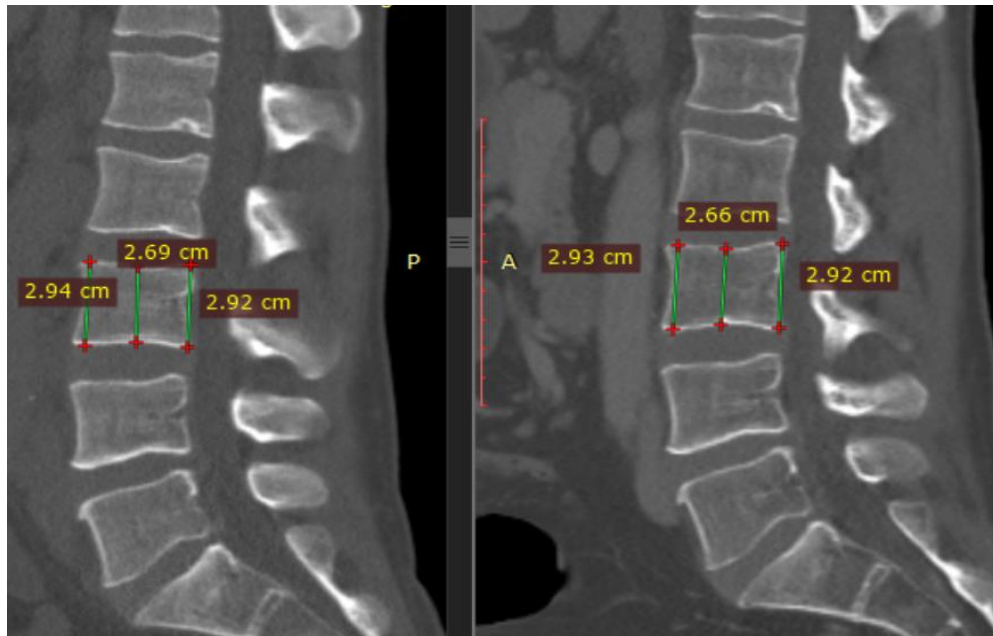


Рисунок 4.6 – Сагітальні зображення КТ. Морфометрія у чоловіка 42 років з дифузною В-великоклітинною лімфомою на рівні L₃ з нормальною МЦКТ на діагностичному етапі (зліва) та після завершення хіміотерапії (справа)

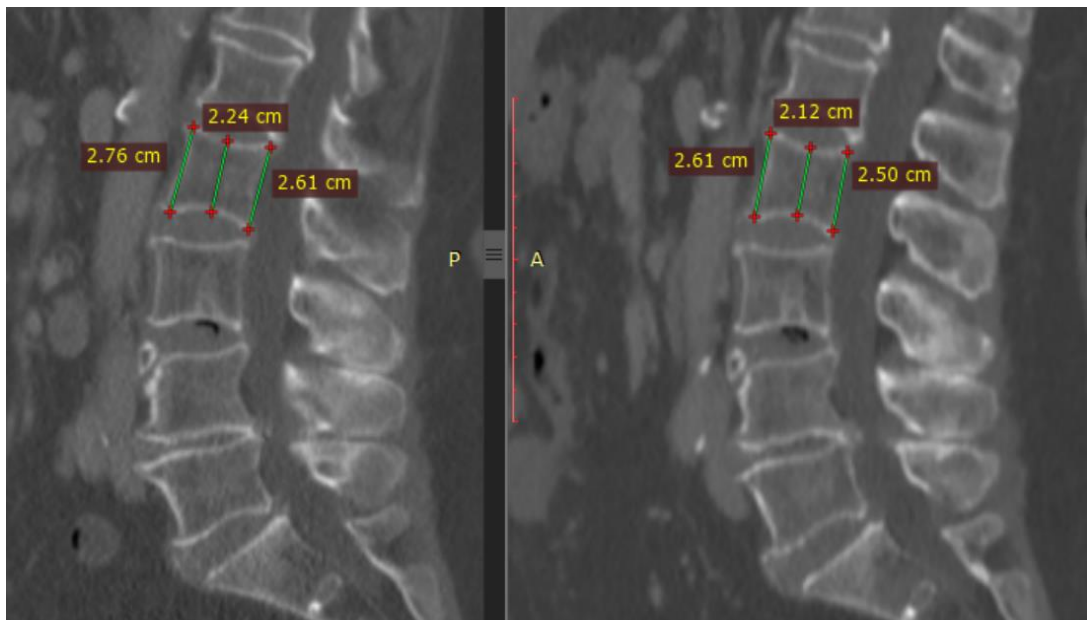


Рисунок 4.7 – Сагітальні зображення КТ. Морфометрія у жінки 56 років з дифузною В-великоклітинною лімфомою на рівні L₂ з МЦКТ що відповідала остеопенії на діагностичному етапі (зліва) та після завершення хіміотерапії (справа)

У групі пацієнтів із ОП середнє значення ПВ було ($24,84 \pm 0,46$) мм, СВ – ($21,49 \pm 0,37$) мм, ЗВ – ($26,20 \pm 0,31$) мм ($p < 0,05$). Зниження ЗВ тіл хребців ПЗХ було менш вираженим та становило ($3,04 \pm 0,31$) %, ПВ знизилась на ($7,15 \pm 0,89$) % (рис. 4.8). Найбільш виражене зниження спостерігалось у СВ тіл хребців на ($12,29 \pm 1,61$) % ($p < 0,05$).

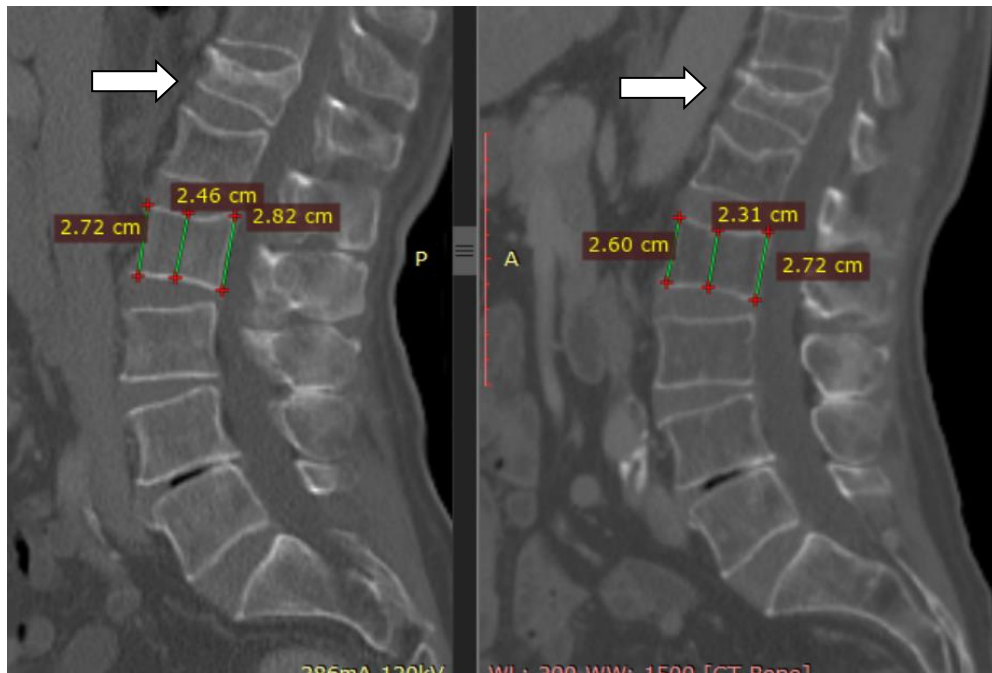


Рисунок 4.8 – Сагітальні зображення КТ. Морфометрія у чоловіка 70 років з дифузною В-великоклітинною лімфомою на рівні L₂ з показниками МЦКТ що відповідають остеопорозу на діагностичному етапі (зліва) та після завершення хіміотерапії (справа). Компресійний перелом тіла хребця Th12 (стрілка) у вигляді передньої клиноподібної деформації

За результатами наших досліджень, згідно класифікації Genant помірний ступінь деформації (1 ступінь) спостерігався у 18 (15,65 %) пацієнтів, з них 9 чоловіків та 9 жінок. Середній 2 ступінь деформації тіла хребця визначався у 12 (10,43 %) пацієнтів, з них 5 чоловіків та 7 жінок. Виражений ступінь деформації було виявлено у 11 (9,56 %) пацієнтів, 3 чоловіків та 8 жінок.

При вимірюванні висоти тіл хребців поперекового відділу хребта після лікування було виявлено деформації тіл хребців у 40 (34,78 %) пацієнтів. ПЗХ спостерігалось збільшення числа деформацій поперекових тіл хребців в порівнянні з ДЕ на 53,85 %, кількість помірних деформацій збільшилась на 3,48 %, середніх –3,47 %, виражених на 6,08 %. Найчастіше деформація відбувалась на рівні L₁ (43,73 %) та L₂ (32,87 %), рідше в L₃ (15,06 %) та значно рідше L₄ (4,76 %) та в L₅ (3,58 %).

Варто зазначити, що при оцінці десятирічного прогнозу ризику остеопоротичного перелому після ПХТ спостерігалось підвищення основного остеопоротичного показника за опитувальником FRAX в загальній групі пацієнтів з ДВВКЛ у 2,3 рази, у жінок – в 2,4 рази, у чоловіків – у 2 рази. Ризик ПСК зріс у загальній групі у 3,4 рази, в жінок в 3,6 разів, у чоловіків в 3 рази. За параметрами прогнозу ризиків виникнення переломів за QFracture підвищення основного остеопоротичного показника зросло в загальній групі пацієнтів у 2,3 рази, у жінок – в 2,4 рази, у чоловіків – у 2 рази. Ризик ПСК зріс у загальній групі у 3,4 рази, в жінок в 3,6 разів, у чоловіків в 3 рази. Вищі показники ризиків остеопоротичних переломів після проведених програм хіміотерапії були в групі жінок.

У всіх обстежених пацієнтів після проведення хіміотерапії спостерігалось зниження МЩКТ у поперекових хребцях (L₁-L₅) в порівнянні з даними ДЕ: L₁ на 23,12 %, L₂ – 23,04 %, L₃ – 23,46 %, L₄ – 24,55 %, L₅ – 22,77 %. Нормальні значення щільності кісткової тканини ПЗХ були виявлені у 16,52 % пацієнтів, остеопенію у 29,57 %, ОП – 53,91 % пацієнтів.

При гендерному порівняльному аналізі, після проведення ПХТ спостерігалось зниження МЩКТ на рівні усіх поперекових хребцях (L₁-L₅), у жінок показники були нижчі на 27,56 %, у чоловіків на 19,77 % порівняно з даними на ДЕ.

Зниження МЩКТ після проведеного лікування було більш вираженим у пацієнтів із В-симптомами, вдвічі спостерігалось достовірне зниження МЩКТ у

всіх поперекових хребцях у пацієнтів із В-стадією порівняно з пацієнтами з А-стадією.

При оцінці лабораторних показників маркерів лімфопроліферативного процесу, після завершення курсів хіміотерапії спостерігалось зниження МЦКТ у пацієнтів із підвищеним рівнем ЛДГ на 16,82 %; з підвищеним рівнем β -2-мікроглобуліну зниження МЦКТ відбувалося на 15,38 %.

Виявлено кореляційний зв'язок типу лікування (СНОР/R-СНОР) з МЦКТ поперекового відділу хребта (L₁-L₅) за критерієм Пірсона (L₁ r=0,40; L₂ r=0,44; L₃ r=0,47; L₄ r=0,41; L₅ r=0,44, p<0,05).

У пацієнтів з ДВВКЛ які отримували хіміотерапію середні значення МЦКТ в загальній групі пацієнтів після лікування за протоколом СНОР становили (105,68 ± 5,68) ОХ і знизилась на 24,49 %. В групі пацієнтів після лікування за протоколом R-СНОР, середні значення МЦКТ становили (124,35 ± 6,68) ОХ, зниження відбулося на 21,25 %. При гендерній порівняльній оцінці більш глибокі зміни МЦКТ спостерігалось у групі жінок.

Після проведених протоколів лікування при визначенні морфометричних показників поперекових хребців, спостерігалось збільшення числа деформацій тіл хребців в порівнянні з ДЕ на 53,85 %. Помірний ступінь деформації спостерігався у 15,65 % пацієнтів, середній ступінь деформації у 10,43 %, виражений ступінь деформації було виявлено у 9,56% пацієнтів. В загальному ПЗХ кількість помірних деформацій збільшилась на 3,48 %, середніх – 3,47 %, виражених на 6,08 %.

4.2 Динаміка змін стану кісткової тканини у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому залежно від протоколу та тривалості хіміотерапії

Залежно від тривалості лікування хворі поділено на підгрупи: I група 19 % (n=22) отримувала 4 курси ПХТ за протоколом СНОР; II група 28 % (n=32) отримувала 6 курсів СНОР; III група 22 % (n=25) отримували 8 курсів СНОР; IV

група 8 % (n=9) отримувала 4 курси ПХТ за протоколом R-СНОР; V група 10 % (n=12) отримували 6 курсів R-СНОР; VI група 13 % (n=15) отримували 8 курсів R-СНОР.

При порівняльній оцінці МЦКТ залежно від протоколу лікування, ми відмітили, що у пацієнтів, які отримували хіміотерапію за протоколом СНОР, визначалося більш значуще зниження середніх показників МЦКТ порівняно з групою хворих, які отримували лікування за схемою R-СНОР (табл. 4.8).

У I групі пацієнтів після завершення курсу лікування за протоколом СНОР у кількості 4 курсів середні значення МЦКТ поперекових хребців були: L₁ – (129,62 ± 12,61) ОХ, L₂ – (126,52 ± 12,31) ОХ, L₃ – (125,38 ± 11,87) ОХ, L₄ – (124,78 ± 13,22) ОХ та L₅ – (124,64 ± 13,12) ОХ, що відповідало граничним показниками між остеопенією та ОП. Зниження МЦКТ при порівнянні з вихідними даними на ДЕ відбулося в L₁ на 18,88 %, L₂ – 18,30 %, L₃ – 18,62 %, L₄ – 20,44 %, L₅ – 20,49 %, (p<0,05).

В II групі хворих після завершення 6 курсів лікування за протоколом СНОР середні показники МЦКТ на рівні поперекових хребців були: L₁ – (100,82 ± 8,39) ОХ, L₂ – (100,37 ± 8,54) ОХ, L₃ – (98,64 ± 8,62) ОХ, L₄ – (99,19 ± 8,70) ОХ та L₅ – (102,53 ± 5,51) ОХ, (p<0,05). При порівнянні з даними ДЕ зниження МЦКТ відбулося до рівня ОП, на рівні L₁ зменшилось на 26,03 %, L₂ – 25,11 %, L₃ – 27,17 %, L₄ – 27,02 %, L₅ – 25,85 %.

Після завершення 8 курсів лікування за протоколом СНОР у пацієнтів III групи відбулося найбільш різке достовірне зниження МЦКТ на рівні поперекових хребців (рис. 4.9). Середнє значення становило: L₁ – (96,83 ± 8,77) ОХ, в L₂ – (94,06 ± 7,88) ОХ, в L₃ – (92,12 ± 7,57) ОХ, в L₄ – (93,02 ± 8,14) ОХ та в L₅ – (96,74 ± 8,03) ОХ (p<0,001), що відповідало вираженим остеопоротичним змінам. Після ПХТ зниження МЦКТ відбулося в L₁ на 27,35 %, L₂ – 27,54 %, L₃ – 27,05 %, L₄ – 29,07 %, L₅ – 26,84 %.

Таблиця 4.8 – Порівняльна оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекових хребців у хворих із дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі та після хіміотерапії залежно від типу і тривалості хіміотерапії

Групи пацієнтів	Зміна МЦКТ поперекових хребців					К- сть
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	
1	2	3	4	5	6	7
4 курси ПХТ СНОР, ДЕ (I група)	159,79 ± 10,89	154,86 ± 10,56	154,06 ± 0,82	156,47 ± 11,39	156,76 ± 11,19	n=22
ПЗХ (ОХ)	129,62 ± 12,61	126,52 ± 12,31*	125,38 ± 11,87*	124,48 ± 13,22*	124,64 ± 13,12*	
Δ ОХ (%)	-18,88 ± 1,79	-18,30 ± 1,40*	-18,62 ± 1,37*	-20,44 ± 1,94*	-20,49 ± 1,39*	
6 курсів ПХТ СНОР, ДЕ (II група)	136,30 ± 7,89	134,02 ± 7,82	135,43 ± 8,26	135,91 ± 7,97	138,27 ± 7,46	n=32
ПЗХ (ОХ)	100,82 ± 8,39*	100,37 ± 8,54*	98,64 ± 8,62*	99,19 ± 8,70	102,53 ± 8,51*	
Δ ОХ (%)	-26,03 ± 0,59*	-25,11 ± 0,86*	-27,17 ± 0,84*	-27,02 ± 1,19	-25,85 ± 1,24*	
8 курсів ПХТ СНОР, ДЕ (III група)	133,28 ± 8,07	129,81 ± 7,58	126,27 ± 7,64	131,15 ± 8,16	132,22 ± 7,44	n=25
ПЗХ (ОХ)	96,83 ± 8,77*	94,06 ± 7,88*	92,12 ± 7,57*	93,02 ± 8,14*	96,74 ± 8,03*	
Δ ОХ (%)	-27,35 ± 2,56*	-27,54 ± 2,47*	-27,05 ± 1,85	-29,07 ± 2,72*	-26,84 ± 2,81*	

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4	5	6	7
4 курси ПХТ R- СНОР, ДЕ (IV група)	160,32 ± 11,91	162,15 ± 14,25	161,00 ± 14,18	159,19 ± 16,07	170,53 ± 16,97	n=9
ПЗХ (ОХ)	137,03 ± 14,36	132,68 ± 16,01*	134,88 ± 15,24	132,50 ± 17,02*	147,39 ± 17,54	
Δ ОХ (%)	-14,52 ± 1,12	-18,18 ± 1,57*	-16,23 ± 1,43*	-16,77 ± 1,61*	-13,57 ± 1,19	
6 курсів ПХТ R- СНОР, ДЕ (V група)	156,67 ± 10,21	157,12 ± 10,94	155,07 ± 11,06	156,52 ± 10,95	154,74 ± 11,38	n=12
ПЗХ, (ОХ)	125,99 ± 11,63*	124,23 ± 13,73*	126,13 ± 13,01*	124,23 ± 13,01	127,16 ± 13,06	
Δ ОХ (%)	-19,58 ± 2,14*	-20,93 ± 2,23*	-18,66 ± 2,02*	-20,63 ± 1,98*	-17,83 ± 1,05	
8 курсів ПХТ R- СНОР, ДЕ (VI група)	160,85 ± 8,56	153,27 ± 8,32	153,46 ± 9,03	156,67 ± 9,40	158,38 ± 9,04	n=15
ПЗХ, (ОХ)	118,84 ± 8,07*	115,51 ± 7,21*	111,85 ± 7,84*	113,53 ± 8,44*	119,59 ± 7,60*	
Δ ОХ (%)	-26,12 ± 2,31*	-24,6 ± 1,89*	-27,12 ± 2,96*	-27,54 ± 2,74*	-24,49 ± 1,85*	
Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Левена–Брауна–Форсайта.						



Рисунок 4.9 – Сагітальне та аксіальне зображення КТ. Пацієнтка 66 років з дифузною В-великоклітинною лімфомою, контроль після проведеної хіміотерапії за протоколом СНОР у кількості 8 курсів. Вимірювання МЩКТ на рівні L1. Компресійні переломи тіл хребців Th5, Th7, Th9, Th10, Th12, L1

В IV групі пацієнтів, які проходили лікування згідно з режимом R-СНОР у кількості 4 курсів, спостерігалось найменше зниження МЩКТ поперекових хребців (L₁-L₅) порівняно з ДЕ. ПХТ показники МЩКТ були на рівні ОП: L₁ – (137,03 ± 14,36) ОХ, L₂ – (132,68 ± 16,01) ОХ, L₃ – (134,88 ± 15,24) ОХ, L₄ – (132,50 ± 17,02) ОХ та L₅ – (147,39 ± 17,54) ОХ. Зниження МЩКТ відбулося в L₁ на 14,52 %, L₂ – 18,18 %, L₃ – 16,23 %, L₄ – 16,77 %, L₅ – 13,57 %, (p<0,05).

Відповідно до порівняльної оцінки СФСКТ у пацієнтів V групи значення МЩКТ після лікування були такими: L₁ – (123,99 ± 11,63) ОХ, L₂ – (124,23 ± 13,73) ОХ, L₃ – (126,13 ± 13,03) ОХ, L₄ – (124,23 ± 13,01) ОХ та L₅ – (127,16 ± 13,06) ОХ. По завершенню ПХТ відбулося зниження МЩКТ порівняно з ДЕ в L₁ на 19,58 %, L₂ – 20,93 %, L₃ – 18,66 %, L₄ – 20,63 %, L₅ – 17,83 %, (p<0,05).

У пацієнтів VI групи відзначалося суттєве зниження МЩКТ після лікування за протоколом R-СНОР в порівнянні з IV та VI групами. Пацієнти VI

групи по завершенню ПХТ за протоколом R-СНОР у кількості 6 курсів мали наступні показники МЩКТ на рівні поперекових хребців: L₁ – (118,84 ± 8,07) ОХ, в L₂ – (115,51 ± 7,21) ОХ, в L₃ – (111,85 ± 7,84) ОХ, в L₄ – (113,53 ± 8,44) ОХ та в L₅ – (119,59 ± 7,60) ОХ. Зниження МЩКТ порівняно з ДЕ відповідало граничним показниками між остеопенією та ОП (рис. 4.10). Зниження визначалося в L₁ на 26,12 %, L₂ – 24,63 %, L₃ – 27,12 %, L₄ – 27,54 %, L₅ – 24,49 %, (p<0,05).

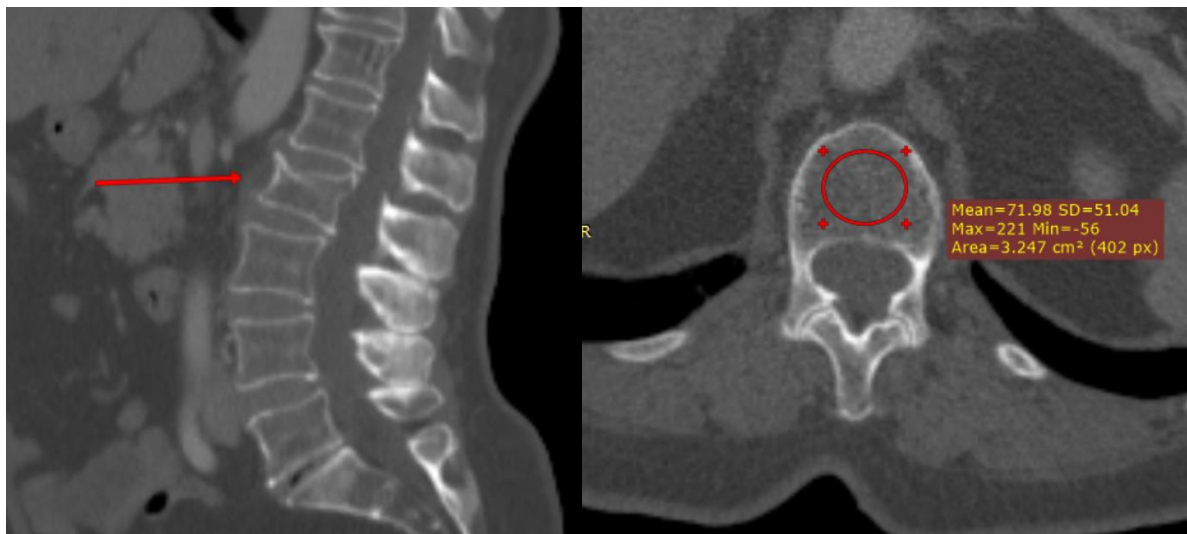


Рисунок 4.10 – Сагітальне та аксіальне зображення КТ. Пацієнт 65 років з дифузною В-великоклітинною лімфомою, контроль після проведеної хіміотерапії за протоколом R-СНОР у кількості 8 курсів. Вимірювання МЩКТ на рівні L1. Компресійний перелом тіла хребця L2 (стрілка)

При вивченні кореляційного взаємозв'язку кількості курсів проведених хіміотерапій із зміною МЩКТ поперекових хребців (L₁-L₅) виявлено достовірний негативний зв'язок середньої сили в загальній групі хворих (L₁ r=-0,39; L₂ r=-0,38; L₃ r=-0,44; L₄ r=-0,34; L₅ r=-0,40, p<0,05).

У пацієнтів які отримували 4 курси хіміотерапії за СНОР зниження МЩКТ відбулося на 19,35 %, у пацієнтів які отримували 6 курсів СНОР зниження

МЩКТ відмічалось на 26,24 %, після 8 курсів за протоколом СНОР зниження МЩКТ було найбільш різке на 27,67 % порівняно з показниками на ДЕ.

В середньому у пацієнтів, які отримували 4 курси R-СНОР, зниження МЩКТ порівняно з ДЕ відбулося на 15,85 %, у пацієнтів, які отримували 6 курсів R-СНОР, зниження МЩКТ відмічалось на 19,53 %. Після 8 курсів за протоколом R-СНОР зниження МЩКТ спостерігалось у всіх пацієнтів на 25,98 %. Наші дослідження встановили, що менш тривалі курси R-СНОР найменше впливають на стан МЩКТ у пацієнтів з ДВВКЛ.

Вивчаючи взаємозалежність зниження МЩКТ у хворих з ДВВКЛ та дози отриманого преднізолону на добу, порівнювали значення МЩКТ у пацієнтів які отримували дозу від 60 до 80 мг/добу та більше 80 до 100 мг/добу з вихідними даними на ДЕ (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Порівняльна оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекових хребців у хворих із дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі та після хіміотерапії залежно від добової дози преднізолону

Групи пацієнтів	Зміна МЩКТ поперекових хребців					К-сть
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	
1	2	3	4	5	6	7
Доза преднізолону 60-80 мг/добу, ДЕ	157,46 ± 5,22	154,33 ± 5,18	153,19 ± 5,38	155,88 ± 5,67	156,73 ± 5,37	n=62
ПЗХ (ОХ)	126,15 ± 5,53*	123,14 ± 5,65	122,55 ± 5,44*	122,47 ± 5,85*	126,88 ± 5,60	
Δ ОХ (%)	-19,89 ± 1,12*	-20,21 ± 1,02	-20,00 ± 1,15*	-21,43 ± 1,31*	-19,05 ± 0,90	

Продовження таблиці 4.9

1	2	3	4	5	6	7
Доза преднізолону 80-100 мг/добу, ДЕ	135,51 ± 5,89	132,38 ± 5,83	131,96 ± 6,03	133,33 ± 5,88	136,39 ± 5,96	n=53
ПЗХ, (ОХ)	98,21 ± 6,68*	96,79 ± 6,49*	94,81 ± 6,52*	94,93 ± 6,75*	98,52 ± 6,92*	
Δ ОХ (%)	-27,52 ± 1,19*	-26,89 ± 1,21*	-28,15 ± 1,16*	-28,80 ± 1,09*	-27,77 ± 1,08*	
Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Стьюдента.						

У групі пацієнтів, що отримували преднізолон у дозі 60-80 мг середнє значення МЦКТ після ПХТ становило (124,24 ± 5,61) ОХ (p<0,05). У пацієнтів які отримували високі дози преднізолону (80-100 мг) середні показники МЦКТ становили (96,65 ± 6,67) ОХ, (p<0,001).

Найбільше достовірне зниження показників МЦКТ при дозі преднізолону 60-80 мг спостерігалось в L₄ до (122,47 ± 5,85) ОХ. При отриманні дози преднізолону 80-100 мг найбільше зниження МЦКТ відбулося в L₄ до (94,93 ± 6,75) ОХ та L₅ до (98,52 ± 6,92) ОХ, (p<0,05). Результати наших досліджень виявили, що значне зниження МЦКТ відбувалося у пацієнтів які отримували преднізолон у високих дозах (80-100 мг). У пацієнтів, що отримували преднізолон у дозі 60-80 мг/добу зниження МЦКТ відбулося на 20,12 %, у пацієнтів які отримували преднізолон у високих дозах (80-100 мг) зниження спостерігалось на 27,83 % порівняно з даними ДЕ.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено достовірно негативний взаємозв'язок середньої сили даних МЦКТ в ділянці L₁, L₂, L₃, L₅ з сумарною дозою преднізолону отриманою за весь період лікування (r=-0,36; r=-0,35; r=-0,41; r=-0,35 відповідно), p<0,01.

При оцінці впливу хіміотерапевтичних препаратів (циклофосфан, доксорубіцин, вінкрестин) на зміни СФСКТ поперекового відділу хребта,

встановлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між сумарною дозою доксорубіцину і циклофосфану з МЩКТ ділянки L₁–L₃, L₅ поперекових хребців ($r=-0,36$; $r=-0,35$; $r=-0,41$; $r=-0,35$ відповідно), $p<0,05$. Стосовно отриманих сумарних доз вінкристину при курсах ПХТ у хворих з ДВВКЛ виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок в хребцях L₁–L₅ ($r=-0,39$; $r=-0,38$; $r=-0,44$; $r=-0,34$; $r=-0,40$, $p<0,05$).

Вивчаючи показники морфометрії поперекових хребців (L₁–L₅) ПЗХ за протоколом СНОР в залежності від тривалості лікування встановлено, що у пацієнтів які проходили лікування в кількості 4 курсів середнє значення ПВ тіл хребців було ($27,20 \pm 0,38$) мм, СВ – ($24,73 \pm 0,67$) мм, ЗВ – ($28,05 \pm 0,18$) мм (табл. 4.10). Найбільше зниження відбулося для СВ та становило ($6,53 \pm 0,12$) %, ПВ знизилась на ($3,16 \pm 0,08$) %, зниження ЗВ було найменш вагомим – ($0,69 \pm 0,09$) %.

У пацієнтів, які отримували 6 курсів лікування за протоколом СНОР, середнє значення ПВ ПЗХ становило ($26,18 \pm 0,48$) мм, СВ – ($23,46 \pm 0,61$) мм, ЗВ – ($27,08 \pm 0,31$) мм. Найбільш значуще зниження спостерігалось для СВ та становило ($9,26 \pm 1,35$) %, зниження ПВ визначалося на ($4,76 \pm 0,13$) %, найменш виражене зниження було в ЗВ – ($1,68 \pm 0,07$) %.

Після проведення 8 курсів СНОР середнє значення ПВ було ($26,36 \pm 0,48$) мм, СВ – ($23,63 \pm 0,68$) мм, ЗВ – ($27,43 \pm 0,29$) мм. Найсуттєвіше зниження відбулося для СВ та становило ($8,98 \pm 1,12$) %, ПВ знизилась на ($3,74 \pm 0,25$) %, зниження ЗВ було найменш вагомим і становило ($0,98 \pm 0,15$) %.

У пацієнтів, які проходили лікування за протоколом R-СНОР в кількості 4 курсів, середнє значення ПВ було ($27,98 \pm 0,48$) мм, СВ – ($25,72 \pm 0,92$) мм, ЗВ – ($28,71 \pm 0,39$) мм (табл. 4.11). Найбільш значуще зниження спостерігалось для СВ та становило ($6,12 \pm 0,32$) %, зниження ПВ визначалося на ($2,14 \pm 0,66$) %, найменш виражене зниження було в ЗВ – ($0,39 \pm 0,04$) %.

Таблиця 4.10 – Динаміка змін КТ-морфометрії висоти тіл поперекових хребців на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою в залежності від тривалості хіміотерапії за протоколом СНОР

Висота тіл хребців	Кількість курсів		
	4 курси (n=22)	6 курсів (n=32)	8 курсів (n=25)
Передня ДЕ (мм)	28,08 ± 0,14	27,28 ± 0,22	27,38 ± 0,28
Передня ПЗХ (мм)	27,20 ± 0,38	26,18 ± 0,48*	26,36 ± 0,48*
Δ ПВ (%)	3,16 ± 0,08	4,76 ± 0,13	3,74 ± 0,25
Середня ДЕ (мм)	26,46 ± 0,27	25,86 ± 0,30	25,96 ± 0,35
Середня ПЗХ (мм)	24,73 ± 0,67*	23,46 ± 0,61*	23,63 ± 0,68*
Δ СВ (%)	6,53 ± 0,12	9,26 ± 1,35	8,98 ± 1,12
Задня ДЕ (мм)	28,25 ± 0,14	27,54 ± 0,23	27,70 ± 0,23
Задня ПЗХ (мм)	28,05 ± 0,18	27,08 ± 0,31	27,43 ± 0,29
Δ ЗВ (%)	0,69 ± 0,09	1,68 ± 0,07	0,98 ± 0,15
Примітка. * – достовірність (p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Стьюдента.			

Пацієнти які отримали 6 курсів за протоколом R-СНОР, мали такі показники морфометрії ПЗХ: ПВ – (27,01 ± 0,42) мм, СВ – (24,57 ± 0,74) мм, ЗВ – (27,67 ± 0,31) мм. Найсуттєвіше зниження відбулося для СВ та становило (5,27 ± 0,72) %, ПВ знизилась на (1,67 ± 0,52) %, найменш вагомим було зниження ЗВ – (0,57 ± 0,08) %.

Після 8 курсів хіміотерапії розмір ПВ становив (27,34 ± 0,42) мм, СВ – (25,55 ± 0,61) мм, ЗВ – (28,11 ± 0,33) мм. Найбільш значуще зниження спостерігалось для СВ та становило (4,58 ± 1,11) %, зниження ПВ визначалося на (2,22 ± 0,59) %, найменше зниження виявлялося в ЗВ – (0,94 ± 0,11) %.

Таблиця 4.11 – Динаміка змін КТ-морфометрії висоти тіл поперекових хребців на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою залежно від тривалості хіміотерапії за протоколом R-СНОР

Висота тіл хребців	Кількість курсів		
	4 курси (n=9)	6 курсів (n=12)	8 курсів (n=15)
Передня ДЕ, (мм)	28,59 ± 0,28	27,47 ± 0,38	27,96 ± 0,27
Передня ПЗХ, (мм)	27,98 ± 0,48*	27,01 ± 0,42	27,34 ± 0,42*
Δ ПВ (%)	2,14 ± 0,66	1,67 ± 0,52	2,22 ± 0,59
Середня ДЕ, (мм)	27,40 ± 0,35	25,93 ± 0,49	26,77 ± 0,38
Середня ПЗХ, (мм)	25,72 ± 0,92*	24,57 ± 0,74*	25,55 ± 0,61*
Δ СВ (%)	6,12 ± 0,32	5,27 ± 0,72	4,58 ± 1,11
Задня ДЕ, (мм)	28,82 ± 0,32	27,62 ± 0,32	28,38 ± 0,32
Задня ПЗХ, (мм)	28,71 ± 0,39	27,67 ± 0,31	28,11 ± 0,33*
Δ ЗВ (%)	0,39 ± 0,04	0,57 ± 0,08	0,94 ± 0,11
Примітка. * – достовірність (p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Левена–Брауна–Форсайта.			

Результати проведених нами КТ-морфометрії ПЗХ залежно від протоколу та тривалості хіміотерапії виявили найбільш статистично значимі зниження у СВ тіл хребців у всіх випадках лікування. Виявлено найбільш виражене зниження СВ у пацієнтів які отримували довготривалі курси за протоколом СНОР (6 та 8 курсів). При лікуванні за протоколом R-СНОР суттєвої різниці у зниженні показників висоти тіл поперекових хребців в залежності від кількості курсів не визначалося. Виявлено, що найменші зміни відбувалися ЗВ та не перевищували 1 % у всіх групах, окрім тих що отримували лікування за протоколом СНОР у кількості 6 курсів та становило в середньому (1,68 ± 0,07) %.

Результатами наших досліджень виявили, що менш тривалі курси R-СНОР найменше впливають на СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ. Виражене зниження МЦКТ відбувається при довготривалому лікуванні за протоколом СНОР.

Залежно від тривалості лікування у групі пацієнтів, які проходили терапію за протоколом R-СНОР 4 курси, зниження МЦКТ поперекових хребців в середньому спостерігалось на 15,85 %, за протоколом R-СНОР 6 курсів на 26,24 %, за протоколом R-СНОР 8 курсів на 27,67 %. Встановлено, що менш тривалі курси R-СНОР найменше впливають на стан МЦКТ у пацієнтів з ДВВКЛ. При оцінці СФСКТ після проведеної терапії за протоколом СНОР 4 курси зниження показників відбувалося в середньому на 19,35 %, за протоколом СНОР 6 курсів на 26,24 %, за протоколом СНОР 8 курсів на 27,67 %. Доведено, що виражене зниження МЦКТ відбувається при довготривалому лікуванні СНОР. Виявлено достовірний негативний кореляційний взаємозв'язок кількості курсів хіміотерапій зі зміною МЦКТ поперекових хребців у пацієнтів з ДВВКЛ.

У групі пацієнтів, які отримували дозу 60-80 мг середнє зниження МЦКТ відбувалося на 20,12 %. У пацієнтів, що отримували високі дози преднізолону (80-100 мг) середні показники МЦКТ після ПХТ знизились на 27,83 %.

Доведено достовірний негативний кореляційний зв'язок між сумарною дозою преднізолону, доксорубіцину, циклофосфану та вінкрістину з негативними змінами МЦКТ та висот тіл поперекових хребців ПЗХ.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [7, 180, 182, 183, 189].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ВТОРИННОГО ОСТЕОПОРОЗУ В ХВОРИХ З ДИФУЗНОЮ В-ВЕЛИКОКЛІТИННОЮ ЛІМФОМОЮ, ЩО ОТРИМУЮТЬ КУРСИ ХІМІОТЕРАПІЇ

5.1 Прогнозування розвитку вторинного остеопорозу в пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою

На сьогодні в медицині основним методом прогнозування патологічного стану чи захворювання вважається метод математичного моделювання. Математичний підхід дає засіб до вирішення поставленого завдання шляхом побудови тієї чи іншої підходящої моделі. Ступінь розробленості математичних методів в медицині на тепер є об'єктивною характеристикою глибини знань про предмет, який вивчається [165]. Застосування цього методу дає можливість прогнозувати не лише факт виникнення патології, а й ступінь імовірності її виникнення, що важливо для подальшого створення індивідуалізованих схем профілактики [166, 167].

Пацієнтів з онкогематологічною патологією відносять до групи ризику розвитку ВО та переломів у зв'язку з безпосереднім впливом пухлинного процесу й побічними ефектами хіміотерапевтичних препаратів [4, 5]. Своєчасна діагностика ранніх та віддалених наслідків протипухлинної терапії, як і раніше залишаються серйозною проблемою для клініцистів. Одним із таких наслідків є зниження МЦКТ. Зміни СФСКТ у пацієнтів онкологічного профілю виникають та прогресують під впливом прийому цитостатичних препаратів та глюкокортикоїдів, що входять до протоколів поліхіміотерапії у хворих із ЛПЗ [6, 7].

Порушення формування нормальної архітектоніки кісток, зумовлене зниженням МЦКТ, призводить до статистично значущого підвищення частоти переломів. Відсутність характерної клінічної картини, визначає необхідність

ретельного обліку чинників ризику розвитку ВО, ранньої діагностики порушень СФСКТ, проведення профілактичних заходів та вибір тактики лікування остеопоротичних змін в онкогематологічних хворих.

Для розробки діагностичної програми був використаний метод множинного регресійного аналізу [168]. Обстежено 115 пацієнтів (І група) з ДВВКЛ для побудови багатофакторної регресійної моделі прогнозування ризику остеопоротичних порушень. Для верифікації прогностичної цінності математичної моделі дообстежено 105 хворих з ДВВКЛ (ІІ група).

При побудові багатофакторної регресійної моделі застосовували метод множинного регресійного аналізу, який дає змогу виявити залежність ознаки, що досліджується, одночасно від кількох інших ознак і зробити прогноз зміни ознаки, яка вивчається, від зміни, включених у регресійну модель показників [169]. Проаналізовано вплив ймовірних чинників виникнення ВО у пацієнтів з ДВВКЛ, використовували дані суб'єктивного обстеження (вік, стать, історія переломів в анамнезі, міжнародний прогностичний індекс–ІРІ-NCCN), антропометричні параметри (зріст, вага, ІМТ, площа поверхні тіла), наявність збільшених клубових або пахових лімфовузлів, ознаки екстранодального ураження, індекс коморбідності, показники рівня гемоглобіну, кількості лейкоцитів, маркерів ураження лімфатичної системи (β 2-мікроглобуліну, ЛДГ), показник резорбції кісткової тканини–ЛФ, враховували стадіювання захворювання згідно класифікації Ann Arbor та імуногістохімічний підтип лімфоми. МЩКТ на діагностичному етапі (СФСКТ–ДЕ) та після курсів хіміотерапій (СФСКТ–ПХТ) було виміряно у всіх п'яти поперекових хребцях (L_1 – L_5) та обраховано їх середнє арифметичне значення.

На початковому етапі побудови логістичної регресії проведений відбір потенційних предикторів із ймовірних чинників, параметри яких за результатами статистичного кореляційного аналізу могли б впливати на прогресування ВО у обстежених пацієнтів. Для відбору факторів, пов'язаних із ризиком прогресії, у багатофакторній логістичній моделі регресії використано метод – Stepwise

method (при порогові включення $p < 0,01$ та виключення $p > 0,05$). Відбір з множини потенційних предикторів підмножини таких, що у змозі забезпечити, по-перше, збіжність методу, а, по-друге, необхідну якість діагностики (чутливість та специфічність методу) [170, 171]. Методом покрокового включення/виключення факторних ознак, побудовано кореляційну матрицю з розрахунком коефіцієнтів кореляції, які відображають для кожного фактора включеного в аналіз, відношення щодо шансів їх впливу на розвиток остеопоротичних порушень. За результатами наших досліджень, з аналізу коефіцієнтів регресії логістичної математичної моделі та рівня значущості ($p < 0,01$) було виділено 6 найбільш значущих факторів, згідно яких ми проводили прогностичний аналіз ризику розвитку змін СФСКТ (рис. 5.1). Фактори ризику, у яких рівень вірогідності $p > 0,05$ були виключені з аналізу.

		Regression Summary for Dependent Variable: СФСКТ					
		R= ,93494900 R ² = ,87412963 Adjusted R ² = ,85357936					
		F(16,98)=42,536 p<0,0000 Std.Error of estimate: ,09781					
N=115		b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(98)	p-value
Intercept				0,098079	0,169460	0,57877	0,564070
Стать		0,12978	0,046081	0,066061	0,023456	2,81638	0,005873
Вік		0,25006	0,076007	0,004259	0,001295	3,28995	0,001393
Стадія захворювання		0,09701	0,086203	0,026721	0,023744	1,12536	0,263185
Відсутність/наявність В-симтомів		-0,00308	0,045517	-0,001575	0,023239	-0,06777	0,946110
Екстранодальне ураження		-0,07307	0,050825	-0,037607	0,026157	-1,43774	0,153694
Імуногістохімічний підтип лімфоми		-0,08575	0,044915	-0,043660	0,022870	-1,90910	0,059174
IPI-NCCN		0,15690	0,079634	0,021523	0,010923	1,97032	0,051623
Історія переломів в анамнезі		0,10745	0,040894	0,008120	0,003090	2,62751	0,009984
Індекс маси тіла		-0,14452	0,089233	-0,008224	0,005078	-1,61964	0,108524
Кількість курсів хіміотерапії		-0,10137	0,069141	-0,016402	0,011187	-1,46616	0,145805
Індекс коморбідності Charlson		-0,11304	0,075097	-0,008080	0,005368	-1,50528	0,135468
СФСКТ-ДЕ		1,32157	0,155698	0,007810	0,000920	8,48800	0,000000
СФСКТ-ПХТ		-1,65297	0,166656	-0,008872	0,000894	-9,91844	0,000000
β2-мікроглобулін		0,15737	0,046477	0,000034	0,000010	3,38607	0,001021
Лактатдегідрогеназа		-0,02024	0,049957	-0,000039	0,000097	-0,40513	0,686266
Площа поверхні тіла		0,01459	0,095078	0,016087	0,104867	0,15341	0,878394

Рисунок 5.1 – Результат отримання значущих факторів для прогнозування розвитку змін структурно-функціональних стану кісткової тканини при проведенні багатфакторного регресійного аналізу

Наступним етапом було обчисленням коефіцієнтів регресії « β » (Beta), які відображають для кожного вибраного фактора відношення щодо їх впливу на розвиток ВО у обстежених пацієнтів. Результат отримання значущих факторів при проведенні багатфакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0. наведено на рисунку 5.2.

Regression Summary for Dependent Variable: СФСКТ						
R= ,91033969 R ² = ,82871835 Adjusted R ² = ,81920270						
F(6, 108)=87,090 p<0,0000 Std.Error of estimate: ,10869						
N=115	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(108)	p-value
Intercept			-0,162572	0,121407	-1,3391	0,183359
Стать	0,15980	0,042315	0,081339	0,021539	3,7764	0,000261
Вік	0,21752	0,068024	0,003705	0,001159	3,1977	0,001818
Переломи в анамнезі	0,10962	0,041890	0,008284	0,003166	2,6168	0,010147
СФСКТ-ДЕ	1,33740	0,162997	0,007904	0,000963	8,2051	0,000000
СФСКТ-ПХТ	-1,74709	0,171022	-0,009377	0,000918	-10,2156	0,000000
β 2-мікроглобулін	0,14763	0,047936	0,000032	0,000010	3,0797	0,002628

Рисунок 5.2 – Результат отримання значущих факторів для прогнозування розвитку змін структурно-функціональних стану кісткової тканини при проведенні багатфакторного регресійного аналізу без врахування незначущих критеріїв

За результатами наших досліджень, з аналізу коефіцієнтів регресії логістичної математичної моделі випливає, що вагомими предикторами розвитку змін СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ були: вік ($\beta=0,003705$), стать ($\beta=0,081339$), історія переломів в анамнезі ($\beta=0,008284$), рівень β 2-мікроглобуліну в сироватці крові ($\beta=0,000032$) та СФСКТ на ДЕ ($\beta=0,007904$) та ПХТ ($\beta=0,009377$) в одиницях Хаунсфілда в кістковому вікні за результатами КТ ($p<0,01$), згідно з цими параметрами проводилось прогнозування.

На основі отриманих нами результатів множинного регресійного аналізу прогнозування розвитку остеопоротичних порушень побудовано математичну

модель множинної регресії для визначення коефіцієнта ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини (Кр-СФСКТ):

$$\begin{aligned} \text{Кр-СФСКТ} = & 0,081339 * \text{В} + 0,003705 * \text{С} + 0,008284 * \text{ІІ} + \\ & + 0,007904 * \text{СФСКТ-ДЕ} - 0,009377 * \text{СФСКТ-ПХТ} + 0,000032 * \beta_2 \end{aligned} \quad (5.1)$$

де Кр-СФСКТ – коефіцієнт ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини; фактори ризику та коефіцієнти до факторів, розрахунок яких є завданням побудови моделі логістичної регресії:

В – вік (роки);

С – стать: чоловік – 1, жінка – 2;

ІІ – історія переломів в анамнезі: не було перелому – 0, був перелом – 10);

СФСКТ-ДЕ – структурно-функціональний стан кісткової тканини на діагностичному етапі (ОХ);

СФСКТ-ПХТ – структурно-функціональний стан кісткової тканини після проведеної хіміотерапії (ОХ);

β_2 – β_2 -мікроглобулін, нг/мл.

Математичне підтвердження нормальності розподілу здійснювали з використанням відповідних статистичних критеріїв Краскела-Уолліса, дисперсійного аналізу ANOVA. Аналіз якості регресійної моделі базувався на аналізі залишків. Залишки перевірялися на нормальність їх розподілу та дисперсію на всьому діапазоні значень змінних. Частотна гістограма залишкових відхилень є відносно симетричною і наближається до кривої нормального розподілу залишків. Червона лінія регресії графіку підтверджує наявність лінійної залежності між змінними (рис. 5.3).

З метою додаткового підтвердження залишкових відхилень нормальному закону розподілу побудовано нормально-ймовірний графік (рис. 5.4), аналізуючи його дані зауважили, про відсутність систематичних відхилень від прямої. Це дає можливість зробити висновок, що залишкові відхилення розподілені за нормальним законом розподілу і вказують про відсутність залежності залишків від прогнозованих значень.

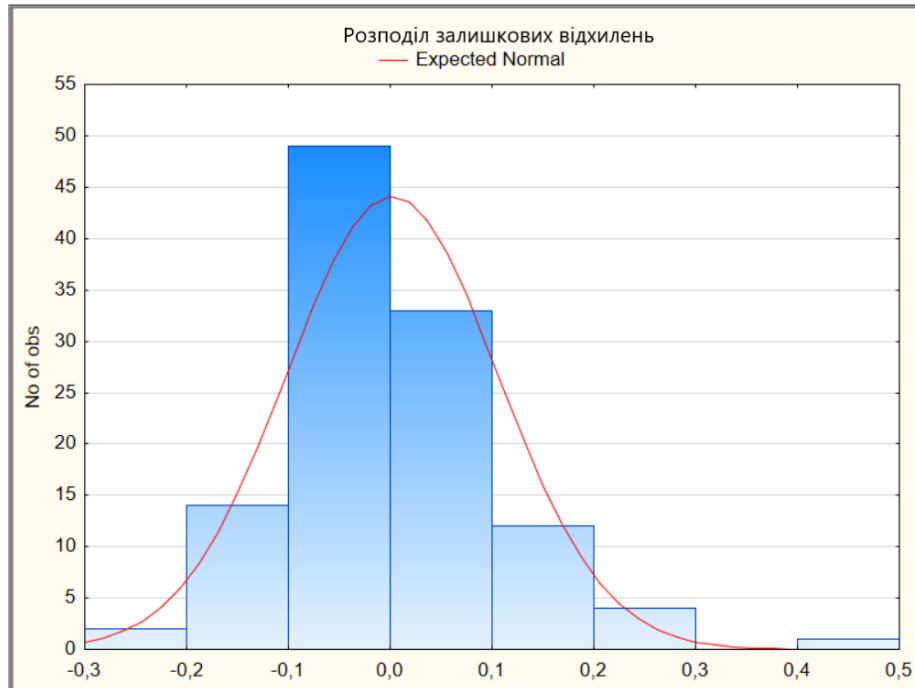


Рисунок 5.3 – Гістограма залишкових відхилень факторів ризику багатфакторної регресійної моделі прогнозування змін структурно-функціонального стану кісткової тканини

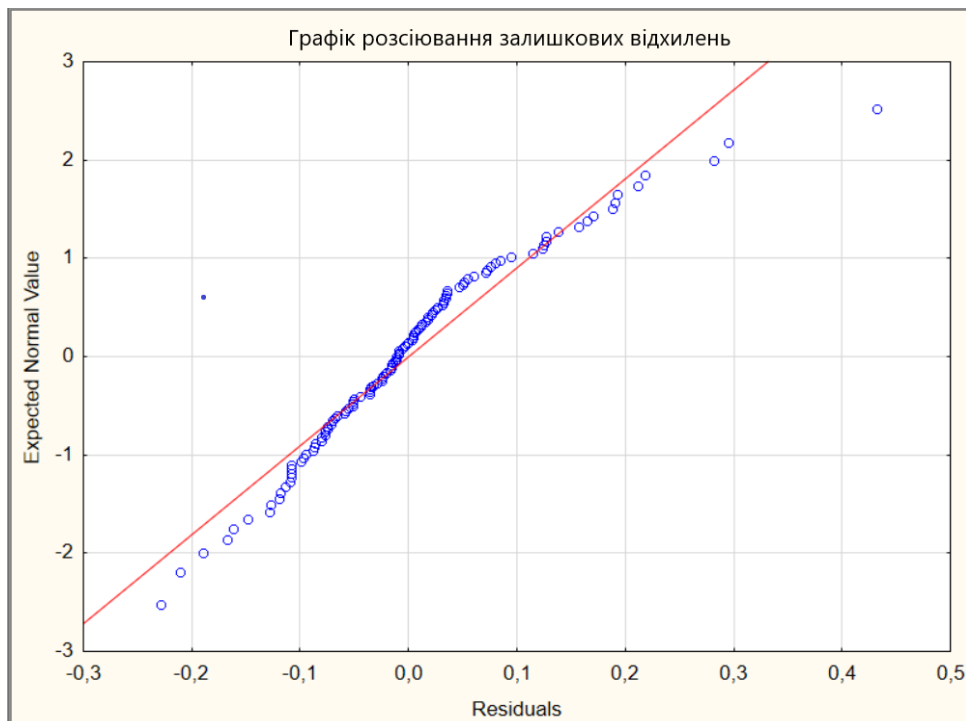


Рисунок 5.4 – Графік розсіювання залишкових відхилень багатфакторної регресійної моделі прогнозування ризику розвитку змін структурно-функціонального стану кісткової тканини

Для перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень побудовано діаграму розсіювання (рис. 5.5). На основі отриманих результатів відзначаємо, що залишки відносно прогнозованих значень розсіяні хаотично, що вказує на відсутність залежності від прогнозованих величин ризику розвитку ВО.

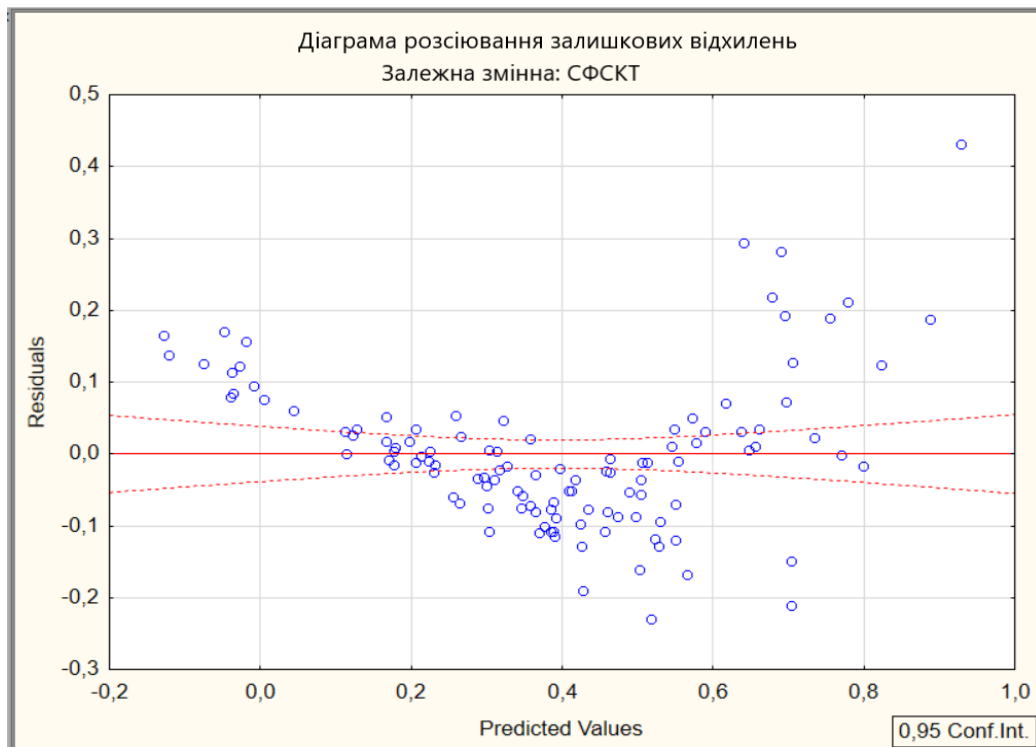


Рисунок 5.5 – Діаграма розсіювання залишкових відхилень багатofакторної регресійної моделі прогнозування змін структурно-функціонального стану кісткової тканини

Гістограма та нормально-ймовірний графік підтверджують відповідність нормальному закону розподілу залишкових відхилень. Отже, отримана модель є якісною та вказує на адекватність прогнозування розвитку змін СФСКТ та прогресування ВО у пацієнтів з ДВВКЛ.

З метою класифікації ступенів тяжкості остеопоротичних порушень обчислено значення прогностичного Кр-СФСКТ. Враховано вагові коефіцієнти кожного з факторів виникнення та прогресування ВО та виділено 4 ступеня ризику остеопоротичних порушень: I ступінь – низький ризик (значення

прогностичного коефіцієнта до 0,25), II ступінь – середній ризик (від 0,26 до 0,35), III ступінь – високий ризик (від 0,36 до 0,45), IV ступінь – критичний ризик (більше 0,46). Значення ризику були в межах від 0 до 1 та відображали ймовірність розвитку ВО, чим ближче значення прогнозованої достовірності до одиниці, тим вище ризик прогресування ВО у пацієнтів з ДВВКЛ.

За розробленою моделлю прогнозування ризику розвитку остеопоротичних порушень ПЗХ, рекомендовано визначити прогностичний коефіцієнт ризику змін СФСКТ для оптимізації лікувально-профілактичної тактики у пацієнтів з ДВВКЛ.

За нашими результатами (n=115) прогноз залежної змінної коефіцієнта ризику виникнення ВО очікувався: з низьким ступенем ризику в 11 пацієнтів (9,56 %), із середнім в 26 (22,6 %), високим ступенем ризику в 38 (33,04 %) та із критичним ступенем ризику в 40 (34,8 %) хворих з ДВВКЛ.

Враховуючи, що у 11 (9,56 %) пацієнтів після проведеного лікування за моделлю множинної регресії визначено низький ступінь ризику, їм рекомендовано збалансоване харчування, профілактичне вживання харчових добавок з вітаміном D та кальцієм.

У 26 (22,6 %) пацієнтів ПЗХ із середнім коефіцієнтом ризику змін СФСКТ, рекомендовано лікування препаратами кальцію та вітаміну D в терапевтичних дозах. Тривалість призначення препаратів залежить від рівня 25(OH)D та кальцію у сироватці крові, з контролем кожних 6 місяців.

Пацієнтам з високим коефіцієнтом ризику змін СФСКТ, що визначено в 38 (33,04 %) осіб, рекомендовано сумісно з препаратами кальцію та вітаміну D отримувати протиостеопоротичне лікування оральними бісфосфонатами або альтернативне лікування – бісфосфонатами для внутрішньовенного введення.

В 40 (34,8 %) хворих з ДВВКЛ після проведеного лікування визначено критичний ступінь ризику остеопоротичних порушень їм рекомендоване лікування (у порядку переваги) – в/в бісфосфонати, терипаратид або деносумаб.

Розроблена математична модель спрямована на виявлення ризику розвитку остеопоротичних порушень, може бути використана для діагностики вторинного ОП з урахуванням прогностичного коефіцієнта ризику змін СФСКТ. Представлені критерії дають лікарям практичної охорони здоров'я додатковий «інструмент» для оцінки ризику розвитку і прогресування ОП для оптимізації лікувально-профілактичної тактики у хворих з ДВВКЛ після проведених протоколів хіміотерапії.

5.2 Верифікації регресійної моделі прогнозування розвитку вторинного остеопорозу в пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою

Високу прогностичну точність математичної моделі підтверджує відповідність прогнозованих результатів з теоретично очікуваними. Для верифікації прогностичної цінності математичної моделі обстежено додатково 105 хворих з ДВВКЛ, середній вік ($59,46 \pm 1,84$) років, з них 51 чоловік та 54 жінки.

За розробленою математичною моделлю прогнозування змін МЩКТ прогнозоване значення коефіцієнта низького ризику виникнення ВО було визначено у 20 (19,04 %) хворих з ДВВКЛ, що підтверджує високу чутливість прогностичної моделі. Доведена також висока точність математичної моделі у 22 (20,95 %) пацієнтів, в яких прогнозувалось виникнення ВО з середнім ступенем імовірності. У 24 (22,86 %) хворих прогнозовано виникнення ВО із високим ступенем імовірності та у 39 (37,15 %) хворих із критичним ступенем ризику виникнення остеопоротичних порушень.

Відповідність прогнозованих результатів з теоретично очікуваними у I групі низького ризику зафіксовано в 97,14 %, у II групі середнього ризику – 96,12 %, у III групі високого ризику – 94,29 %, у IV групі з критичним ступенем ризику в 97,14 % випадків. Дані результати підтверджують високу прогностичну точність розробленої математичної моделі.

У таблиці 5.1 наведені умовні позначення кількості пацієнтів для верифікації математичної моделі з визначенням коефіцієнта ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини (Кр-СФСКТ) та відповідні числові значення кількості пацієнтів, а також розраховані основні операційні характеристики досліджуваної моделі при прогнозуванні I низького ступеня, відносно II середнього, III високого та IV критичного ступенів ризику розвитку остеопоротичних порушень.

Таблиця 5.1 – Числові значення кількості пацієнтів для верифікації математичної моделі визначення коефіцієнта ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини низького ступеня по відношенню до середнього, високого та критичного ступенів ризику остеопоротичних порушень

Ступінь ризику	Кількість хворих пацієнтів для верифікації моделі СФСКТ при прогнозуванні I ступеня, відносно II, III та IV ступенів				
	Істинно позитивні II, III, IV ст. (a_{1234})	Сума II, III, IV ст. (a_{1234})	Хибно позитивні I ст. (b_{1234})	Сума I ст. (b_{1234})	Всього ($a_{1234}+b_{1234}$)
II	20	83	2	2	85
III	24		-		
IV	39		-		
I	Хибно негативні (c_{1234})	1	Істинно негативні (d_{1234})	19	Всього ($c_{1234}+d_{1234}$)
					20
Всього:	$a_{1234}+c_{1234}$		$b_{1234}+d_{1234}$		$a_{1234}+b_{1234}+c_{1234}+d_{1234}$
	84		21		105

Примітка. Умовні позначення: a_{1234} – кількість істинно позитивних пацієнтів з II, III та IV ступенями при прогнозуванні I ступеня змін структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ); b_{1234} – кількість хибно негативних пацієнтів з II, III та IV ступенями при прогнозуванні I ступеня змін структурно-функціонального стану кісткової тканини; c_{1234} – загальна кількість хибно негативних прогнозованих пацієнтів з I ступенем, відносно II, III та IV ступенями; d_{1234} – загальна кількість істинно позитивних прогнозованих пацієнтів з I ступенем, відносно II, III та IV ступенями ризику розвитку остеопоротичних порушень.

Проведемо розрахунок основних операційних характеристик математичної моделі з визначенням Кр-СФСКТ при прогнозуванні низького ступеня по відношенню до середнього, високого та критичного ступенів ризику остеопоротичних порушень відповідно до таблиці 5.1 [219].

1. Чутливість (Se) виявлення змін СФСКТ I ступеня, відносно II, III та IV ступенів:

$$Se_{1234}=(a_{1234}/(a_{1234}+c_{1234}))\cdot 100\% \quad (5.2)$$

З врахуванням числових значень (табл. 5.1), отримуємо

$$Se_{1234}=(83/(83+1))\cdot 100\% = (83/84)\cdot 100\%=98,8\%.$$

Отже, ймовірність позитивного результату Кр-СФСКТ I ступеня, відносно II, III та IV ступенів становить 98,8 %.

2. Специфічність (Sp) виявлення змін СФСКТ I ступеня, відносно II, III та IV ступенів:

$$Sp_{1234}=(d_{1234}/(b_{1234}+d_{1234}))\cdot 100\% \quad (5.3)$$

З врахуванням числових значень (табл. 5.1), отримуємо

$$Sp_{1234} = (19/(19+2))\cdot 100\% = (19/21)\cdot 100\%=90,4\%.$$

3. Прогностична цінність позитивного результату (ПЦПР) діагностики пацієнтів із I ступенем, відносно II, III та IV ступенів:

$$\text{ПЦПР}_{1234}=(a_{1234}/(a_{1234}+b_{1234}))\cdot 100\% \quad (5.4)$$

З врахуванням числових значень (табл. 5.1), отримуємо

$$\text{ПЦПР}_{1234}=(83/(83+2))\cdot 100\%=(83/85)\cdot 100\%=97,6\%.$$

4. Прогностична цінність негативного результату (ПЦНР) діагностики пацієнтів із I ступенем, відносно II, III та IV ступенів:

$$\text{ПЦНР}_{1234}=(d_{1234}/(c_{1234}+d_{1234}))\cdot 100\% \quad (5.5)$$

З врахуванням числових значень (табл. 5.1), отримуємо

$$\text{ПЦНР}_{1234}=(19/(19+1))\cdot 100\%=(19/20)\cdot 100\%=95\%.$$

5. Відношення правдоподібності позитивного (LR+) результату виявлення пацієнтів із I ступенем, відносно II, III та IV ступенів:

$$LR+_{1234} = (Se_{1234}/(100-Sp_{1234})) \quad (5.6)$$

З врахуванням числових значень (табл. 5.1), отримуємо

$$LR+_{1234} = (98,8/(100- 90,4)) = 98,8/9,6=10,29$$

Отже, ймовірність отримання позитивного результату змін СФСКТ у пацієнтів із II, III та IV ступенем у 10,29 рази більша, порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із I ступенем.

6. Відношення правдоподібності негативного (LR-) результату виявлення пацієнтів із I ступенем, відносно II, III та IV ступенів:

$$LR-_{1234} = ((100-Se_{1234})/Sp_{1234}) \quad (5.7)$$

З врахуванням числових значень (табл. 5.1), отримуємо

$$LR-_{1234} = ((100-98,8)/90,4) = 0,013$$

Отже, ймовірність отримання негативного результату змін СФСКТ у пацієнтів із I ступенем у 76,9 разів більша (1/0,013), порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із II, III та IV ступенем.

7. Точність КРКС $_{312} = ((a_{312} + d_{312}) / (a_{312} + b_{312} + c_{312} + d_{312})) * 100\%$ (5.8)

З врахуванням числових значень (табл. 5.1), отримуємо:

$$\text{Точність СФСКТ}_{1234} = ((83+19)/(83+2+1+19)) * 100\% = (102/105) * 100\% = 97,1\%$$

Отже, частка правильних результатів прогнозування низького ступеня змін СФСКТ становить 97,14 %.

У Додатку Г.1 наведені умовні позначення кількості пацієнтів для верифікації математичної моделі з визначенням Кр-СФСКТ, відповідні числові значення кількості пацієнтів, а також розраховані основні операційні характеристики досліджуваної моделі при прогнозуванні II середнього ступеня, відносно I, III та IV ступенів змін СФСКТ.

У Додатку Г.2 наведені умовні позначення кількості пацієнтів для верифікації математичної моделі з визначенням Кр-СФСКТ, відповідні числові значення кількості пацієнтів, а також розраховані основні операційні характеристики досліджуваної моделі при прогнозуванні III високого ступеня, відносно I, II та IV ступенів змін СФСКТ.

У Додатку Г.3 наведені умовні позначення кількості пацієнтів для верифікації математичної моделі з визначенням Кр-СФСКТ, відповідні числові значення кількості пацієнтів, а також розраховані основні операційні характеристики досліджуваної моделі при прогнозуванні IV критичного ступеня, відносно I, II та III ступенів змін СФСКТ.

У таблиці 5.2 наведені узагальнені операційні характеристики математичної моделі прогнозування остеопоротичних порушень I-IV ступенів тяжкості у пацієнтів з ДВВКЛ.

Згідно з проведеним прогнозуванням, достовірність що у пацієнтів розвинуться остеопоротичні зміни низького ступеня при попередньо спрогнозованому ризику виникнення порушень СФСКТ становить 98,8 %, достовірність виникнення порушень СФСКТ середнього ступеня при попередньо спрогнозованому ризику – 97,5 %, правильність результату прогнозування високого ступеня становила 95,2 % та критичного ступеня змін СФСКТ – 98,5 %. Розроблена математична модель прогнозування розвитку ВО має достатню діагностичну цінність: достовірність того, що в пацієнта розвинеться ВО при попередньо спрогнозованому ризику виникнення остеопоротичних порушень становить 96,17 %, рівень статистичної значущості $p < 0,05$.

Для оцінювання прогностичної цінності запропонованої математичної моделі прогнозування змін СФСКТ проводився ROC-аналіз, отримано ROC-криві для чотирьох ступенів ризику остеопоротичних порушень, визначено відповідні площі під кривими (Area Under Curve (AUC)) для оцінювання якості запропонованої математичної моделі (рис. 5.6). Як видно з рисунка 5.6, площа

під кривою $AUC_1=0,869$ (якість класифікації I ступеня СФСКТ); $AUC_2=0,758$ (якість класифікації II ступеня СФСКТ); $AUC_3=0,808$ (якість класифікації III ступеня СФСКТ); $AUC_4=0,891$ (якість класифікації IV ступеня СФСКТ). Отже, відповідно до ROC-аналізу, прогнозування I, II та III ступенів ризику остеопоротичних порушень є високими, для IV ступеня ризику – відмінним.

Таблиця 5.2 – Узагальнені операційні характеристики математичної моделі прогнозування остеопоротичних порушень I-IV ступенів тяжкості у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами

№ п/п	Позначення операційних характеристик	Ступені тяжкості вторинного остеопорозу				Усереднені значення операційних характеристик
		I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	
1.	Se, %	98,8	97,5	95,2	98,5	97,5
2.	Sр, %	90,4	83,3	90,9	95	89,9
3.	ПЦПР, %	97,6	95,2	97,5	96,9	96,8
4.	ПЦНР, %	95	90,9	83,3	97,4	91,6
5.	LR+	10,29	5,83	10,7	19,7	11,6
6.	LR-	0,013	0,03	0,05	0,016	0,03
7.	Точність прог- нозування, %	97,14	96,12	94,29	97,14	96,17
Примітка. Se – чутливість, Sр – специфічність, ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату, ПЦНР – прогностична цінність негативного результату, LR+ – відношення правдоподібності позитивного результату, LR- – відношення правдоподібності негативного результату.						

Розроблена нова математична модель оцінки ризику розвитку змін СФСКТ дозволяє за мінімальним набором клінічних показників (вік, стать, історія переломів в анамнезі, рівнем $\beta 2$ - мікроглобуліну в сироватці крові) та вимірюванням структурного стану трабекулярної частини в кістковому вікні поперекових хребців (L_1-L_5) в одиницях Хаунсфілда за допомогою зрізів

пошарової КТ, встановити можливість розвитку та прогресування вторинного остеопорозу у пацієнтів з ДВВКЛ.

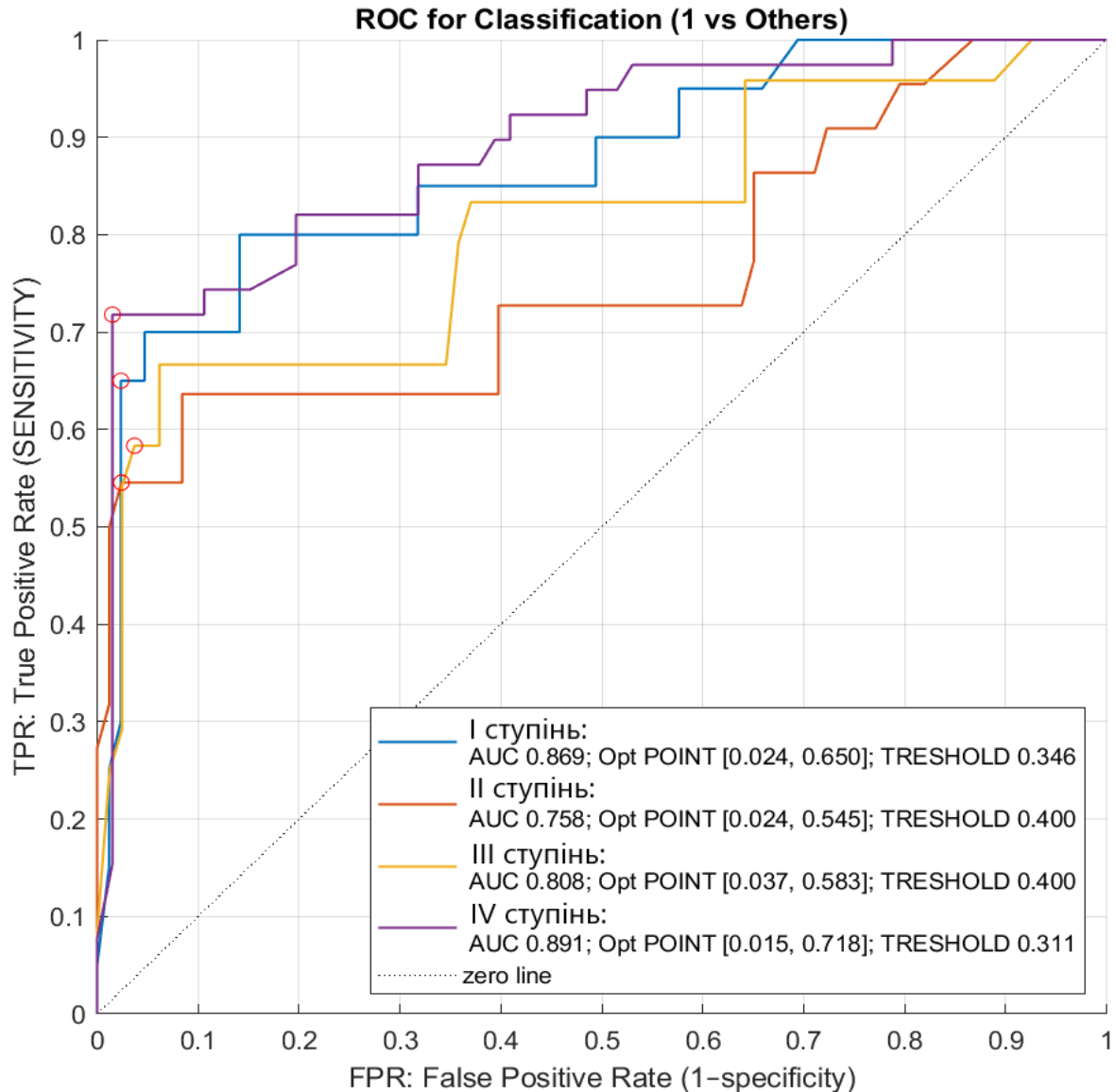


Рисунок 5.6 – ROC-криві для прогнозування I-IV ступенів ризику розвитку остеопоротичних порушень у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами

Розроблена кількісна модель оцінки наявних факторів ризику та прогнозування розвитку вторинних остеопоротичних порушень дозволяє провести своєчасну діагностику, виділити групи ризику та обрати профілактичну тактику, що дозволить знизити ризик розвитку остеопорозу та його ускладнень з

використанням антиостеопоротичних препаратів різних груп серед данної кагорти пацієнтів.

5.3 Стратифікація пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримують преднізолоновмісні курси хіміотерапії на групи ризику розвитку вторинних остеопоротичних порушень

Низька МЦКТ є одним із провідних чинників ризику розвитку ОП. Розрідження кістки, зниження МЦКТ, порушення мікроархітекtonіки, підвищення її крихкості веде до розвитку переломів, що є типовими проявами ОП [65]. Відсутність характерної клініки остеопенії, визначає необхідність ретельного обліку чинників ризику розвитку ОП при діагностиці, виборі тактики лікування і проведення профілактики остеопоротичних змін в онкогематологічних хворих, що отримують преднізолоновмісні курси хіміотерапій.

Призначення протипухлинних хіміопрепаратів призводить до порушення кісткового метаболізму. Пацієнтів з онкологічною патологією відносять до групи ризику розвитку ВО та переломів у зв'язку з безпосереднім впливом пухлинного процесу й побічними ефектами хіміотерапевтичних препаратів.

Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій з остеопорозу (2017) [4, 5] та національних керівництв [172] нами розроблений алгоритм діагностики ВО та супровідної терапії остеопоротичних порушень у пацієнтів з ДВВКЛ, що отримували преднізолоновмісні курси хіміотерапії за станом МЦКТ та морфометричними показниками (рис. 5.7).

Враховуючи загальновідомий факт, що ОП частіше уражає пацієнтів жіночої статі, при побудові алгоритму чоловікам присвоювали 1 бал, жінкам – 2 бали.

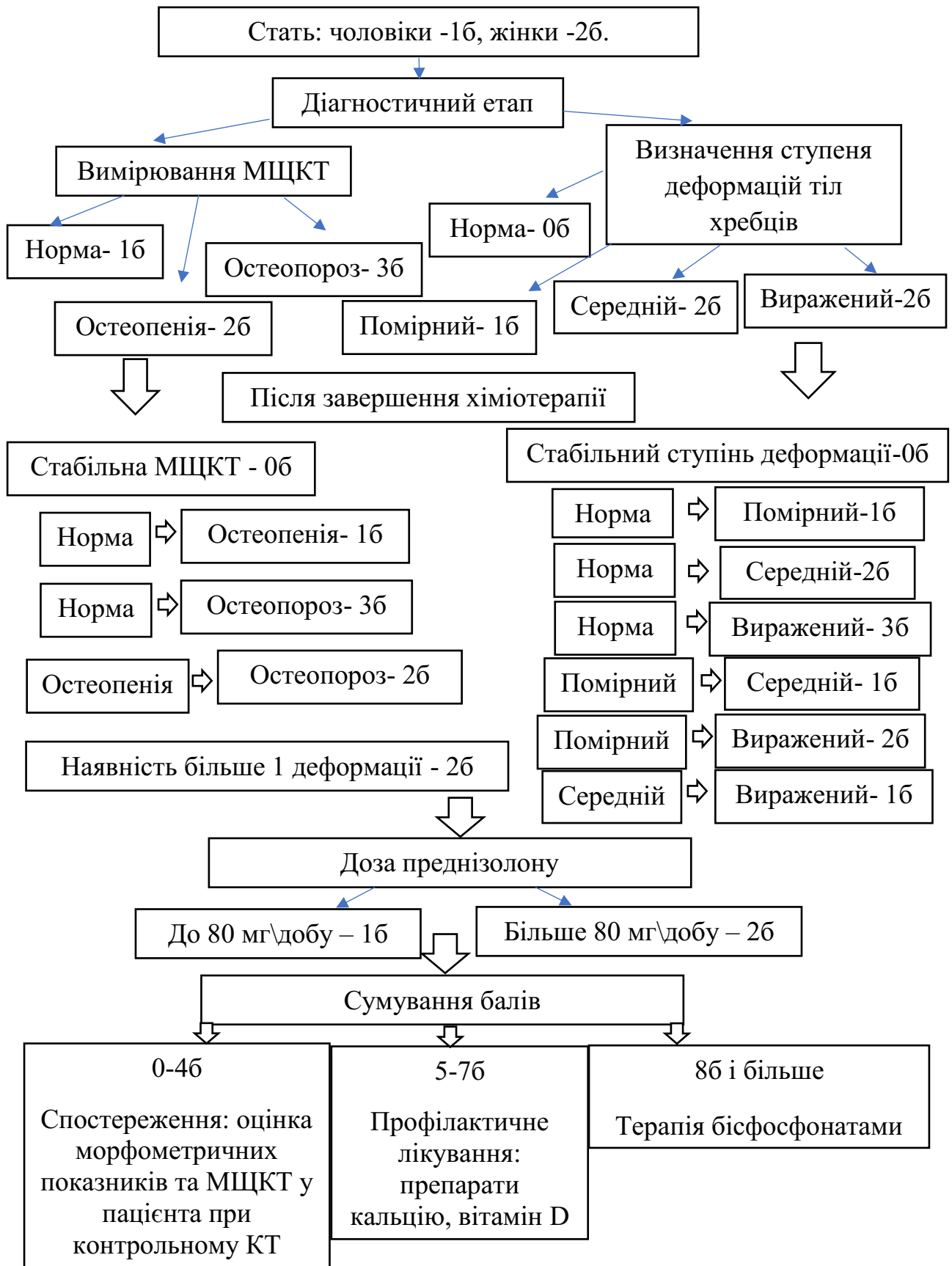


Рисунок. 5.7 – Алгоритм стратифікації пацієнтів з ДВВКЛ для профілактики вторинних остеопоротичних порушень

На ДЕ оцінювали СФСКТ за допомогою КТ, при нормальних показниках МЦКТ в алгоритм вносили 1 бал, при остеопенії – 2 бали, ОП – 3 бали. При оцінці морфометричних показників: без наявності деформацій тіл поперекових хребців (норма) – 0 балів, помірний ступінь деформації – 1 бал, середній та виражений ступені деформації – 2 бали.

ПЗХ та повторної оцінки МЦКТ, у випадку стабільних змін СФСКТ в межах норми, остеопенії та ОП, пацієнтам присвоювали 0 балів. У разі зміни нормальних значень МЦКТ до рівня остеопенії – 1 бал, при зміні нормальних показників на ДЕ до ОП ПЗХ – 3 бали. При зниженні МЦКТ від рівня остеопенії на ДЕ до ОП ПЗХ – 2 бали.

Результати наших досліджень показали зміни МЦКТ від нормальних показників на ДЕ до остеопенії ПЗХ у 11 (22,91 %) пацієнтів з них 5 чоловіків, 6 жінок (рис. 5.8). У 35 (72,92 %) пацієнтів (11 чоловіків, 24 жінок) визначалося зниження МЦКТ від рівня остеопенії на ДЕ до ОП ПЗХ. Зміну МЦКТ від нормальних показників на ДЕ до значень ОП ПЗХ виявлено лише у 2 (4,17 %) пацієнтів жіночої статі.

При визначенні морфометричних значень висоти тіл хребців ПЗХ, у разі стабільних змін морфометричних значень пацієнтам присвоювали 0 балів. У випадку появи ПЗХ деформації помірного ступеня – 1 бал, середнього ступеня – 2 бали, вираженого ступеня – 3 бали. При зміні помірного ступеня деформації на ДЕ на середній ступінь ПЗХ оцінювали в 1 бали, з помірного ступеня деформації на ДЕ на виражений ступінь ПЗХ – 2 бали. Зміна середнього ступеня деформації на ДЕ на виражений ступінь ПЗХ присвоювали – 1 бал. За умови наявності 2 і більше деформацій тіл хребців додатково присвоювали 2 бали.

Після курсів хіміотерапії нами виявлено появу помірного ступеня деформації тіл хребців у 15 (36,58 %) пацієнтів, з них у 6 чоловіків та 9 жінок, середнього ступеня деформації поперекових хребців в 5 (12,19 %) пацієнтів, з них у 1 чоловіка, 4 жінок та вираженого ступеня у 2 (4,88 %) обстежених жінок (рис. 5.9). Зміну помірного ступеня деформації на ДЕ на середній ступінь ПЗХ

виявлено у 9 (21,95 %) пацієнтів (4 чоловіків та 5 жінок), помірного на виражений у 3 (7,33 %) пацієнтів (1 чоловіка та 2 жінок). Середній ступінь деформації змінився на виражений ПЗХ у 7 (17,07 %) пацієнтів (2 чоловіків та 5 жінок). Наявність 2 і більше деформацій тіл хребців виявлено у 5 пацієнтів (1 чоловіка та 4 жінок).

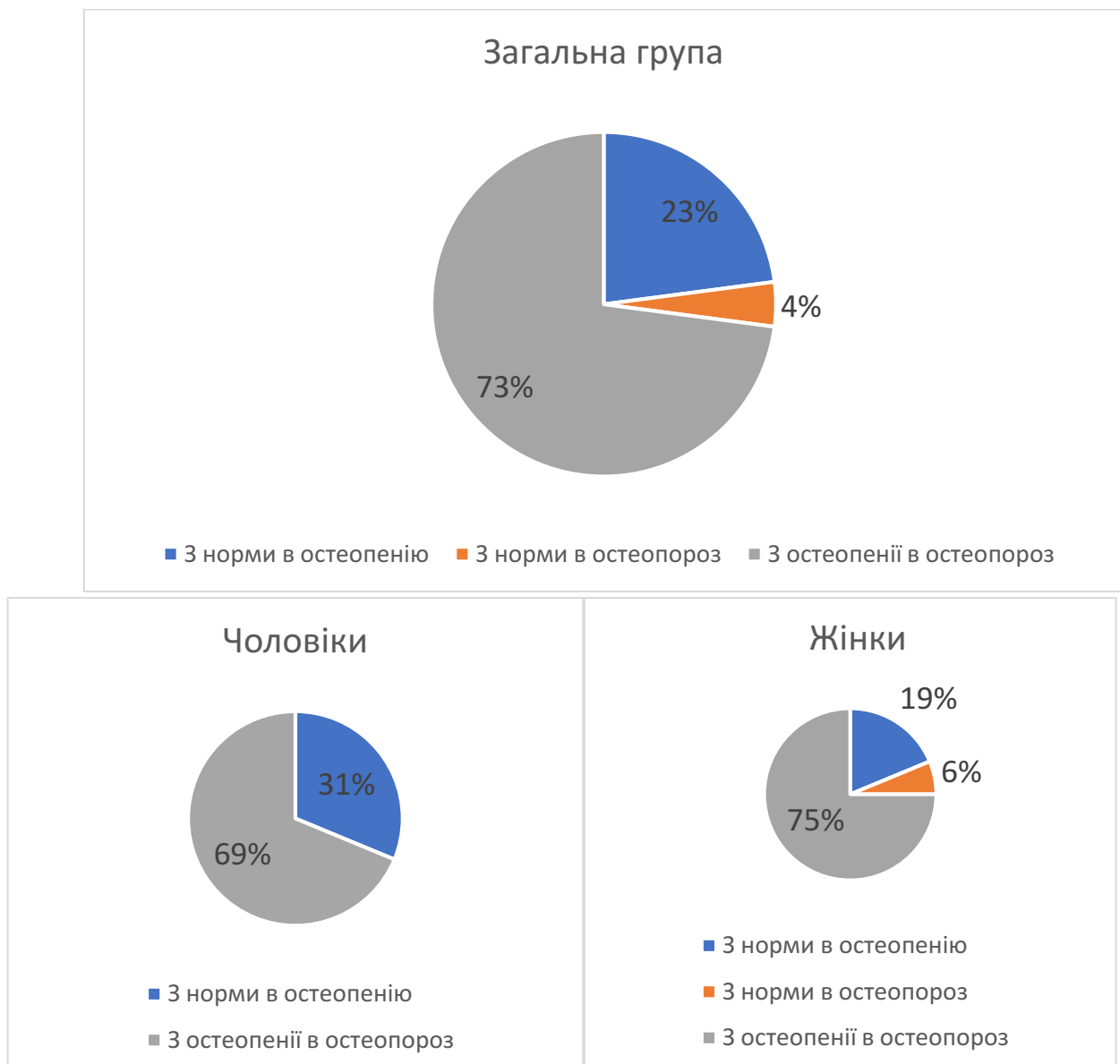


Рисунок 5.8 – Динаміка змін мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою після завершення лікування

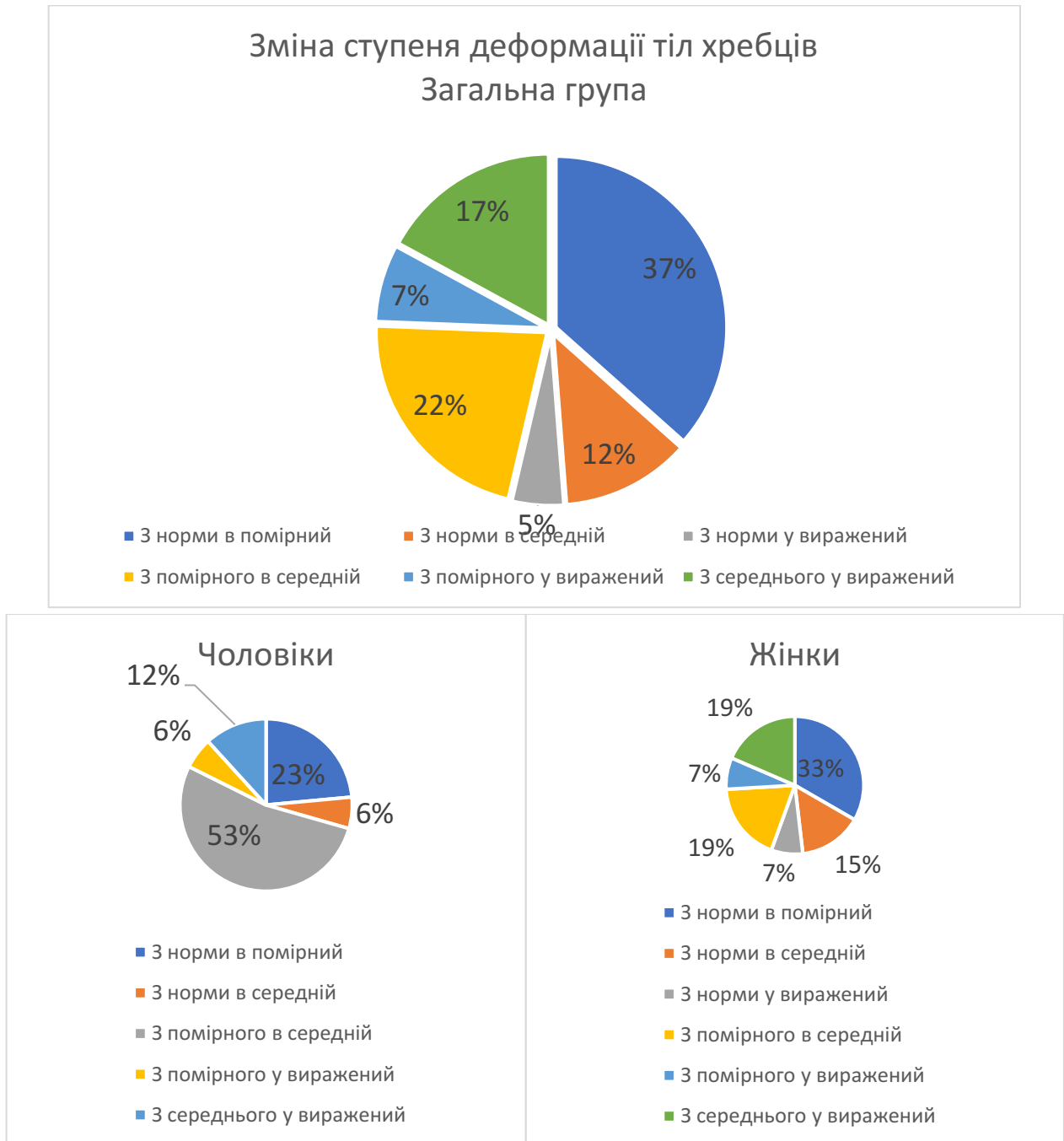


Рисунок 5.9 – Динаміка змін ступенів деформацій тіл хребців у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою після завершення лікування

Враховуючи, що протоколи поліхіміотерапії СНОР та R-СНОР є преднізолонівмісними, ми брали до уваги добову дозу преднізолону в нашому алгоритмі, як важливий фактор розвитку ВО [158]. Залежно від дози отриманого преднізолону під час проведення ПХТ, пацієнти були поділені на категорії: при добовій дозі преднізолону 60-80 мг/добу присвоювали 1 бал, 80-100 мг/добу – 2

бали (рис. 5.10). Добову дозу преднізолону в межах 60-80 мг/добу отримали 62 (53,91 %) пацієнта (31 чоловік та 35 жінок), та 53 (46,09 %) пацієнта (28 чоловіків та 22 жінок) отримували дозу преднізолону 80-100 мг/добу.

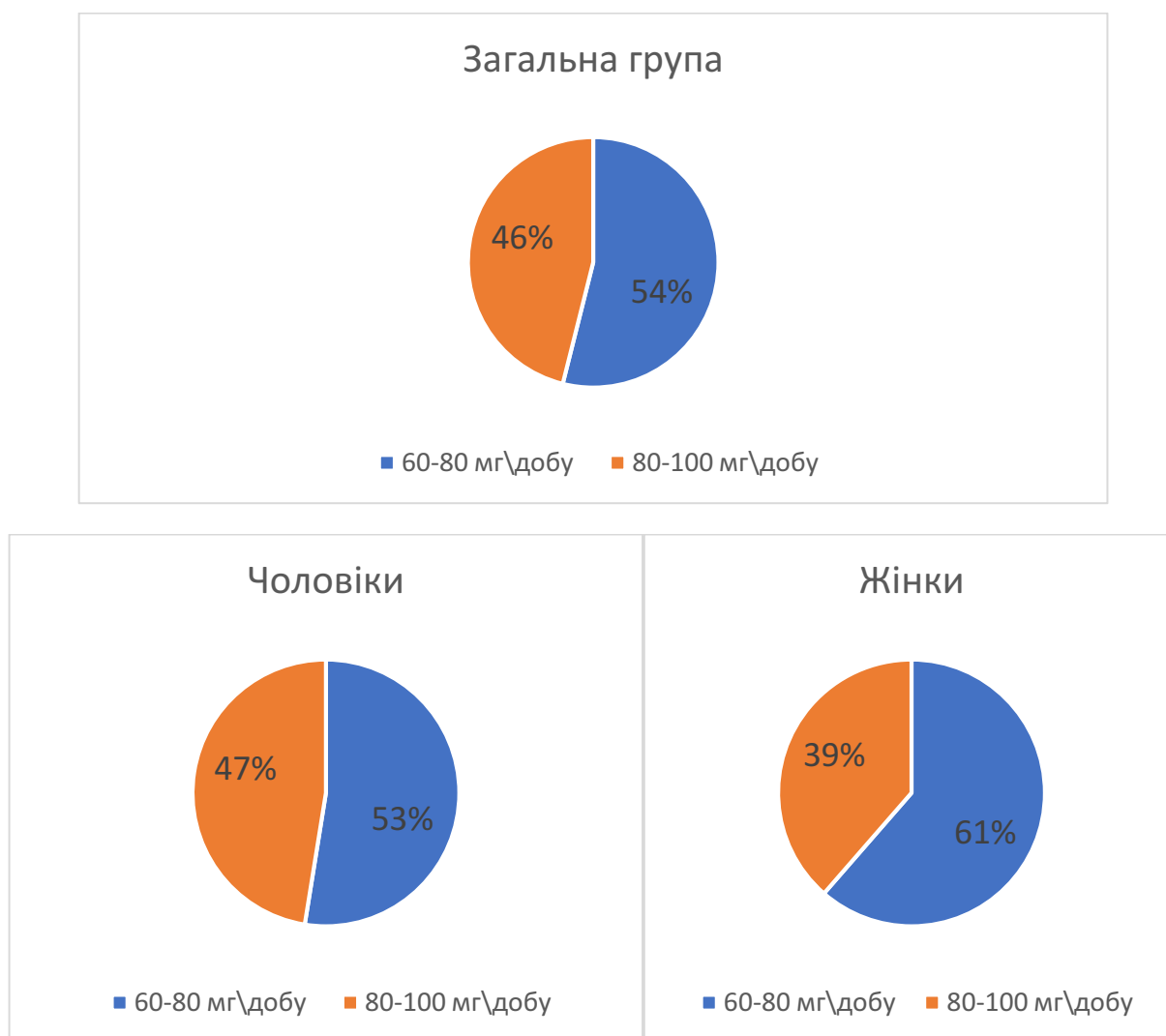


Рисунок 5.10 – Розподіл пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою за отриманою добовою дозою преднізолону

У пацієнтів які отримали дозу преднізолону в межах 60-80 мг/добу спостерігалися зміни МЩКТ з нормальних показників на ДЕ до рівня остеопенії ПЗХ в 5 (8,06 %) пацієнтів (3 чоловіків та 2 жінок), від рівня остеопенії на ДЕ до ОП ПЗХ в 15 (24,19 %) пацієнтів з них 4 чоловіків та 11 жінок (рис. 5.11). Змін МЩКТ від нормальних показників на ДЕ до рівня ОП ПЗХ в даній групі не прослідковувалося.

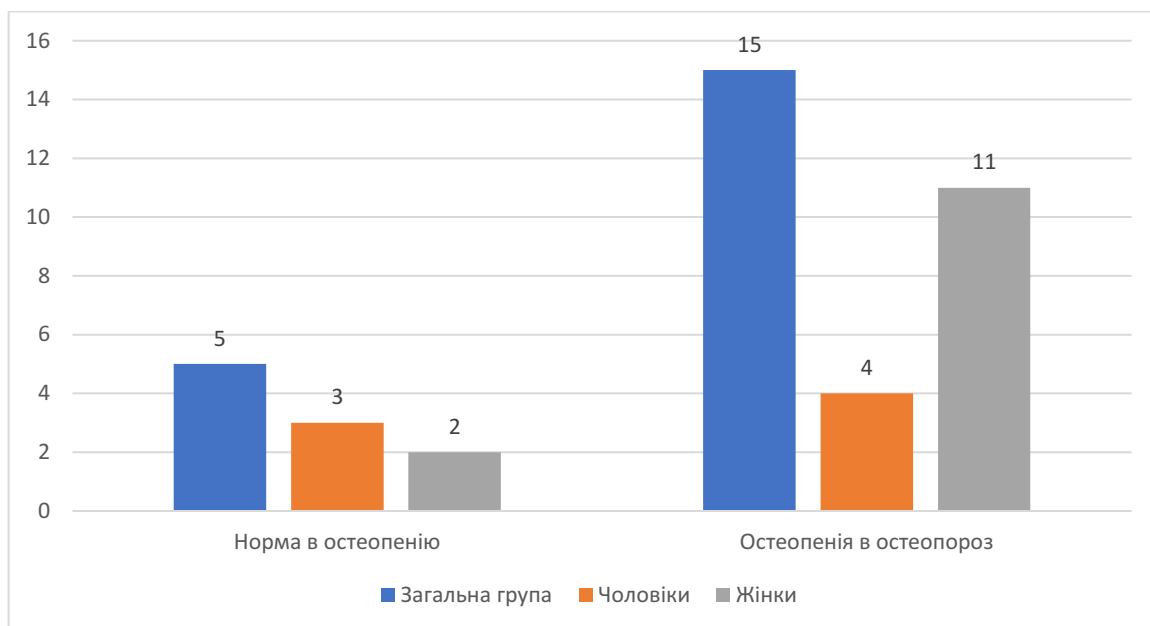


Рисунок 5.11 – Кількісна характеристика змін МЦКТ у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою після завершення лікування при дозі преднізолону 60-80 мг/добу

У пацієнтів які отримали дозу преднізолону в межах 80-100 мг/добу спостерігалися зміни МЦКТ з нормальних показників на ДЕ до рівня остеопенії ПЗХ в 6 (11,32 %) пацієнтів (2 чоловіків та 4 жінок), від рівня остеопенії на ДЕ до ОП ПЗХ в 20 (37,74 %) пацієнтів (7 чоловіків та 13 жінок). Зміна МЦКТ від нормальних значень на ДЕ до рівня ОП ПЗХ змінилася у 2 жінок (рис. 5.12).

ПЗХ проводилась стратифікація пацієнтів за розробленим алгоритмом у відповідні групи ризику для подальшої тактики ведення пацієнтів з ДВБКЛ з метою профілактики остеопоротичних порушень. Якщо пацієнт в загальній сумі набирає до 4 балів згідно алгоритму, рекомендовано провести переоцінку ризику переломів за допомогою FRAX через 3 роки, оцінити МЦКТ та морфометричні показники при контрольній КТ.

У випадку отриманого результату в межах 5-7 балів – пацієнту рекомендовано проводити профілактичне лікування вторинних остеопоротичних порушень препаратами кальцію та вітаміну D [173, 175].

Переоцінку ризику переломів за допомогою FRAX і визначення МЩКТ та наявності деформацій тіл хребців рекомендовано виконувати кожні 2 роки.

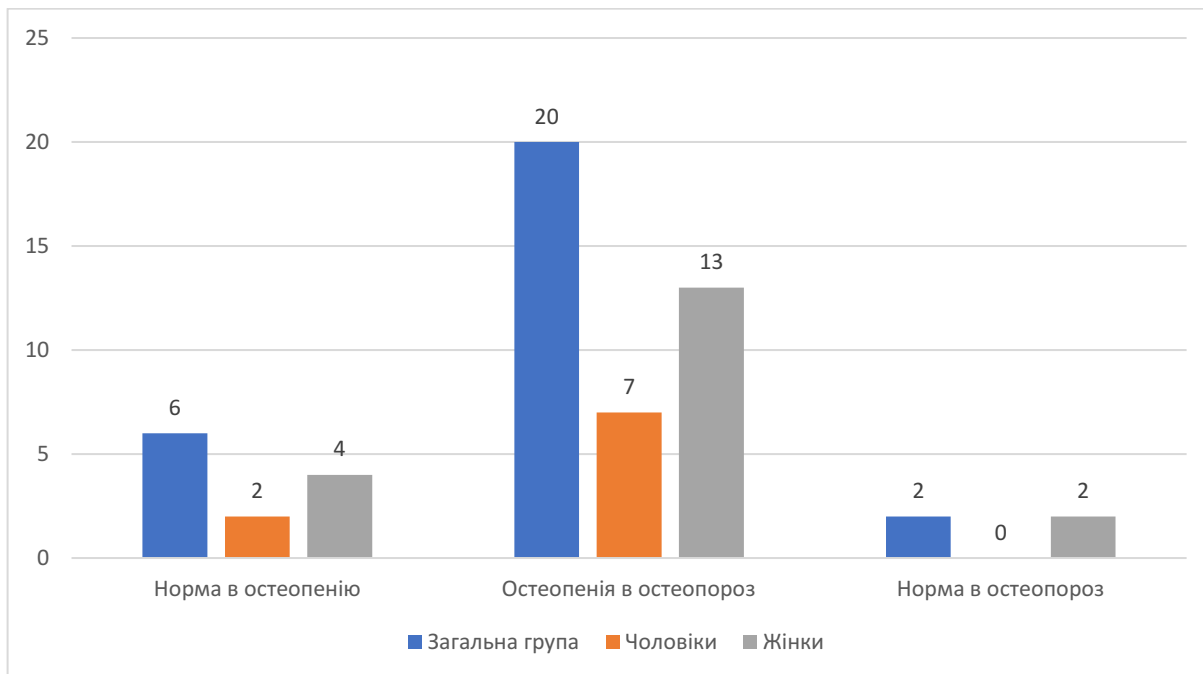


Рисунок 5.12 – Кількісна характеристика змін МЩКТ у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою після завершення лікування при дозі преднізолону 80-100 мг/добу

Пацієнти які набирають більше 8 балів мають найвищий ризик ВО та його ускладнень у вигляді остеопоротичних переломів, їм рекомендована терапія бісфосфонатами [176]. Переоцінка ризику переломів за допомогою FRAX, визначення МЩКТ та морфометричних показників повинні виконуватися кожні 12 місяців.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [179, 186-188].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останні роки відмічається підвищення захворюваності на НХЛ. За даними Національного канцер-реєстру в 2010 році показник захворюваності на НХЛ в Україні складав 5,2 на 100 тис. населення, у 2016 році збільшився майже на 15 % – до 5,9, в 2019 році показник становив 6,8 [1]. Найпоширенішим варіантом НХЛ є ДВВКЛ, що складає близько 30 % усіх вперше діагностованих лімфом [16].

Стандартом лікування ДВВКЛ є протоколи ПХТ, що містять комбінації цитостатичних препаратів і преднізолону. Актуальним питанням є досягнення стійкої безрецидивної ремісії та профілактика ранніх та віддалених наслідків ПХТ. Одним із таких наслідків є зниження МЦКТ. Порушення формування нормальної архітекτονіки кісток, зумовлене зниженням МЦКТ, призводить до статистично значущого підвищення частоти переломів.

Метою нашого дослідження було вивчити динаміку змін СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ залежно від статі, віку, маркерів клінічного перебігу захворювання, протоколів та тривалості курсів ПХТ, оптимізувати ранню діагностику, прогнозувати розвиток ВО та розробити алгоритм супровідної терапії порушень МЦКТ у хворих, що отримують преднізолоновмісні курси хіміотерапії.

Нами обстежено 115 пацієнтів з вперше виявленою ДВВКЛ, які проходили лікування на базі хіміотерапевтичного відділення комунального закладу "Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер" Тернопільської обласної ради впродовж 2019-2022 рр. Середній вік пацієнтів становив $(57,86 \pm 1,40)$ років. Серед обстежених пацієнтів було 58 жінок та 57 чоловіків. Жінки віком до 45 років становили 15,5 %, від 45 до 55 років – 12,1 % та старше 55 років – 72,4 %. Середній вік обстежених жінок становив $(61,02 \pm 2,06)$ років. Чоловіки

віком до 50 років було 29,8 % та старше 50 років – 70,2 % пацієнтів. Середній вік обстежених чоловіків становив $(54,65 \pm 1,810)$ років.

Клінічний діагноз виставлявся за допомогою патогістологічного та імуногістохімічного дослідження біопсійного матеріалу утворення середостіння або лімфовузлів, відповідно до класифікації пухлин гемопоетичної та лімфоїдної тканин згідно з Міжнародною клінікоморфологічною класифікацією ВООЗ (2016). Стадіювання захворювання за системою Ann Arbor проводили згідно даних КТ (шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини і таза). Для оцінки індивідуального ризику раннього прогресування захворювання у всіх пацієнтів було визначено стандартний Міжнародний прогностичний індекс (МПІ) – IPI-NCCN. Прогноз ризику ураження кісткового мозку визначали за даними онлайн-калькулятора, де враховували наявність клінічних В-симптомів, стадію захворювання, рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів, вік та збільшення клубових або пахових лімфовузлів. Для оцінки абсолютного ризику виникнення остеопоротичних переломів використовували алгоритм FRAX, QFracture.

Дослідження проводилось відповідно до розробленої програми обстеження пацієнта з оцінкою вивчення анамнестичних даних, характеристики скарг, об'єктивного, лабораторного, інструментального дослідження. Анамнестичне вивчення медико-біологічних чинників у ході обстеження пацієнтів дало можливість виявити модифікуючі фактори ризику розвитку ОП. Недостатню фізичну активність підтвердили 40,35 % чоловіків та 55,17 % жінок. Курили сигарети в минулому 36,84 % чоловіків та 45,61 % курили на момент обстеження, зловживали алкоголем 19,29% чоловіків. Курили сигарети в минулому 15,51 % жінок, на момент обстеження курили 8,62 %, зловживання алкоголем заперечили усі обстежені жінки. На недостатню кількість в харчовому добовому раціоні кисломолочних продуктів вказали 60,34 % жінок та 47,36 % чоловіків.

В анамнезі перенесли низькоенергетичні переломи різної локалізації 13,04 % пацієнтів. У 6,08 % пацієнтів спостерігалися периферичні переломи, в

5,21 % – переломи хребта та у 1,79 % переломи шийки стегнової кістки. У 8,62 % жінок спостерігалися периферичні низькоенергетичні переломи, у 6,89 % жінок – переломи хребта, у 3,44 % – перелом шийки стегнової кістки. У 5,26 % чоловіків відмічалися периферичні переломи, у 1 чоловіка перелом хребта. Обтяжений анамнез щодо переломів шийки стегнової кістки у батька/матері був виявлений у 9,56 % пацієнтів.

У 68,69 % обстежених пацієнтів діагностовано супутні захворювання, кількість і важкість коморбідної патології пропорційно зростала до віку і була найвищою в старших вікових групах пацієнтів. У структурі супутньої патології домінували хвороби системи кровообігу (51,21 %), хвороби органів дихання (18,94 %), органів травлення (12,11 %), сечовидільної системи (8,37 %), захворювання ендокринної системи (6,73 %) та сполучної тканини (2,88 %). Достовірної різниці у частоті перенесених і наявних соматичних захворювань між групою чоловіків та жінок не виявлено ($p > 0,05$).

На момент первинної госпіталізації загальний стан ми оцінювали як задовільний у 70,43 % пацієнтів, у 27,8 % середньої тяжкості, та у 1,74 % тяжкий. Наявність клінічних В-симптомів у дебюті захворювання визначали у 53,91 % пацієнтів: у 59,65 % чоловіків та 48,28 % жінок. Підвищення температури тіла до субфебрильних та/або фебрильних цифр без наявності будь-яких запальних ознак відмічалась у 56,52 % пацієнтів, зниження маси тіла > 10 % протягом останніх 6 місяців відмічали 27,83 % хворих, збільшення периферичних лімфатичних вузлів у 54,78 % пацієнтів, профузна нічна пітливість спостерігалась у 16,52 %. Симптомів пухлинної інтоксикації не виявлено у 46,09% пацієнтів, що відповідало стадії А.

При оцінці соматичного статусу за рейтинговою шкалою ECOG 42,61 % пацієнтів були повністю активними і здатними виконувати звичні фізичні навантаження, 31,30 % були обмежені у виконанні інтенсивних фізичних навантажень, 21,74 % пацієнтів вільно пересувалися і себе обслуговували, але

відмічали швидку втомлюваність та слабкість та 4,35 % були фізично обмежені та проводили у ліжку більшу частину світлого часу доби.

Усім обстеженим проводили антропометричні вимірювання, середнє значення ваги становило $(72,10 \pm 1,55)$ кг, зросту – $(174,03 \pm 0,64)$ см, ІМТ – $(23,67 \pm 0,42)$ кг/м². Підвищений ІМТ був у 37,39 % пацієнтів, у 45,22 % ІМТ був у межах норми, недостатня маса спостерігалася у 17,39 % пацієнтів.

У 89,29 % хворих з ДВВКЛ на ДЕ спостерігається висока імовірність ураження кісткового мозку. Прогноз ризику ураження кісткового мозку визначали за допомогою онлайн-калькулятора, де враховували наявність клінічних В-симптомів, стадію захворювання, рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів, вік та збільшення клубових або пахових лімфовузлів. Згідно з класифікацією Ann Arbor найчастіше визначалась II стадія захворювання у 46,09 % пацієнтів, в 20,87 % хворих III стадію з ураженням лімфатичних зон з обох боків діафрагми, у 28,69 % діагностовано IV стадію з дисемінованим ураженням та у 4,35 % пацієнтів I локалізовану стадію захворювання.

Середній рівень гемоглобіну у хворих загальної групи з ДВВКЛ на ДЕ становив $(120,82 \pm 2,24)$ г/л ($p < 0,05$): у чоловіків – $(130,18 \pm 2,97)$ г/л; у жінок – $(111,62 \pm 2,91)$ г/л, що відповідало показникам анемії легкого ступеня. Середнє значення кількості лейкоцитів у крові в загальній групі пацієнтів на ДЕ перебувало в межах референтних значень і становило $(6,98 \pm 0,61) \times 10^9$ /л: у чоловіків – $(6,35 \pm 0,42) \times 10^9$ /л; у жінок – $(7,67 \pm 1,17) \times 10^9$ /л, $p < 0,05$. При оцінці ризику ураження кісткового мозку низький ризик виявлено у 10,71 % пацієнтів, середній – у 50 % та високий – у 39,29 % хворих.

При оцінці біохімічних показників на ДЕ, середні значення маркерів ураження лімфопроліферативної системи були: β -2-мікроглобулін – $(3129,27 \pm 111,19)$ нг/мл, ЛДГ – $(228,56 \pm 12,31)$ Од/л ($p < 0,05$). Підвищений показник β -2-мікроглобуліну спостерігався в 81,74 % пацієнтів. Підвищений рівень ЛДГ був у 60,87 %. Середнє значення ЛФ становило $(98,78 \pm 3,40)$ Од/л, підвищений рівень спостерігався у 26,96 % пацієнтів.

За оцінкою індивідуального ризику раннього прогресування захворювання, середній показник міжнародного прогностичного індексу (ІРІ-NCCN) для загальної групи становив $(3,03 \pm 0,17)$ бали, середній показник ІРІ-NCCN для чоловіків був $(2,81 \pm 0,24)$ бали, для жінок – $(3,26 \pm 0,25)$ бали, ($p < 0,05$). 67,82 % пацієнтів перебували в групі з низьким середнім прогностичним ризиком, що відповідало відносно сприятливому прогнозу стосовно тривалості безрецидивної виживаності, як у жінок так і чоловіків.

При оцінці абсолютного 10-ти річного ризику остеопоротичних переломів у пацієнтів на ДЕ за допомогою опитувальника FRAX, показник ризику ООП в загальній групі становив $(3,88 \pm 0,26)$ %, у жінок – $(5,15 \pm 0,43)$ %, у чоловіків – $(2,77 \pm 0,15)$ %; ризик ПСК у загальній групі становив $(1,55 \pm 0,18)$ %, в жінок – $(1,74 \pm 0,34)$ %, у чоловіків – $(0,63 \pm 0,12)$ %, $p < 0,05$.

За опитувальником QFracture (з додатковою можливістю розрахувати ризик перелому кістки від 1 року до 10 років) середнє значення ризику ООП у всіх пацієнтів становило $(4,80 \pm 0,59)$ %, у жінок – $(7,11 \pm 1,06)$ %, у чоловіків – $(2,78 \pm 0,38)$ %; показник ризику ПСК у загальній групі становив $(2,17 \pm 0,38)$ %, у жінок – $(3,23 \pm 0,72)$ %, в чоловіків – $(1,25 \pm 0,27)$ %, $p < 0,05$.

За результатами опитувальників FRAX та QFracture низький ризик ООП спостерігався у 56,52 % пацієнтів, з них у 80,70 % чоловіків та 32,76 % жінок, середній ризик ООП було виявлено у 31,31 % пацієнтів, з них у 15,79 % чоловіків та 46,55 % жінок, високий ризик ООП визначався у 12,17 % пацієнтів, з них 3,51 % чоловіків та у 20,69 % жінок. Низький ризик ПСК було виявлено у 53,91 % пацієнтів, з них у 78,95 % чоловіків та 29,31 % жінок, середній ризик ПСК у 30,44 % пацієнтів, з них у 15,79 % чоловіків та 44,83 % жінок, високий ризик ПСК визначався у 15,65 % пацієнтів, з них у 5,26 % чоловіків та у 25,86 % жінок, $p < 0,05$. При порівнянні отриманих даних згідно опитувальників визначався значно вищий ризик ООП та ПСК у жіночої статі по всіх показниках: FRAX – ООП був збільшений на 85,92 % і ризик FRAX– ПСК на 176,19 %; QFracture –

ООП був збільшений на 155,76 % та ризик QFracture –ПСК на 158,4 % порівняно з групою чоловіків, $p < 0,05$.

Променева діагностика відіграє значну роль у встановленні діагнозу, стадіюванні та оцінці ефективності лікування лімфом. «Золотим» стандартом оцінки стану МЩКТ в більшості епідеміологічних досліджень вважається двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DEXA) [7], проте на даний час в Україні існує недостатня кількість денситометрів, ядерно-медичної апаратури експертного класу (ПЕТ/КТ-сканерів) та дорога вартість обстеження, тому більша частина пацієнтів з лімфомами проходять КТ на різних етапах діагностики та лікування захворювання. Оцінку СФСКТ проводили за допомогою КТ, визначення МЩКТ здійснювали в трабекулярній частині поперекових хребців (L_1-L_5) в ОХ.

При оцінці стану трабекулярної кісткової тканини поперекових хребців (L_1-L_5) у хворих з ДВВКЛ на ДЕ, середні значення МЩКТ в загальній групі обстежених пацієнтів становили $(145,56 \pm 4,08)$ ОХ, що відповідало остеопенічним змінам кісткової тканини. При гендерній порівняльній оцінці в чоловіків середнє значення МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_5) становило $(157,18 \pm 5,54)$ ОХ. Дані значення були характерними для нормальної щільності кісткової тканини. У жінок на ДЕ переважали остеопенічні зміни кісткової тканини, середнє значення МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_5) було у межах $(134,14 \pm 5,65)$ ОХ, $p < 0,01$.

При аналізі вікових особливостей СФСКТ визначено, що у жінок віком до 45 років переважали нормальні показники МЩКТ, середнє значення МЩКТ усіх п'яти поперекових хребців (L_1-L_5) становило $(206,32 \pm 14,27)$ ОХ. У жінок середнього віку (45-55 років) середнє значення МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_5) було $(162,09 \pm 11,03)$ ОХ. В даній віковій групі лише у 18,93 % жінок спостерігалися зміни характерні для остеопенії. Відповідно остеопоротичні зміни кісткової тканини переважали у групі жінок старше 55 років, значення МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_5) становило $(114,02 \pm 3,03)$ ОХ, ($p < 0,05$). У

чоловіків до 50 років середнє значення МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_5) становило ($193,90 \pm 8,76$) ОХ, що відповідало нормальним показникам. У групі чоловіків старше 50 років середнє значення МЩКТ було ($141,58 \pm 5,34$) ОХ, що відповідало остеопенії.

При оцінці стану МЩКТ в залежності від стадії захворювання за App Arbor, у групі пацієнтів із IV стадією середнє значення МЩКТ поперекових хребців було ($146,61 \pm 6,85$) ОХ. Найменші показники спостерігалися у пацієнтів з III стадією, середнє значення МЩКТ у них на рівні L_1-L_5 становило ($127,02 \pm 6,71$) ОХ, що відповідало вираженим остеопенічним змінам. У пацієнтів з I стадією та II стадією стан МЩКТ відповідав нормальним показникам та становив серед усіх поперекових хребців (L_1-L_5) відповідно – ($156,84 \pm 28,08$) ОХ та ($152,25 \pm 6,52$) ОХ, $p < 0,05$.

Відповідно до мети нашого дослідження вивчали динаміку змін СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ залежно від маркерів клінічного перебігу захворювання. У пацієнтів із В-симптомами переважала остеопенія, середні значення МЩКТ на рівні L_1-L_5 становили ($138,88 \pm 6,41$) ОХ. У пацієнтів без наявних В-симптомів середнє значення МЩКТ усіх поперекових хребців було ($151,28 \pm 5,17$) ОХ, що відповідало початковим остеопенічним змінам у кістковій тканині.

Оцінюючи стан СФСКТ на ДЕ з показники лабораторних маркерів лімфопроліферативного процесу, нами виявлено, що у пацієнтів із нормальним рівнем показника β -2-мікроглобуліну середній показник МЩКТ в L_1-L_5 становив ($176,41 \pm 10,10$) ОХ і відповідав нормальним показникам щільності кісткової тканини. При підвищеному рівню β -2-мікроглобуліну, середнє значення МЩКТ в L_1-L_5 становило ($138,67 \pm 4,16$) ОХ та відповідало остеопенії. Середнє значення МЩКТ L_1-L_5 хребців у пацієнтів, які мали нормальний рівень ЛДГ становило ($158,53 \pm 7,32$) ОХ та було характерним для нормального стану щільності кісткової тканини. Пацієнти які мали підвищений рівень ЛДГ на ДЕ, середнє значення МЩКТ в L_1-L_5 становило ($138,23 \pm 4,55$) ОХ та вказувало на

остеопенічні зміни кісткової тканини. У пацієнтів із нормальним рівнем ЛФ в сироватці крові, середнє значення показника МЩКТ поперекових хребців було в межах $(149,19 \pm 4,80)$ ОХ, що відповідало початковим проявам остеопенії, при підвищеному рівні ЛФ середнє значення МЩКТ на рівні L₁-L₅ становило $(135,72 \pm 7,60)$ 2ОХ та вказувало на виражені остеопенічні зміни кісткової тканини ($p < 0,05$).

З метою аналізу закономірностей виникнення змін СФСКТ та ризику виникнення переломів у пацієнтів з ДВВКЛ оцінено кореляційний зв'язок між середніми значеннями МЩКТ поперекових хребців (L₁-L₅) з показниками FRAX та QFracture. Результати наших досліджень виявили достовірний ($p < 0,05$) негативний кореляційний зв'язок МЩКТ (L₁-L₅) з усіма параметрами прогнозу ризиків виникнення переломів: FRAX ООП, ($r = -0,49$, $p = 0,002$) FRAX ПСК ($r = -0,65$, $p = 0,006$) та QFracture ООП ($r = -0,74$, $p = 0,018$) і QFracture ПСК ($r = -0,75$, $p = 0,003$).

Виявлено та підтверджено негативну кореляційну залежність показника МЩКТ з віком ($r = -0,80$, $p = 0,00$). З показниками лабораторних досліджень встановлено статистично достовірний зв'язок середньої сили між рівнем β -2-мікроглобуліну та МЩКТ ($r = -0,43$, $p = 0,002$), рівнем ЛДГ ($r = -0,22$, $p = 0,048$). Між іншими параметрами достовірної кореляційної залежності нами не підтверджено.

Додатково у пацієнтів з ДВВКЛ за допомогою сагітальних зрізів КТ вимірювали передні, середні та задні висоти тіл поперекових хребців (L₁-L₅). При визначенні морфометричних показників на ДЕ було виявлено деформації тіл хребців у 22,61 % пацієнтів. Згідно класифікації Genant помірний ступінь деформації (1 ступінь) спостерігався у 12,17 % пацієнтів, середній ступінь деформації визначався у 6,96 % пацієнтів, 3 ступінь вираженої деформації було виявлено у 3,48 % пацієнтів жіночої статі. Найчастіше деформація відбувалася на рівні L₁ (41,73 %) та L₂ (34,34 %), значно рідше в L₃ (11,56 %) та L₄ (9,76 %) та дуже рідко в L₅ (2,61 %). Аналізуючи значення висоти тіл хребців (L₁-L₅) та

значення МЩКТ на ДЕ встановлено, що у пацієнтів з нормальними показниками МЩКТ середнє значення ПВ було $(28,28 \pm 0,15)$ мм, СВ – $(26,92 \pm 0,19)$ мм, ЗВ – $(28,41 \pm 0,15)$ мм. В групі пацієнтів у яких значення МЩКТ відповідало остеопенії, ПВ становила $(27,85 \pm 0,14)$ мм, СВ – $(26,63 \pm 0,17)$ мм, ЗВ – $(28,07 \pm 0,14)$ мм. Змін у формі або розмірах тіл хребців у пацієнтів не спостерігалось. Відмінності передніх і задніх висот тіл хребців були, проте вони не перевищували 1 мм. Відповідно у пацієнтів на ДЕ із остеопорозом візуалізувалися зміни форми та розмірів тіл поперекових хребців, середнє значення ПВ було $(26,75 \pm 0,26)$ мм, СВ – $(24,05 \pm 0,30)$ мм, ЗВ – $(27,02 \pm 0,26)$ мм, переважно відмічалось зменшення СВ тіл хребців більше 2 мм.

Після виконання стандартного алгоритму обстеження та встановлення клінічного діагнозу ДВВКЛ, проводився вибір протоколу ПХТ. Пацієнти були поділені на групи: I група 79 (68,7 %) пацієнтів лікувалась за протоколом СНОР, з них 45 чоловіків та 34 жінки; II група 36 (31,3 %) пацієнтів лікувалась за протоколом R-СНОР, з них 12 чоловіків та 24 жінок. В залежності від тривалості лікування, пацієнти поділено на підгрупи: I група 19 % (n=22) отримувала 4 курси ПХТ за протоколом СНОР; II група 28 % (n=32) хворих отримувала 6 курсів СНОР; III група 22 % (n=25) отримували 8 курсів СНОР; IV група 8 % (n=9) хворих отримувала 4 курси ПХТ за протоколом R-СНОР; V група 10 % (n=12) отримували 6 курсів R-СНОР; VI група 13 % (n=15) отримували 8 курсів R-СНОР. Індивідуально для кожного пацієнта, після проведених схем та курсів ПХТ проводилась порівняльна оцінка СФСКТ поперекового відділу хребта (L₁-L₅) у пацієнтів з ДВВКЛ за допомогою зрізів пошарової КТ.

Після проведених програм хіміотерапії у пацієнтів з ДВВКЛ повторно оцінювали прогноз ризику остеопоротичних переломів. Ризик ООП загальної групи за опитувальник FRAX становив $(8,37 \pm 0,54)$ %, у жінок – $(11,25 \pm 0,85)$ % та у чоловіків – $(5,86 \pm 0,35)$ %; ризик ПСК у загальній групі – $(3,12 \pm 0,39)$ %, у жінок – $(4,77 \pm 0,68)$ % та у чоловіків – $(1,67 \pm 0,25)$ %, $p < 0,05$.

За опитувальником QFracture після хіміотерапії середнє значення ризику ООП у загальній групі пацієнтів становило $(9,53 \pm 0,88)$ %, у жінок – $(12,82 \pm 1,49)$ %, у чоловіків – $(6,65 \pm 0,77)$ %; показник ризику ПСК у загальній групі становив $(4,80 \pm 0,58)$ %, у жінок – $(6,38 \pm 1,05)$ %, у чоловіків – $(3,41 \pm 0,49)$ %, $p < 0,05$.

Відповідно ПЗХ у пацієнтів за результатами опитувальників FRAX та QFracture низький ризик ООП спостерігався 38,26 % пацієнтів, з них 56,14 % чоловіків та 20,69 % жінок. Середній ризик ООП було виявлено у 37,39 % пацієнтів, з них 33,33 % чоловіків та 41,38 % жінок. Високий ризик ООП визначався у 24,35 % пацієнтів, переважна більшість яких склали жінки 37,93 % та 10,53 % чоловіків. Низький ризик ПСК було виявлено у 37,39 % пацієнтів, з них 61,40 % чоловіків та 13,79 % жінок. Середній ризик ПСК було виявлено у 33,33 % пацієнтів, з них 29,83 % чоловіків та 48,28 % жінок. Високий ризик ПСК визначався у 23,48 % пацієнтів, переважна більшість яких склали 37,93 % жінки та 8,77 % чоловіків.

Індивідуально для кожного пацієнта, після проведених протоколів хіміотерапії проводилась порівняльна оцінка показників СФСКТ поперекових хребців (L_1-L_5). Після завершення лікування середні значення МЩКТ в загальній групі становили $(111,52 \pm 4,48)$ ОХ, що відповідало граничним значенням між остеопенією та ОП.

Відповідно до порівняльної оцінки показників СФСКТ в обстежених пацієнтів з ДВВКЛ, нормальні показники щільності кісткової тканини на ДЕ були виявлено у 26,09 % пацієнтів, остеопенію у 52,17 % та ОП у 21,74 % пацієнтів. Після проведених протоколів лікування в загальній групі хворих з ДВВКЛ спостерігалася тенденція до зниження СФСКТ, нормальні показники МЩКТ були виявлено у 16,52 % пацієнтів, остеопенію у 29,57 %, ОП у 53,91 % пацієнтів.

При гендерній порівняльній оцінці у чоловіків ПЗХ спостерігалось зниження МЩКТ в поперекових хребцях до показників остеопенії, середнє

значення МЩКТ на рівні (L₁-L₅) становило (126,11 ± 5,67) ОХ. ПЗХ у чоловіків частка остеопенії складала 47,37 % пацієнтів, ОП у 31,58 %, нормальні показники МЩКТ спостерігалися у 21,05 % чоловіків.

В групі жінок спостерігали зниження МЩКТ в поперекових хребцях, середнє значення МЩКТ становило 97,18 ± 6,44, що відповідало ОП. Після проведених протоколів лікування 74,14 % жінок мали зміни кісткової тканини, що відповідали ОП, остеопенічні зміни виявлено у 13,79 % жінок, нормальні показники кісткової тканини були в 12,07 % жінок.

На етапі ПЗХ при оцінці СФСКТ відзначалося достовірне зниження МЩКТ усіх поперекових хребців (L₁-L₅) у пацієнтів із В-стадією в порівнянні з пацієнтами з А-стадією. Згідно з нашими даними у безсимптомних пацієнтів середні значення МЩКТ після ПХТ ((117,77 ± 5,47) ОХ) відповідали граничним показникам між остеопенією та ОП, у пацієнтів які мали наявні В-симптоми середні значення МЩКТ ((104,21 ± 7,13) ОХ) були характерними для ОП.

При порівнянні показників МЩКТ в поперекових хребцях, у пацієнтів в залежності від вихідного рівня лабораторних показників, зниження МЩКТ спостерігалось в групі пацієнтів з підвищеним рівнем ЛДГ на 26,34 % після проведених курсів хіміотерапії. У пацієнтів з підвищеним на ДЕ рівнем β-2-мікроглобуліну, зниження МЩКТ після проведених курсів лікування відбулося на 25,53 %.

При порівняльній оцінці МЩКТ в залежності від протоколу лікування, ми відмітили, що у пацієнтів які отримували хіміотерапію за протоколом СНОР визначалося більш значуще зниження середніх показників МЩКТ в порівнянні з групою які отримували лікування за схемою R-СНОР. Середні значення МЩКТ в загальній групі пацієнтів після лікування за протоколом СНОР становили (105,68 ± 5,68) ОХ і знизилась на 24,49 %. В групі пацієнтів після лікування за протоколом R-СНОР середні значення МЩКТ становили (124,35 ± 6,68) ОХ, зниження відбулося на 21,25 %, p<0,05.

У групі жінок під впливом хіміотерапії за протоколом СНОР зниження МЦКТ відбулося на 31,04 %, від рівня остеопенії ((118,73 ± 6,84) ОХ) на ДЕ до рівня ОП ((81,63 ± 8,05) ОХ) після завершення лікування, $p < 0,05$. За протоколом лікуванням R-СНОР зниження показників відбулось на 23,6 %, в середньому від (152,07 ± 8,54) ОХ до (116,18 ± 8,55) ОХ, що відповідали остеопенічним змінам.

У чоловічої статі після завершення хіміотерапії за протоколом СНОР зниження відбулося в середньому від (153,88 ± 6,35) ОХ на ДЕ до (122,23 ± 6,68) ОХ після завершення лікування ($p < 0,05$), що було характерним для остеопенії та становило 20,57 %. За протоколом лікуванням R-СНОР у чоловіків зниження відбулося на 17,01 %, від (169,57 ± 8,98) ОХ на ДЕ до (140,72 ± 9,08) ОХ ПХТ.

Встановлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок типу лікування (СНОР/R-СНОР) з МЦКТ поперекових хребців (L_1 - L_5) у пацієнтів з ДВВКЛ (L_1 $r=0,40$; L_2 $r=0,44$; L_3 $r=0,47$; L_4 $r=0,41$; L_5 $r=0,44$, $p < 0,05$).

Після проведених протоколів лікування, при визначенні морфометричних показників висоти тіл поперекових хребців (L_1 - L_5) спостерігалось збільшення числа деформацій тіл поперекових хребців у пацієнтів з ДВВКЛ порівняно з ДЕ на 53,85 %. Деформації тіл хребців ПЗХ виявлено у 34,78 % пацієнтів. За результатами наших досліджень, помірний ступінь деформації спостерігався у 15,65 % пацієнтів, середній ступінь деформації у 10,43 %, виражений ступінь деформації було виявлено у 9,56 % пацієнтів. В загальному ПЗХ кількість помірних деформацій збільшилась на 3,48 %, середніх – 3,47 %, виражених на 6,08 %.

Визначаючи закономірності змін висоти тіл хребців ПЗХ, відносно МЦКТ на ДЕ встановлено, що у пацієнтів з нормальними показниками МЦКТ середнє значення ПВ у пацієнтів було (28,07 ± 0,15) мм, СВ – (26,63 ± 0,27) мм, ЗВ – (28,31 ± 0,16) мм. Суттєвих морфологічних змін висоти тіл хребців не відбувалося, зниження передньої та задньої висоти не перевищувало 1 %. У пацієнтів з остеопенічними змінами на ДЕ, після проведеного лікування ПВ тіл

хребців в середньому становила ($27,28 \pm 0,19$) мм, СВ – ($24,90 \pm 0,33$) мм, ЗВ – ($27,87 \pm 0,14$) мм. ПЗХ найменше зниження висоти відбувалося в передніх відділах хребців та становило ($2,05 \pm 0,12$) %, ЗВ після лікування знизилась на ($0,73 \pm 0,12$) %, найсуттєвіше зниження висоти відбулося в СВ до ($6,49 \pm 0,09$) %, $p < 0,05$. В групі пацієнтів із ОП середнє значення ПВ було ($24,84 \pm 0,46$) мм, СВ – ($21,49 \pm 0,37$) мм, ЗВ – ($26,20 \pm 0,31$) мм. Зниження ЗВ тіл хребців ПЗХ було менш вираженим та становило ($3,04 \pm 0,31$) %, ПВ знизилась на ($7,15 \pm 0,89$) %, найбільш виражене зниження спостерігалось у СВ тіл хребців на ($12,29 \pm 1,61$) %, ($p < 0,05$).

Після отриманих 4, 6, 8 курсів хіміотерапій у пацієнтів на ДВВКЛ, порівнювали зниження показників СФСКТ поперекових хребців. Результатами наших досліджень виявили, що менш тривалі курси R-СНОР найменше впливають на СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ, виражене зниження МЦКТ відбувалося при довготривалому лікуванні за протоколом СНОР. Нами виявлено достовірний негативний кореляційний взаємозв'язок середньої сили між кількістю курсів проведених хіміотерапій та МЦКТ поперекових хребців ($L_1 r = -0,39$; $L_2 r = -0,38$; $L_3 r = -0,44$; $L_4 r = -0,34$; $L_5 r = -0,40$, $p < 0,05$) в загальній групі хворих на ДВВКЛ.

У пацієнтів які отримували 4 курси хіміотерапії за протоколом СНОР зниження МЦКТ відбулося на 19,35 %, у пацієнтів які отримували 6 курсів СНОР зниження МЦКТ відмічалось на 26,24 %, після 8 курсів за протоколом СНОР зниження МЦКТ було найбільш різке на 27,67 % порівняно з показниками на ДЕ.

У пацієнтів які отримували 4 курси за протоколом R-СНОР зниження МЦКТ в порівнянні з ДЕ відбулося на 15,85 %, у пацієнтів які отримували 6 курсів R-СНОР зниження МЦКТ відмічалось на 19,53 %. Після 8 курсів за протоколом R-СНОР зниження МЦКТ спостерігалось у всіх пацієнтів на 25,98 %. Наші дослідження виявили, що менш тривалі курси R-СНОР (4 та 6 курсів) найменше впливають на стан МЦКТ у пацієнтів з ДВВКЛ.

Вивчаючи взаємозалежність зниження показників СФСКТ у хворих з ДВВКЛ та дози отриманого преднізолону на добу, результати наших досліджень виявили в групі пацієнтів які отримували преднізолон у дозі 60-80 мг/добу зниження МЦКТ на 20,12 %, у пацієнтів які отримували преднізолон у високих дозах (80-100 мг) зниження відбулося на 27,83 % порівняно з даними ДЕ.

Середнє значення МЦКТ після ПХТ у пацієнтів які отримували преднізолон у дозі 60-80 мг становило $(124,24 \pm 5,61)$ ОХ ($p < 0,05$). У пацієнтів які отримували високі дози преднізолону (80-100 мг) середні показники МЦКТ становили $96,65 \pm 6,67$ ОХ, ($p < 0,001$). Найбільше достовірне зниження МЦКТ при дозі преднізолону 60-80 мг спостерігалось на рівні L_4 до $(122,47 \pm 5,85)$ ОХ. При отриманні дози преднізолону 80-100 мг найбільше зниження МЦКТ відбулося в L_4 до $(94,93 \pm 6,75)$ ОХ та L_5 до $(98,52 \pm 6,92)$ ОХ, ($p < 0,05$).

Результати наших досліджень виявили достовірно негативний взаємозв'язок середньої сили показників МЦКТ в ділянці L_1, L_2, L_3, L_5 з сумарною дозою преднізолону отриманою за весь період лікування ($r = -0,36; r = -0,35; r = -0,41; r = -0,35$ відповідно), $p < 0,01$.

За результатами власного дослідження при оцінці впливу хіміотерапевтичних препаратів (циклофосфан, доксорубіцин, вінкрестин) на зміни СФСКТ поперекового відділу хребта, встановлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між сумарною дозою доксорубіцину і циклофосфану з МЦКТ ділянки L_1-L_3, L_5 поперекових хребців ($r = -0,36; r = -0,35; r = -0,41; r = -0,35$ відповідно), $p < 0,05$. Стосовно отриманих сумарних доз вінкрестину при курсах ПХТ у хворих з ДВВКЛ виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок в хребцях L_1-L_5 ($r = -0,39; r = -0,38; r = -0,44; r = -0,34; r = -0,40$, $p < 0,05$).

Результати проведених нами КТ-морфометрії ПЗХ в залежності від тривалості хіміотерапії, виявили найбільш статистично значимі зниження розмірів висот хребців при довготривалих курсах лікування за протоколом СНОР (6 та 8 курсів). Пацієнти які проходили лікування в кількості 4 курсів за

протоколом СНОР середнє значення ПВ тіл хребців було $(27,20 \pm 0,38)$ мм, СВ – $(24,73 \pm 0,67)$ мм, ЗВ – $(28,05 \pm 0,18)$ мм. Найбільше зниження відбулося для СВ та становило $(6,53 \pm 0,12)$ %, ПВ знизилась на $(3,16 \pm 0,08)$ %, зниження ЗВ було найменш вагомим – $(0,69 \pm 0,09)$ %. У пацієнтів які отримували 6 курсів лікування за протоколом СНОР середнє значення ПВ ПЗХ становило $(26,18 \pm 0,48)$ мм, СВ – $(23,46 \pm 0,61)$ мм, ЗВ – $(27,08 \pm 0,31)$ мм. Найбільш значуще зниження спостерігалось для СВ та становило $(9,26 \pm 1,35)$ %, зниження ПВ визначалося на $(4,76 \pm 0,13)$ %, найменш виражене зниження було в ЗВ – $(1,68 \pm 0,07)$ %. Після проведення 8 курсів СНОР середнє значення ПВ було $(26,36 \pm 0,48)$ мм, СВ – $(23,63 \pm 0,68)$ мм, ЗВ – $(27,43 \pm 0,29)$ мм. Найсуттєвіше зниження відбулося для СВ та становило $(8,98 \pm 1,12)$ %, ПВ знизилась на $(3,74 \pm 0,25)$ %, зниження ЗВ було найменш вагомим і становило $(0,98 \pm 0,15)$ %. При лікуванні за протоколом СНОР зниження в середньому відбулося на 8,26 % у СВ, ПВ на 3,89 %, ЗВ на 1,12 % порівняно з ДЕ.

У пацієнтів які проходили лікування за протоколом R-СНОР в кількості 4 курсів середнє значення ПВ було $(27,98 \pm 0,48)$ мм, СВ – $(25,72 \pm 0,92)$ мм, ЗВ – $(28,71 \pm 0,39)$ мм. Найбільш значуще зниження спостерігалось для СВ та становило $(6,12 \pm 0,32)$ %, зниження ПВ визначалося на $(2,14 \pm 0,66)$ %, найменш виражене зниження було в ЗВ – $(0,39 \pm 0,04)$ %. Пацієнти які отримали 6 курсів за протоколом R-СНОР мали наступні показники морфометрії ПЗХ: ПВ – $(27,01 \pm 0,42)$ мм, СВ – $(24,57 \pm 0,74)$ мм, ЗВ – $(27,67 \pm 0,31)$ мм. Найсуттєвіше зниження відбулося для СВ та становило $(5,27 \pm 0,72)$ %, ПВ знизилась на $1,67 \pm 0,52$ %, найменш вагомим було зниження ЗВ – $(0,57 \pm 0,08)$ %. Після 8 курсів хіміотерапії розмір ПВ становив $(27,34 \pm 0,42)$ мм, СВ – $(25,55 \pm 0,61)$ мм, ЗВ – $(28,11 \pm 0,33)$ мм. Найбільш значуще зниження спостерігалось для СВ та становило $(4,58 \pm 1,11)$ %, зниження ПВ визначалося на $(2,22 \pm 0,59)$ %, найменше зниження виявлялося в ЗВ – $(0,94 \pm 0,11)$ %. Зміни відбувалися переважно СВ на 5,32 %, ПВ зниження на 2,01 %, ЗВ не перевищували 1 % від ДЕ. При лікуванні за протоколом R-СНОР суттєвої різниці у зниженні показників висоти тіл

поперекових хребців в залежності від кількості курсів не визначалося, в порівнянні з групою пацієнтів які лікувалися за протоколом СНОР.

Пацієнтів з онкогематологічною патологією відносять до групи ризику розвитку ОП та переломів у зв'язку з безпосереднім впливом пухлинного процесу й побічними ефектами хіміотерапевтичних препаратів [4, 5]. У пацієнтів з ЛПЗ зміни СФСКТ виникають та прогресують під впливом прийому цитостатичних препаратів та глюкокортикоїдів, що входять до протоколу поліхіміотерапії [6, 7]. Своєчасна діагностика ранніх та віддалених наслідків протипухлинної терапії, як і раніше залишаються серйозною проблемою для клініцистів.

Відсутність характерної клінічної картини, визначає необхідність ретельного обліку чинників ризику розвитку ОП, ранньої діагностики порушень СФСКТ, проведення профілактичних заходів та вибір тактики лікування остеопоротичних змін в онкогематологічних хворих. Розроблений нами алгоритм обстеження і математична модель прогнозування розвитку ВО у хворих з ДВВКЛ на фоні ПХТ є високоінформативними і дають можливість заздалегідь визначити контингент пацієнтів з високою ймовірністю змін СФСКТ для своєчасного здійснення відповідних профілактичних заходів.

Для розробки діагностичної програми був використаний метод множинного регресійного аналізу [168]. Нами проведений відбір потенційних предикторів із ймовірних чинників, параметри яких за результатами статистичного кореляційного аналізу впливають на прогресування ВО у обстежених пацієнтів. За результатами наших досліджень, з аналізу коефіцієнтів регресії логістичної математичної моделі та рівня значущості ($p < 0,01$) вагомими предикторами розвитку змін СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ були: вік ($\beta = 0,003705$), стать ($\beta = 0,081339$), історія переломів в анамнезі ($\beta = 0,008284$), рівень $\beta 2$ -мікроглобуліну в сироватці крові ($\beta = 0,000032$) та СФСКТ на ДЕ ($\beta = 0,007904$) та ПХТ ($\beta = 0,009377$) в одиницях Хаунсфілда в кістковому вікні за

результатами КТ ($p < 0,01$), згідно цих параметрів проводилось прогнозування. Розроблена нами модель множинної регресії для визначення коефіцієнта ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини (Кр-СФСКТ) мала вигляд багатовимірного виразу:

$$\begin{aligned} \text{Кр-СФСКТ} = & 0,081339 * \text{В} + 0,003705 * \text{С} + 0,008284 * \text{ІП} + \\ & + 0,007904 * \text{СФСКТ-ДЕ} - 0,009377 * \text{СФСКТ-ПХТ} + 0,000032 * \beta_2 \end{aligned}$$

Для верифікації прогностичної цінності математичної моделі нами обстежено додатково 105 хворих з ДВВКЛ, середній вік ($59,46 \pm 1,84$) років, з них 51 чоловік та 54 жінки. Високу прогностичну точність математичної моделі підтверджує нам відповідність прогнозованих результатів з теоретично очікуваними. Згідно з проведеним прогнозуванням, достовірність що у пацієнтів розвинуться остеопоротичні зміни при попередньо спрогнозованому ризику виникнення остеопоротичних порушень становить 96,17 %, рівень статистичної значущості $p < 0,05$. Для визначення прогностичної цінності даної моделі застосовували ROC-аналіз з побудовою ROC-кривої та визначенням площі під кривою AUC. Запропонована модель характеризується високою прогностичною здатністю для прогнозування остеопоротичних порушень у пацієнтів з ДВВКЛ.

На сьогодні відома ціла низка способів моделювання та прогнозування ризиків розвитку ОП [11, 13, 151]. Результати наших досліджень співпадають з даними інших авторів, щодо вагомого значення стану МЦКТ у прогнозуванні ОП [11, 13, 151]. В розробленій нами моделі прогнозування ми використовували показник МЦКТ за допомогою поширеної КТ. Оскільки пацієнти онкологічного профілю проходять дане обстеження на різних етапах діагностики, лікування та подальшого спостереження це дає можливість ретроспективно порівняти зміни СФСКТ і заощадити час та фінанси на проведення додаткових обстежень стану кісткової тканини таких як DEXA, магнітно-резонансної томографії високої роздільної здатності (HR-MRI) та кількісної комп'ютерної томографії (QCT).

За результатами нашої моделі, коефіцієнтом регресії – рівень β_2 -мікроглобуліну є фактором ризику розвитку ОП у пацієнтів з ДВВКЛ.

Підвищення рівня β_2 -мікроглобуліну безпосередньо пов'язане з пухлинним навантаженням на організм і прогресуванням хвороби та вважається несприятливим прогностичним маркером у пацієнтів із лімфоїдними новоутвореннями, він входить до Міжнародної прогностичної системи балів для макроглобулінемії Вальденстрема (International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia – IPSSWM), а також у визначення міжнародного прогностичного індексу (МПІ) для фолікулярних лімфом (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI)-2 [177].

Представлені додаткові клінічні, лабораторні показники та СФСКТ трабекулярного компоненту хребців поперекового відділу хребта у пацієнтів з ДВВКЛ дозволяють встановити можливість розвитку та прогресування ВО у пацієнтів з ДВВКЛ. Розроблена нами кількісна модель оцінки факторів ризику та прогнозування розвитку остеопоротичних порушень дозволяє провести своєчасну діагностику та обрати профілактичну тактику для зниження ризику розвитку ОП та його ускладнень з використанням антиостеопоротичних препаратів різних груп серед данної кагорти пацієнтів.

Профілактика та лікування вторинного ОП в онкогематологічних пацієнтів які отримують ПХТ повинно бути пріоритетним напрямком роботи лікарів. Нами розроблений алгоритм стратифікації пацієнтів з ДВВКЛ щодо профілактики остеопоротичних порушень ПЗХ, за ступенем ризику виникнення остеопоротичних порушень відповідно до розробленої моделі прогнозування.

У пацієнтів з низьким ступенем ризику розвитку ОП рекомендовано профілактичне вживання харчових добавок з кальцієм та вітаміном D. У пацієнтів ПЗХ із середнім коефіцієнтом ризику змін СФСКТ, рекомендовано лікування препаратами кальцію та вітаміну D в терапевтичних дозах. Пацієнтам з високим коефіцієнтом ризику змін СФСКТ, рекомендовано сумісно з препаратами кальцію та вітаміну D отримувати протиостеопоротичне лікування оральними бісфосфонатами або альтернативне лікування – бісфосфонатами для внутрішньовенного введення. Пацієнтам із критичним ступенем ризику

остеопоротичних порушень рекомендовано лікування (у порядку переваги) – в/в бісфосфонати, терипаратид або деносумаб.

Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій з остеопорозу (ACR, 2017, 2022) [4, 5] та національних керівництв [172] нами розроблений алгоритм діагностики ВО та супровідної терапії остеопоротичних порушень у пацієнтів з ДВВКЛ, що отримували преднізолоновмісні курси хіміотерапії за станом МЦКТ та морфометричними показниками.

Згідно алгоритму, якщо пацієнт в загальній сумі набирає до 4 балів, рекомендовано проводити переоцінку ризику переломів за допомогою FRAX через 3 роки, оцінювати МЦКТ та морфометричні показники при контрольній КТ. Пацієнтам з результатом в межах 5-7 балів рекомендовано проводити профілактичне лікування вторинних остеопоротичних порушень препаратами кальцію та вітаміну D. Переоцінку ризику переломів за допомогою FRAX і визначення МЦКТ та наявності деформацій тіл хребців рекомендовано виконувати кожні 2 роки. Пацієнти з кількістю 8 балів і більше рекомендовано терапію бісфосфонатами з переоцінкою ризиків переломів, визначенням МЦКТ та морфометричних показників кожні 12 місяців.

На підставі результатів комплексного обстеження, алгоритму діагностики, диференційованого підходу до ведення пацієнтів з ДВВКЛ, можемо зробити висновки про обґрунтованість та ефективність розробленої моделі прогнозування розвитку остеопоротичних порушень та вибору супровідної терапії щодо профілактики та лікування остеопоротичних порушень у хворих з ДВВКЛ, що отримували преднізолоновмісні курси хіміотерапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання – підвищення ефективності променевої діагностики структурно-функціональних змін кісткової тканини у пацієнтів з ДВВКЛ з використанням КТ, прогнозування розвитку ВО та розробкою алгоритму діагностики ВО та профілактики остеопоротичних порушень у хворих з ДВВКЛ, що отримують преднізолоновмісні курси хіміотерапії.

1. При оцінці ризику остеопоротичних переломів у пацієнтів з ДВВКЛ на ДЕ за результатами опитувальників FRAX та QFracture низький ризик ООП спостерігався у 56,52 % пацієнтів, середній ризик ООП було виявлено у 31,31 %, високий ризик ООП визначався у 12,17 % пацієнтів. Низький ризик ПСК було виявлено у 53,91 % пацієнтів, середній ризик ПСК у 30,44 %, високий ризик ПСК визначався у 15,65 % пацієнтів, $p < 0,05$. Після проведених програм хіміотерапії спостерігалось підвищення ризику ООП в загальній групі у 2,2 рази, у жінок – в 2,4 рази, у чоловіків – у 2 рази. Ризик ПСК зріс у загальній групі у 3,4 рази, в жінок в 3,6 разів та у чоловіків в 3 рази.

2. При оцінці стану МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_5) у хворих з ДВВКЛ на ДЕ середні значення МЩКТ в загальній групі становили $(145,56 \pm 4,08)$ ОХ, що відповідало остеопенії. В чоловіків середні показники МЩКТ ($(157,18 \pm 5,54)$ ОХ) були характерними для нормальної щільності кісткової тканини, у жінок переважала остеопенія ($(134,14 \pm 5,65)$ ОХ), $p < 0,01$. Доведені кореляційні зв'язки МЩКТ (L_1-L_5) з усіма параметрами прогнозу ризиків виникнення переломів: FRAX ООП ($r = -0,49$, $p = 0,002$), FRAX ПСК ($r = -0,65$, $p = 0,006$) та QFracture ООП ($r = -0,74$, $p = 0,018$) і QFracture ПСК ($r = -0,75$, $p = 0,003$), які підтверджують взаємозв'язок змін СФСКТ з ризиком виникнення переломів у пацієнтів з ДВВКЛ. При визначенні морфометричних показників на ДЕ було виявлено деформації тіл хребців у 26 (22,61 %) пацієнтів: помірний

ступінь деформації у 12,17 % пацієнтів, середній ступінь деформації у 6,96 % пацієнтів та виражений ступінь деформації у 3,48 % пацієнтів.

3. Після проведених протоколів лікування спостерігалася тенденція до зниження МЩКТ на рівні усіх поперекових хребців (L_1-L_5), середні значення МЩКТ в загальній групі становили ($111,52 \pm 4,48$) ОХ, що відповідало граничним значенням між остеопенією та ОП. В загальній групі зниження СФСКТ на 23,39 %, у жінок на 27,56 %, у чоловіків на 19,77 %. Нормальні показники МЩКТ були виявлено у 16,52 %, остеопенію у 29,57 %, та ОП у 53,91 % пацієнтів. При визначенні морфометричних показників поперекових хребців, спостерігалось збільшення числа деформацій тіл хребців в порівнянні з ДЕ на 53,85 %. Кількість помірних деформацій ПЗХ збільшилась на 3,48 %, середніх – 3,47 %, виражених на 6,08 %.

4. При порівняльній оцінці МЩКТ в залежності від протоколу лікування у пацієнтів з ДВВКЛ які лікувались за протоколом СНОР середні значення МЩКТ ПЗХ становили ($105,68 \pm 5,68$) ОХ і знизились на 24,49 %. В групі пацієнтів які отримували лікування за протоколом R-СНОР середні значення МЩКТ становили ($124,35 \pm 6,68$) ОХ, зниження відбулося на 21,25 %, $p < 0,05$. У групі жінок під впливом хіміотерапії за протоколом СНОР зниження відбулося на 31,04 %, за протоколом лікування R-СНОР на 23,6 %. У чоловіків ПЗХ за протоколом СНОР зниження було на 20,57 %, за протоколом R-СНОР на 17,01 %. Встановлено достовірний кореляційний зв'язок типу лікування (СНОР/R-СНОР) з показниками МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_5) у пацієнтів з ДВВКЛ ($L_1 r=0,40$; $L_2 r=0,44$; $L_3 r=0,47$; $L_4 r=0,41$; $L_5 r=0,44$, $p < 0,05$).

5. Доведені кореляційні зв'язки між кількістю курсів проведених хіміотерапій у хворих на ДВВКЛ з показниками МЩКТ поперекових хребців ($L_1 r=-0,39$; $L_2 r=-0,38$; $L_3 r=-0,44$; $L_4 r=-0,34$; $L_5 r=-0,40$, $p < 0,05$). Виражене зниження МЩКТ відбувалося при довготривалому лікуванні за протоколом СНОР (6-8 курсів), менш тривалі курси R-СНОР (4-6 курсів) найменше впливали на стан МЩКТ у пацієнтів з ДВВКЛ. У пацієнтів які отримували 4 курси хіміотерапії за

протоколом СНОР зниження МЩКТ відбулося на 19,35 %, після 6 курсів СНОР на 26,24 %, після 8 курсів СНОР – 27,67 % порівняно з показниками на ДЕ. У пацієнтів після 4 курсів за протоколом R-СНОР зниження МЩКТ відбулося на 15,85 %, 6 курсів R-СНОР на 19,53 %, 8 курсів R-СНОР зниження МЩКТ на 25,98 %, $p < 0,05$.

6. У пацієнтів ПХТ які отримували преднізолон у дозі 60-80 мг/добу середнє значення МЩКТ становило $(124,24 \pm 5,61)$ ОХ, зниження показників відбулося на 20,12 % ($p < 0,05$), у пацієнтів які отримували високі дози преднізолону (80-100 мг/добу) середні значення МЩКТ становили $(96,65 \pm 6,67)$ ОХ, зниження на 27,83 % порівняно з даними ДЕ ($p < 0,001$). Виявлено достовірні взаємозв'язки МЩКТ в ділянці L_1, L_2, L_3, L_5 з сумарною дозою преднізолону отриманою за весь період лікування ($r = -0,36; r = -0,35; r = -0,41; r = -0,35$ відповідно, $p < 0,01$), що є достовірним фактором ризику розвитку ВО у хворих на ДВВКЛ.

7. Розроблена математична модель прогнозування розвитку ВО у хворих з ДВВКЛ на фоні ПХТ з визначенням коефіцієнта ризику змін СФСКТ є високоінформативною і дає можливість заздалегідь визначити контингент пацієнтів з високою ймовірністю змін СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ, що отримували преднізолоновмісні курси хіміотерапії

8. Розроблений алгоритм діагностики ВО та супровідної терапії порушень СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ за допомогою визначення стану МЩКТ та морфометричних показників на ДЕ та ПЗХ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою ранньої діагностики ВО усім хворим на ДВВКЛ рекомендовано проводити оцінку 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів і переломів стегнової кістки в поєднанні з визначення МЦКТ та морфометрії поперекових хребців за допомогою КТ, що дозволить впливати на вибір профілактики та лікування остеопоротичних порушень на фоні преднізолоновмісних курсів ПХТ.

2. Розроблені диференційні критерії остеопенії та ОП при визначенні МЦКТ в ОХ у трабекулярній частині поперекових хребців (L_1 - L_5) за допомогою КТ, яка є інформативним методом оцінки СФСКТ і може бути рекомендована для скринінгу ВО у пацієнтів з ДВВКЛ.

3. Розроблено прогностичну модель з визначенням коефіцієнта ризику змін СФСКТ для прогнозування остеопоротичних порушень та алгоритм діагностики ВО та супровідної терапії порушень СФСКТ у пацієнтів з ДВВКЛ за допомогою визначення стану МЦКТ та морфометричних показників.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Рак в Україні, 2018-2019: Бюлетень Національного канцер-реєстру України URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm (дата звернення: 03.03.22).
2. Padala S. A., Kallam A. Diffuse Large B Cell Lymphoma. Treasure Island (FL), 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557796/>
3. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018. Vol. 68, No. 6. P. 394–424.
4. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. / P. L. Gregson, D. J. Armstrong, J. Bowden et al. *Archives of Osteoporosis*. 2022. Vol. 17, No. 1. P. 58.
5. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis / M. S. LeBoff, S. L. Greenspan, K. L. Insogna et al. *Osteoporosis international*. 2022. Vol. 33, No. 10. P. 2049–2102.
6. Identification of non-Hodgkin lymphoma patients at risk for treatment-related vertebral density loss and fractures / J. Boddien, D. Sun, G. B. Joseph et al. *Osteoporosis International*. 2021. Vol. 32, № 2. P. 281–291.
7. Жулкевич І. В., Чукур П. А. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на неходжкінські лімфоми в залежності від типу та тривалості хіміотерапії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 1. С. 112–122.
8. Morgan S. L., Prater G. L. Quality in dual-energy X-ray absorptiometry scans. *Bone*. 2017. Vol. 104. P. 13–28.
9. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis detection rates in postmenopausal women / N. Li, X. M. Li, L. Xu et al. *International Journal of Endocrinology*. 2013. Vol. 2013, No. March 2013. P. 10–15.

10. Clinical Characteristics of Primary Extranodal versus Nodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Cohort Study in a Cancer Center / M. Candelaria, L. F. Oñate-Ocaña, J. Corona-Herrera et al. *Revista de Investigación Clínica*. 2019. Vol. 71, No. 5. P. 349–358.
11. Titova Y. A., Misiura K. V., Kravchun N. O. Osteoporosis risk prediction in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Zaporozhye Medical Journal*. 2020. Vol. 0, No. 5. P. 637–642.
12. Алгоритм діагностики та прогнозування остеопоротичних станів у хворих на хронічний панкреатит поєднаний з артеріальною гіпертензією / Л. М. Пасієшвілі, Т. І. В'юн, Л. М. Бобро та ін. Київ : Укрмедпатентінформ. 2021. 4 с.
13. Prediction of osteoporosis from simple hip radiography using deep learning algorithm / R. Jang, J. H. Choi, N. Kim et al.. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, No. 1. P. 1–9.
14. Jiang M., Bennani N. N., Feldman A. L. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert review of hematology*. 2017. Vol. 10, No. 5. P. 405–415.
15. Jiang M., Bennani N. N., Feldman A. L. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert review of hematology*. 2017. Vol. 10, No. 3. P. 239–249.
16. Non-Hodgkin's lymphoma: A review / R. Singh, S. Shaik, B. Negi et al. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020. Vol. 9, No. 4. P.1834.
17. Weisenburger D. D. A Review and Update with Perspective of Evidence that the Herbicide Glyphosate (Roundup) is a Cause of Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2021. Vol. 21, No. 9. P. 621–630.
18. Sapkota S., Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. Treasure Island (FL), 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>

19. Рак в Україні, 2020-2021 – Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 23. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm(дата звернення: 18.04.23).

20. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China / Y. Shi, Y. Han, J., Yang et al. *Chinese journal of cancer research*. 2019. Vol. 31, No. 1. P. 152–161.

21. Extranodal involvement in lymphoma – A Pictorial Essay and Retrospective Analysis of 281 PET/CT studies / J. Das, S. Ray, S. Sen et al. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2014. Vol. 2, No. 1. P. 42–56.

22. Olszewska-Szopa M., Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019. Vol. 28, No. 8. P. 1119–1124.

23. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification / B. D. Cheson, R. I. Fisher, S. F. Barrington et al. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32, No. 27. P. 3059–3068.

24. Rosenberg S. A. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer treatment reports*. 1977. Vol. 61, No. 6. P. 1023–1027.

25. Clinicopathological spectrum of Diffuse Large B Cell lymphoma: a study targeting population yet unexplored in Pakistan / H. Mahmood, M. Habib, W. Aslam et al.. *BMC Research Notes*. 2021. Vol. 14. P. 1–6.

26. Sorigue M., Cañamero E., Miljkovic M. D. Systematic review of staging bone marrow involvement in B cell lymphoma by flow cytometry. *Blood Reviews*. 2021. Vol. 47. P. 100778.

27. FDG PET/CT versus Bone Marrow Biopsy for Diagnosis of Bone Marrow Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review / J. Almaimani, C. Tsoumpas, R. Feltbower et al.. *Applied Sciences*. 2022. Vol. 12, No. 2. P. 540.

28. Wahab W. N. N. W. A., Husin A., Hussain F. A. Classifying DLBCL according cell of origin using hans algorithm and its association with

clinicopathological parameters: A single centre experience. *Medical Journal of Malaysia*. 2020. Vol. 75, No. 2. P. 98–102.

29. Application of Hans Algorithm for Subcategorization of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytology / M. Rohilla, S. Garg, A. Bal et al. *Acta cytologica*. 2022. Vol. 66, No. 1. P. 14–22.

30. Weber T., Schmitz R. Molecular Subgroups of Diffuse Large B Cell Lymphoma: Biology and Implications for Clinical Practice. *Current oncology reports*. 2022. Vol. 24, No. 1. P. 13–21.

31. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1993. Vol. 329, No. 14. P. 987–994.

32. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era / Z. Zhou, L. H. Sehn, A. W. Rademaker et al. *Blood*. 2014. Vol. 123, No. 6. P. 837–842.

33. Morrison V. A. Frontline therapy with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: Where have we come (or not come)? A Perspective. *Journal of geriatric oncology*. 2021. Vol. 12, No. 2. P. 320–325.

34. Hanif N., Anwer F. Rituximab. Treasure Island (FL), 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564374/>

35. Comparison of best supportive care, CHOP, or R-CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma in Malawi: a cost-effectiveness analysis / M. S. Painschab, R. Kohler, S. Kimani et al. *The Lancet. Global health*. 2021. Vol. 9, No. 9. P. e1305–e1313.

36. Impact of R-CHOP dose intensity on survival outcomes in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review / E. J. Bataillard, P. Y. Cheah, M. J. Maurer et al.. *Blood advances*. 2021. Vol. 5, No. 9. P. 2426–2437.

37. Cheson B. D. PET/CT in lymphoma: current overview and future directions: Seminars in nuclear medicine. *Semin. Nucl. Med.* 2018. Vol. 48, No. 1. P. 76–81.

38. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma / K. M. McCarten, H. R. Nadel, B. L. Shulkin et al. *Pediatric radiology*. 2019. Vol. 49. P. 1545–1564.

39. Lekakis L. J., Moskowitz P. H. The role of autologous stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in the era of CAR-T cell therapy. *Hemasphere*. 2019. Vol. 3, No. 6.

40. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis / M. Kamdar, S. R. Solomon, J. Arnason et al. *The Lancet*. 2022. Vol. 399, No. 10343. P. 2294–2308.

41. Role of frontline autologous stem cell transplantation in young, high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients / J.-H. Yoon, J.-W. Kim, Y.-W. Jeon et al. *The Korean journal of internal medicine*. 2015. Vol. 30, No. 3. P. 362–371.

42. Bezombes C., Pérez-Galán P. Immunotherapies in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, No. 14. P. 3625.

43. The Evolving Role of Radiation Therapy in DLBCL: From Early-Stage to Refractory Disease / G. Jones, J. P. Plastaras, A. K. Ng et al. *Oncology*. 2022. Vol. 36, No. 12. P. 718–727.

44. Imber B. S., Yahalom J. Radiotherapy for Non-Hodgkin Lymphomas. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*. 2020. Vol. 26, No. 3. P. 217–230.

45. Lyman G. H., Poniewierski M. S., Culakova E. Risk of chemotherapy-induced neutropenic complications when treating patients with non-Hodgkin lymphoma. *Expert opinion on drug safety*. 2016. Vol. 15, No. 4. P. 483–492.

46. Cardiovascular Toxicity Induced by Chronic Vincristine Treatment / E. Herradón, C. González, A. González et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 692970.

47. Boogaard W. M. P., van den Komninos D. S. J., Vermeij W. P. Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. *Cancers*. 2022. Vol. 14, No. 3. P. 627.
48. Secondary malignancies in non-Hodgkin lymphoma survivors: 40 years of follow-up assessed by treatment modality / M. W. Parsons, C. Rock, J. J. Chipman et al. *Cancer medicine*. 2023. Vol. 12, No. 3. P. 2624–2636.
49. Dracham P. B., Shankar A., Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiation oncology journal*. 2018. Vol. 36, No. 2. P. 85–94.
50. Low Bone Mineral Density and High Bone Turnover in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Who Receive Frontline Therapy: Results of a Multicenter Prospective Study / K. Anargyrou, D. Fotiou, T. P. Vassilakopoulos et al. *HemaSphere*. 2019. Vol. 3, No. 6. P. 1–8.
51. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review / J. Gebauer, C. Higham, T. Langer et al. *Endocrine reviews*. 2019. Vol. 40, No. 3. P.711–767.
52. Bone damage after chemotherapy for lymphoma: a real-world experience / S. Mancuso, D. Scaturro, M. Santoro et al. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021. Vol. 22, No. 1. P. 1–13.
53. Hematological Diseases and Osteoporosis / A. Gaudio, A. Xourafa, R. Rapisarda et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 10. P. 3538.
54. Thompson M. A., Westin J. R., Hagemester F. B. Bone mineral density screening should be routine in lymphoma patients. *Annals of Oncology*. 2014. Vol. 25, No. 4. P. 913–914.
55. Compston J. E., McClung M. R., Leslie W. D. *Osteoporosis*. *Lancet* (London, England). 2019. Vol. 393, No. 10169. P. 364–376.
56. The epidemiology of osteoporosis / M. A. Clynes, N. C. Harvey, E. M. Curtis et al. *British medical bulletin*. 2020. Vol. 133, No. 1. P. 105–117.

57. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe / J. A. Kanis, N. Norton, N. C. Harvey et al. *Archives of osteoporosis*. 2021. Vol. 16, No. 1. P. 82.
58. Черкашина А. В., Чернега А. С. Дослідження сучасного стану забезпечення лікарськими препаратами для профілактики остеопорозу в Україні. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* 2019. № 2. С. 335–336.
59. Sarafrazi N., Wambogo E. A., Shepherd J. A. Osteoporosis or Low Bone Mass in Older Adults: United States, 2017-2018. *National Center for Health Statistics*. 2021. No. 405. P. 1–8.
60. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture / R. Buchbinder, R. V. Johnston, K. J. Rischin et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018. Vol. 4, No. 4. P. CD006349.
61. Cannada L. K., Hill B. W. Osteoporotic Hip and Spine Fractures: A Current Review. *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation*. 2014. Vol. 5, No. 4. P. 207–212.
62. What Proportion of Incident Radiographic Vertebral Fractures in Older Men Is Clinically Diagnosed and Vice Versa: A Prospective Study / K. E. Ensrud, T. L. Blackwell, H. A. Fink et al. *Journal of bone and mineral research*. 2016. Vol. 31, No. 8. P. 1500–1503.
63. Schousboe J. T. Epidemiology of Vertebral Fractures. *Journal of clinical densitometry*. 2016. Vol. 19, No. 1. P. 8–22.
64. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports / A. Svedbom, E. Hernlund, M. Ivergård et al. *Archives of osteoporosis*. 2013. Vol. 8, No. 1. P. 137.
65. Sözen T., Özışık L., Başaran N. Ç. An overview and management of osteoporosis. *European journal of rheumatology*. 2017. Vol. 4, No. 1. P. 46–56.
66. Broken Bones, Broken Lives: a roadmap to solve the fragility fracture crisis in Europe. Broken Bones, Broken Lives / J. Kanis, E. McCloskey, N. C. Harvey et al.

International Osteoporosis Foundation. URL: [http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF% 20Report_EU. pdf](http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report_EU.pdf). 2018.

67. Burden of illness for osteoporotic fractures compared with other serious diseases among postmenopausal women in the United States / A. Singer, A. Exuzides, L. Spangler et al. *Mayo Clinic proceedings*. 2015. Vol. 90, No. 1. P. 53–62.

68. Healthcare Policy Changes in Osteoporosis Can Improve Outcomes and Reduce Costs in the United States / E. M. Lewiecki, J. D. Ortendahl, J. Vanderpuye-Orgle et al. *JBMR plus*. 2019. Vol. 3, No. 9. P. e10192.

69. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina / R. Aziziyeh, M. Amin, M. Habib et al. *Journal of medical economics*. 2019. Vol. 22, No. 7. P. 638–644.

70. Asia-pacific consensus on osteoporotic fracture prevention in postmenopausal women with low bone mass or osteoporosis but no fragility fractures / C.-F. Huang, J.-F. Chen, I. R. Reid et al. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.01.013>

71. Paruk F., Tsabasvi M., Kalla A. A. Osteoporosis in Africa-where are we now. *Clinical rheumatology*. 2021. Vol. 40, No. 9. P. 3419–3428.

72. Incidence and number of fragility fractures of the hip in South Africa: estimated projections from 2020 to 2050 / S. Hawley, S. Dela, A. Burton et al. *Osteoporosis international*. 2022. Vol. 33, No. 12. P. 2575–2583.

73. Ye C., Leslie W. D. Fracture risk and assessment in adults with cancer. *Osteoporosis international* . 2023. Vol. 34, No. 3. P.449–466.

74. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline / P. L. Shapiro, P. Poznak, C. Van, Lacchetti, et al. *Journal of clinical oncology*. 2019. Vol. 37, No. 31. P. 2916–2946.

75. Kim H., Yoo S., Park S. G. Young cancer survivors have lower bone mineral density compared with healthy controls: a nationwide population-based study in Korea. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, No. 1. P. 654.

76. Поворознюк В. В., Бистрицька М. А., Орлик Т. В. Остеопороз у пацієнтів зі зляжкісними новоутвореннями. *Проблеми остеології*. 2015. Т. 18, № 3. С. 3–11.

77. Bone loss induced by cancer treatments in breast and prostate cancer patients / S. Castañeda, A. Casas, A. González-Del-Alba et al. *Clinical & translational oncology*. 2022. Vol. 24, No. 11. P. 2090–2106.

78. Ballinger T. J., Thompson W. R., Guise T. A. The bone-muscle connection in breast cancer: implications and therapeutic strategies to preserve musculoskeletal health. *Breast cancer research : BCR*. 2022. Vol. 24, No. 1. P. 84.

79. Cancer Treatment and Bone Health / C. Handforth, S. D’Oronzo, R. Coleman et al *Calcified tissue international*. 2018. Vol. 102, No. 2. P.251–264.

80. Bone health effects of androgen-deprivation therapy and androgen receptor inhibitors in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer / A. Hussain, A. Tripathi, C. Pieczonka et al. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2021. Vol. 24, No. 2. P. 290–300.

81. Shapiro P. L. Cancers Osteoporosis: A Long-Term and Late-Effect of Breast Cancer Treatments. *Cancers*. Vol. 12, No. 11. P. 3094.

82. Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: a prospective cohort study / C. Ramin, B. J. May, R. B. S. Roden et al. *Breast cancer research : BCR*. 2018. Vol. 20, No. 1. P. 134.

83. Seo G. H., Kang H. Y., Choe E. K. Osteoporosis and fracture after gastrectomy for stomach cancer: A nationwide claims study. *Medicine*. 2018. Vol. 97, No. 17. P. e0532.

84. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health / H. M. Bloomhardt, K. Sint, W. L. Ross et al. *Cancer*. 2020. Vol. 126, No. 1. P. 202–210.

85. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma bone disease / M. Hiasa, T. Harada, E. Tanaka et al. *The Japanese dental science review*. 2021. Vol. 57. P. 164–173.

86. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies / F. Zagouri, E. Kastritis, A. Zomas et al. *European journal of haematology*. 2017. Vol. 99, No. 5. P. 409–414.

87. Bone Disease in Multiple Myeloma / H. Eda, L. Santo, G. D. Roodman et al.. *Cancer treatment and research*. 2016. Vol. 169. P. 251–270.

88. Pathogenesis of Thalassemia Major-associated Osteoporosis: A Review with Insights from Clinical Experience / A. Gaudio, N. Morabito, A. Catalano et al. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2019. Vol. 11, No. 2. P. 110–117.

89. Increased prevalence of fractures in inadequately transfused and chelated Indian children and young adults with beta thalassemia major / V. Ekbote, R. Padidela, V. Khadilkar et al. *Bone*. 2021. Vol. 143. P. 115649.

90. Unrecognized vertebral fractures in adolescents and young adults with thalassemia syndromes / P. Engkakul, P. Mahachoklertwattana, S. Jaovisidha et al. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2013. Vol. 35, No. 3. P. 212–217.

91. Predictors of abnormal bone mass density in adult patients with homozygous sickle-cell disease / T. S. Garadah, A. B. Hassan, A. A. Jaradat et al. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*. 2015. Vol. 8. P. 35–40.

92. Rodriguez-Merchan E. C., Valentino L. A. Increased bone resorption in hemophilia. *Blood reviews*. 2019. Vol. 33. P. 6–10.

93. Osteopenia and osteoporosis in untreated non-Hodgkin's lymphoma patients: An important and potentially treatable survivorship issue in lymphoma / M. A. Thompson, A. Huen, B. B. Toth et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25, No. 18, suppl. P. 9055.

94. The Effects of Osteoporotic and Non-osteoporotic Medications on Fracture Risk and Bone Mineral Density / A. P. van der Burgh, P.E. de Keyser, M. C. Zillikens et al. *Drugs*. 2021. Vol. 81, No. 16. P. 1831–1858.

95. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018. Vol. 61, No. 1. P. 7–16.

96. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy / R. S. Hardy, H. Zhou, M. J. Seibel et al. *Endocrine reviews*. 2018. Vol. 39, No. 5. P. 519–548.

97. Body Composition in Patients with Follicular Lymphoma: Associations between Changes in Radiomic Parameters in Patients Treated with R-CHOP-like and R-B Regimens: LyRa 01F / F. Esposito, M. R. Pascale, C. Tesei et al. *Cancers*. 2023. Vol. 15, No. 4. P. 999.

98. Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study / J. Paccou, L. Merlusca, I. Henry-Desailly et al. *Annal Oncol*. 2014. Vol. 25. P. 481–486.

99. Abdelmohsen A. M. Comparison of Central and Peripheral Bone Mineral Density Measurements in Postmenopausal Women. *Journal of chiropractic medicine*. 2017. Vol. 16, No. 3. P. 199–203.

100. Relationship between bone mineral density and fragility fracture risk: a case-control study in Changsha, China / H.-L. Li, Y. Shen, L.-H. Tan et al. *BMC musculoskeletal disorders*. 2021. Vol. 22, No. 1. P. 728.

101. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis / G. Osterhoff, E. F. Morgan, S. J. Shefelbine et al. *Injury*. 2016. Vol. 47, Suppl. 2. P. S11-20.

102. Galbusera F., Bassani T. The Spine: A Strong, Stable, and Flexible Structure with Biomimetics Potential. *Biomimetics* (Basel, Switzerland). 2019. Vol. 4, No. 3. P. 60.

103. [Singh femoral index in vertebral osteoporosis]. La semaine des hopitaux : organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris /

P. Seror, J. L. Sebert, L. Rouleau et al. 1982. Vol. 58, No. 40. P. 2315–2317.

104. The Singh Index does not correlate with bone mineral density (BMD) measured with dual energy X-ray absorptiometry (DXA) or peripheral quantitative computed tomography (pQCT) / T. O. Klatte, E. Vettorazzi, J. Beckmann et al. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2015. Vol. 135, No. 5. P. 645–650.

105. Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: from basics to new tools / C. Messina, D. Albano, S. Gitto et al. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2020. Vol. 10, No. 8. P. 1687–1698.

106. Vertebral size, bone density, and strength in men and women matched for age and areal spine BMD / A. G. Bruno, K. E. Broe, X. Zhang et al. *Journal of bone and mineral research*. 2014. Vol. 29, No. 3. P. 562–569.

107. Garg M. K., Kharb S. Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013. Vol. 17, No. 2. P. 203–210.

108. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics / P. R. Shuhart, S. S. Yeap, P. A. Anderson et al. *Journal of clinical densitometry*. 2019. Vol. 22, No. 4. P. 453–471.

109. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions / W. D. Leslie, R. A. Adler, G. El-Hajj Fuleihan et al. *Journal of clinical densitometry*. 2006. Vol. 9, No. 1. P. 22–30.

110. Correlation Between Bone Density and Lumbar Compression Fractures / T. Takahashi, T. Takada, T. Narushima et al. *Gerontology & geriatric medicine*. 2020. Vol. 6. P. 2333721420914771.

111. Age estimation by evaluation of osteophytes in thoracic and lumbar vertebrae using postmortem CT images in a modern Japanese population / F. Chiba, G.

Inokuchi, Y. Hoshioka et al. *International journal of legal medicine*. 2022. Vol. 136, No. 1. P. 261–267.

112. Chou S. H., Vokes T. Vertebral Morphometry. *Journal of clinical densitometry* . 2016. Vol. 19, No. 1. P. 48–53.

113. Densitometer-Specific Differences in the Correlation Between Body Mass Index and Lumbar Spine Trabecular Bone Score / G. Mazzetti, C. Berger, W. D. Leslie et al. *Journal of clinical densitometry* . 2017. Vol. 20, No. 2. P. 233–238.

114. Prevalence of Osteoporosis and Low Bone Mass in Older Chinese Population Based on Bone Mineral Density at Multiple Skeletal Sites / Y.-C. Lu, Y. C. Lin, Y.-K. Lin et al. *Scientific reports*. 2016. Vol. 6. P. 25206.

115. Trabecular Bone Score-An Emerging Tool in the Management of Osteoporosis / R. Rajan, K. E. Cherian, N. Kapoor et al. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2020. Vol. 24, No. 3. P. 237–243.

116. Update on trabecular bone score / T. Palomo, P. Muszkat, F. G. Weiler et al. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2022. Vol. 66, No. 5. P. 694–706.

117. 7 Tesla MRI of bone microarchitecture discriminates between women without and with fragility fractures who do not differ by bone mineral density / G. Chang, S. Honig, Y. Liu et al. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2015. Vol. 33, No. 3. P. 285–293.

118. MRI assessment of bone structure and microarchitecture / G. Chang, S. Boone, D. Martel et al. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2017. Vol. 46, No. 2. P. 323–337.

119. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells / R. Florencio-Silva, G. R. da S. Sasso, E. Sasso-Cerri et al. *BioMed research international*. 2015. Vol. 2015. P. 421746.

120. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review / R. Oftadeh, M. Perez-Viloria, J. C. Villa-Camacho et al. *Journal of biomechanical engineering*. 2015. Vol. 137, No. 1. P. 108021–1080215.

121. Mineral density differences between femoral cortical bone and trabecular bone are not explained by turnover rate alone / C. Lerebours, R. Weinkamer, A. Roschger et al. *Bone reports*. 2020. Vol. 13. P. 100731.

122. Quantitative imaging methods in osteoporosis. Quantitative imaging in medicine and surgery / L. Oei, F. Koromani, F. Rivadeneira et al. 2016. Vol. 6, No. 6. P. 680–698.

123. Engelke K. Quantitative Computed Tomography-Current Status and New Developments. *Journal of clinical densitometry*. 2017. Vol. 20, No. 3. P. 309–321.

124. Bone Mineral Density T-Scores Derived from CT Attenuation Numbers (Hounsfield Units): Clinical Utility and Correlation with Dual-energy X-ray Absorptiometry / N. R. Hendrickson, P. J. Pickhardt, A. M. Del Rio et al. *The Iowa orthopaedic journal*. 2018. Vol. 38. P. 25–31.

125. Brett A. D., Brown J. K. Quantitative computed tomography and opportunistic bone density screening by dual use of computed tomography scans. *Journal of orthopaedic translation*. 2015. Vol. 3, No. 4. P. 178–184.

126. Osteoporosis-related variations of trabecular bone properties of proximal human humeral heads at different scale lengths / G. Molino, A. Dalpozzi, G. Ciapetti, et al. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2019. Vol. 100. P. 103373.

127. Comparison of Quantitative Computed Tomography and Dual X-Ray Absorptiometry: Osteoporosis Detection Rates in Diabetic Patients / D. Dheeraj, U. Chauhan, M. Khapre et al. *Cureus*. 2022. Vol. 14, No. 3. P. e23131.

128. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) Scan Versus Computed Tomography for Bone Density Assessment / M. Alawi, A. Begum, M. Harraz et al. *Cureus*. 2021. Vol. 13, No. 2. P. e13261.

129. Solomou G., Damilakis J. Radiation Exposure in Bone Densitometry. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2016. Vol. 20, No. 4. P. 392–398.

130. Schreiber J. J., Anderson P. A., Hsu W. K. Use of computed tomography for assessing bone mineral density. *Neurosurgical Focus*. 2014. Vol. 37, No. 1. P. 1–8.

131. Lower preoperative Hounsfield unit measurements are associated with adjacent segment fracture after spinal fusion / D. S. Meredith, J. J. Schreiber, F. Taher et al. *Spine*. 2013. Vol. 38, No. 5. P. 415–418.

132. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique / H. K. Genant, P. Y. Wu, P. van Kuijk et al. *Journal of bone and mineral research*. 1993. Vol. 8, No. 9. P. 1137–1148.

133. Денситометрія: URL: <https://osteoporoz.com.ua/diagnostics> (дата звернення: 23.04.23).

134. Immunohistochemical and molecular characteristics with prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma / C. Bellas, D. García, Y. Vicente et al. *PloS one*. 2014. Vol. 9, No. 6. P. e98169.

135. FRAX ®Інструмент оцінки ризику переломів: URL: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66> (дата звернення: 03.03.21).

136. A brief history of FRAX / J. A. Kanis, H. Johansson, N. C. Harvey et al. *Archives of osteoporosis*. 2018. Vol. 13, No. 1. P. 118.

137. Українська версія FRAX: від створення до валідизації / V. V. Povoroznyuk, N. V. Grygorieva, J. A. Kanis et al. *PAIN, JOINTS, SPINE*. 2016. No. 3.23. P. 5–14.

138. QFracture-2016. URL: <https://qfracture.org/> (дата звернення: 03.03.21).

139. SIGN Guidelines for Scotland: BMD Versus FRAX Versus QFracture / J. A. Kanis, J. Compston, C. Cooper et al. *Calcified tissue international*. 2016. Vol. 98, No. 5. P. 417–425.

140. Fracture Risk Calculator: URL: <https://www.garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/> (дата звернення: 22.05.23).

141. A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis / L. K. H. Koh, W. Ben Sedrine, T. P. Torralba et al. *Osteoporosis International*. 2001. Vol. 12, No. 8. P. 699–705.

142. Crandall P. J. Risk Assessment Tools for Osteoporosis Screening in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Current osteoporosis reports*. 2015. Vol. 13, No. 5. P. 287–301.

143. Development and assessment of the osteoporosis index of risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry / W. B. Sedrine, T. Chevallier, B. Zegels et al. *Gynecological Endocrinology*. 2002. Vol. 16, No. 3. P. 245–250.

144. Cadarette S. M., Jaglal S. B., Murray T. M. Validation of the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. *Osteoporosis International*. 1999. Vol. 10, No. 1. P. 85–90.

145. Diagnostic value of osteoporosis self-assessment tool for Asians (OSTA) and quantitative bone ultrasound (QUS) in detecting high-risk populations for osteoporosis among elderly Chinese men / X.-Y. Zha, Y. Hu, X.-N. Pang et al. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2015. Vol. 33, No. 2. P. 230–238.

146. Comparison of OSTA, FRAX and BMI for Predicting Postmenopausal Osteoporosis in a Han Population in Beijing: A Cross Sectional Study / Z. Fan, X. Li, X. Zhang et al. *Clinical interventions in aging*. 2020. Vol. 15. P. 1171–1180.

147. Development and validation of the osteoporosis prescreening risk assessment (OPERA) tool to facilitate identification of women likely to have low bone density / F. Salaffi, F. Silveri, A. Stancati et al. *Clinical rheumatology*. 2005. Vol. 24, No. 3. P. 203–211.

148. Cass A. R., Shepherd A. J. Validation of the Male Osteoporosis Risk Estimation Score (MORES) in a primary care setting. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2013. Vol. 26, No. 4. P. 436–444.

149. Comparison of the Male Osteoporosis Risk Estimation Score (MORES) With FRAX in Identifying Men at Risk for Osteoporosis / A. R. Cass, A. J. Shepherd, R. Asiro et al. *Annals of family medicine*. 2016. Vol. 14, No. 4. P. 365–369.

150. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study / K. H. Rubin, B. Abrahamsen, T. Friis-Holmberg et al. *Bone*. 2013. Vol. 56, No. 1. P. 16–22.

151. Оцінки ступеня важкості остеопорозу у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням в постменопаузі / О. М. Ігнат'єв, Т. О. Єрмоленко, Т. Л. Прутіян та ін. *Вісник морської медицини*. 2018. № 1 (78). С. 94–100.

152. Prediction of risk of osteoporosis after gastrectomy for gastric cancer / K. B. Park, P. H. Jeon, H. H. Lee et al. *BJS open*. 2021. Vol. 5, No. 6. P. zrab123.

153. Osteoporosis, fracture and survival: Application of machine learning in breast cancer prediction models / L. Ji, W. Zhang, X. Zhong et al. *Frontiers in oncology*. 2022. Vol. 12. P. 973307.

154. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при неходжкінських лімфомах та лімфомі Ходжкіна від 08.10.2013 № 866: URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0866282-13#n20>(дата звернення: 05.03.22).

155. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019 / A. D. Zelenetz, L. I. Gordon, J. S. Abramson et al. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019. Vol. 17, No. 6. P. 650–661.

156. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting / T. A. Lister, D. Crowther, S. B. Sutcliffe et al. *Journal of Clinical Oncology*. 1989. Vol. 7, No. 11. P. 1630–1636.

157. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma / T. P. Vassilakopoulos, M. K. Angelopoulou, N. Constantinou et al. *Blood*. 2005. Vol. 105, No. 5. P. 1875–1880.

158. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis / L. Buckley, G. Guyatt, H. A. Fink et al. *Arthritis care & research*. 2017. Vol. 69, No. 8. P. 1095–1110.

159. Інформаційний лист. Про нововведення в системі охорони здоров'я Спосіб оцінки ризику остеопорозу та його ускладнень на первинному рівні медичної допомоги / В. В. Поворознюк, Н. В. Григор'єва, Н. І. Дзерович, Т. В. Орлик. *Pain, Joints, Spine*. 2018. Т. 8, № 1. С. 52–53.

160. Роль ПЕТ/КТ у діагностиці та стадіюванні лімфоми ходжкіна / Я. В. Кметюк, І. А. Крячок, А. В. Ашихмін та ін. *Радіологічний вісник*. 2017. № 1–2. С. 72–73.

161. Гібридні установки для мультимодальної візуалізації ПЕТ/ОФЕКТ/КТ в Україні та забезпечення контролю якості в ядерній медицині / О. Ю. Усенко, М. В. Костилов, П. О. Король та ін. *Radiation Diagnostics, Radiation Therapy* 2020. № 4. С. 16–22.

162. Жулкевич І. В., Яворська Ю. В. Клініко-діагностична апробація методу віртуальної біопсії кісткової тканини у хворих на лімфому Годжкіна. *Український радіологічний журнал*. 2015. № 23, вип. 4. С. 31–34.

163. Automatic opportunistic osteoporosis screening using low-dose chest computed tomography scans obtained for lung cancer screening / Y. Pan, D. Shi, H. Wang et al. *European Radiology*. 2020. Vol. 30, No. 7. P. 4107–4116.

164. Opportunistic screening for osteoporosis by abdominal CT in a British population / S. Vadera, T. Osborne, V. A. Shah et al. *Clinical Radiology*. 2020. Vol. 75. P. e2–e3.

165. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics) : Навчальний посібник / В. Г. Гур'янов, Ю. Є. Лях, В. Д. Парійта ін. К. : Вістка, 2018. 208 с.

166. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review / C. Buttia, E. Llanaj, H. Raeisi-Dehkordi et al. *European Journal of Epidemiology*. 2023. Vol. 38, No. 4. P. 355–372.

167. Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidism / O. Chukur, N. Pasyechko, A. Bob et al. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*. 2022. Vol. 21, No. 4. P. 236–241.

168. Біостатистика / Т. С. Грузева, В. М. Лехан, В. А. Огнєв та ін. Вінниця : Нова крига, 2020. 384 с.
169. Михайловська Н. С. Багатофакторна статистична модель прогнозування перебігу Q-інфаркту міокарда, коморбідного з метаболічним синдромом (2014). *Архів клінічної медицини*. 2014. № 1. С. 34–37.
170. Метаболічні порушення у пацієнтів з надлишком ваги: формування та прогнозування / К. В. Місюра, П. П. Кравчун, І. П. Дунаєва, Н. О. Кравчун. *Проблеми ендокринної патології*. 2019. № 1. С. 38–51.
171. Місюра К. В. Прогнозування гормонально-метаболічних порушень у молодих жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням: ефективність застосування штучних нейронних мереж. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2021. Vol. 15, No. 8. P. 591–602.
172. Головач І. Ю. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз: етапи розвитку вчення в Україні та сучасний стан проблеми. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2011. № 3. С. 47–53.
173. Cormick G., Belizán J. M. Calcium Intake and Health. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, No. 7. P. 1606.
174. Chiodini I., Bolland M. J. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful. *European journal of endocrinology*. 2018. Vol. 178, No. 4. P. D13–D25.
175. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski, M. F. Holick, W. B. Grant et al. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018. Vol. 175. P. 125–135.
176. Takashi, Y. [ASBMR Topics from clinical research concerning bone and mineral metabolism other than osteoporosis.]. *Clinical calcium*. 2019. Vol. 29, No. 1. P. 116–120.
177. Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project / M. Federico, M. Bellei, L. Marcheselli et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27, No. 27. P. 4555–4562.

178. Жулкевич І. В., Чукур П. А. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської комп'ютерної томографії та визначення ризиків остеопоротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2021. № 2. С. 68-76.

179. Чукур П. А., Жулкевич І. В. Багатофакторна регресійна модель прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопрولیферативними захворюваннями. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2023. № 1. С. 75–84.

180. Жулкевич І. В., Чукур П. А. Стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому на діагностичному та хіміотерапевтичному етапі захворювання. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 червня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 35.

181. Chukur P. A. Assessment of bone tissue mineral density according computer tomography data and risk determination of osteoporotic fractures in patients with diffuse large B-cell cell lymphoma. *Матеріали XXV міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 56.

182. Чукур П. А., Жулкевич І. В. Прогнозування ризиків остеопротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому після проведення хіміотерапевтичного лікування. *Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України*, 30 вересня–жовтня 2021 р. Київ, 2021. С. 252–253.

183. Chukur P. A. Forecasting the risk of bone marrow involvement in patients with diffuse B-cell cell lymphoma. *Матеріали XXVI міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 42.

184. Чукур П. А. Структурно-функціональний стан кісткової тканини на діагностичному етапі у хворих на неходжкінські лімфоми. *Матеріали XXVII міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 10-11 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 49.

185. Chukur P. A. Changes in the structural and functional state of bone tissue according to the data of computed tomography in patients with non-hodgkin's lymphoma. *Ways of distance learning development in current conditions* : Abstracts of XX International Scientific and Practical Conference, 2023 May 22–24. Munich, 2023. P. 197–199.

186. Чукур П. А. Прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-прак. конф., 16-17 червня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 63–64.

187. Чукур П. А. Персоніфікація супровідної терапії порушень мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримують преднізолонівмісні курси хіміотерапії. *Modernity and scientific youth trends* : Abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference, 2023 July 03–05. Hamburg, 2023. P. 83–85.

188. Chukur P. A. Prognosis and prevention of secondary osteoporosis in patients with lymphoproliferative diseases. *Current, modern and new ways of improving scientific solutions* : Abstracts of XXVII International Scientific and Practical Conference, 2023 July 10–12. Florence, 2023. P. 67–69.

189. Чукур П. А. Рентгенологічна та морфометрична оцінка остеопоротичних змін у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2023. № 3. С. 100–106.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць здобувача:

1. Жулкевич І. В., Чукур П. А. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської комп'ютерної томографії та визначення ризиків остеопоротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2021. № 2. С. 68–76.
2. Жулкевич І. В., Чукур П. А. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на неходжкінські лімфоми в залежності від типу та тривалості хіміотерапії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2023. № 1. С. 112–122.
3. Чукур П. А., Жулкевич І. В. Багатофакторна регресійна модель прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2023. № 1. С. 75–84.
4. Чукур П. А. Рентгенологічна та морфометрична оцінка остеопоротичних змін у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2023. № 3. С. 100–106.
5. Жулкевич І. В., Чукур П. А. Стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому на діагностичному та хіміотерапевтичному етапі захворювання. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 червня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 35.
6. Chukur P. A. Assessment of bone tissue mineral density according computer tomography data and risk determination of osteoporotic fractures in patients with diffuse large B-cell cell lymphoma. *Матеріали XXV міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 56.

7. Чукур П. А., Жулкевич І. В. Прогнозування ризиків остеопротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому після проведення хіміотерапевтичного лікування. *Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України*, 30 вересня–жовтня 2021 р. Київ, 2021. С. 252–253.

8. Chukur P. A. Forecasting the risk of bone marrow involvement in patients with diffuse B-cell cell lymphoma. *Матеріали XXVI міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 42.

9. Чукур П. А. Структурно-функціональний стан кісткової тканини на діагностичному етапі у хворих на неходжкінські лімфоми. *Матеріали XXVII міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 10-11 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 49.

10. Chukur P. A. Changes in the structural and functional state of bone tissue according to the data of computed tomography in patients with non-hodgkin's lymphoma. *Ways of distance learning development in current conditions : Abstracts of XX International Scientific and Practical Conference*, 2023 May 22–24. Munich, 2023. P. 197–199.

11. Чукур П. А. Прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXVI наук.-прак. конф.*, 16-17 червня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 63–64.

12. Чукур П. А. Персоніфікація супровідної терапії порушень мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримують преднізолоновмісні курси хіміотерапії. *Modernity and scientific youth trends : Abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference*, 2023 July 03–05. Hamburg, 2023. P. 83–85.

13. Chukur P. A. Prognosis and prevention of secondary osteoporosis in patients with lymphoproliferative diseases. *Current, modern and new ways of improving scientific solutions : Abstracts of XXVII International Scientific and Practical Conference*, 2023 July 10–12. Florence, 2023. P. 67–69.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- підсумков LXIII науково-практичн конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», м. Тернопіль, 12 червня 2020 р. *(публікація)*;
- XXV міжнародний конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 13-15 квітня 2021 р. *(публікація)*;
- XIV з'їзд онкологів та радіологів України, м. Київ, 30 вересня- жовтня 2021 р.. *(усна доповідь, публікація)*;
- XXV міжнародний конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р. *(публікація)*;
- XXVII міжнародний конгрес студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 10-11 квітня 2023 р. *(публікація)*;
- XX International Scientific and Practical Conference «Ways of distance learning development in current conditions», Munich, 2023 May 22-24 *(публікація)*;
- підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р. *(стендова доповідь і публікація)*;
- XXVI International Scientific and Practical Conference «Modernity and scientific youth trends», Hamburg, 2023 July 03-05 *(публікація)*;
- XXVII International Scientific and Practical Conference «Current, modern and new ways of improving scientific solutions», Florence, 2023 July 10-12 *(публікація)*.

ДОДАТОК В.1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор Комунального
некомерційного підприємства
«Тернопільський обласний клінічний
онкологічний диспансер
Тернопільської обласної Ради»
Шкробот Л.В.

“ 5 ” *серпня* 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб оцінки мінеральної щільності кісткової тканини та визначення морфометричних показників у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому»
 2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
 3. **Автори:** д. мед. н., професор Жулкевич Ігор Валентинович, аспірант Чукур Петро Андрійович кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини
 4. **Джерело інформації:**
 1. Жулкевич І.В., Чукур П.А. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської комп'ютерної томографії та визначення ризиків остеопоротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2021. №2. С.68-76.
 2. Жулкевич І.В., Чукур П.А. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на неходжкінські лімфоми в залежності від типу та тривалості хіміотерапії. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023. №2. С.68-76.
 5. **Базова установа яка проводить впровадження:** КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» ТОР.
 6. **Термін впровадження:** січень– травень 2023 року.
 7. **Проведено дослідження:** 115 пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою.
 8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** рентгенологічна оцінка стану мінеральної щільності кісткової тканини та визначення морфометричних показників у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримують курси хіміотерапії з метою профілактики остеопоротичних порушень.
 9. **Зауваження, пропозиції:** не має.
- Особа, відповідальна за впровадження:**

Завідувач хіміотерапевтичного відділення



Коваленко Д.А.

ДОДАТОК В.2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор Комунального
некомерційного підприємства
«Тернопільський обласний клінічний
онкологічний диспансер
Тернопільської обласної Ради»
Шкробот Л.В.

“ 5 ” *серпня* 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Спосіб прогнозування вторинного остеопорозу в пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. Автори: д. мед. н., професор Жулкевич Ігор Валентинович, аспірант Чукур Петро Андрійович кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини
4. Джерело інформації:
 1. Чукур П.А., Жулкевич І.В. Багатофакторна регресійна модель прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2023. №1. С.75-84.
 2. Чукур П.А., Жулкевич І.В. Прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції. Тернопіль. 2023. С.63-64.
5. Базова установа яка проводить впровадження: КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» ТОР.
6. Термін впровадження: січень– травень 2023 року.
7. Проведено дослідження: 220 пацієнтів з неходжкінськими лімфомами.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку остеопоротичних порушень у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями, що отримують хіміотерапію.
9. Зауваження, пропозиції: не має

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувач хіміотерапевтичного відділення



Коваленко Д.А.

ДОДАТОК В.3



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор Комунального
некомерційного підприємства
«Тернопільська обласна клінічна
лікарня Тернопільської обласної
ради»

Бліхар В.С.

" 7 " *Сервіс* 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Методи профілактики вторинного остеопорозу в пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. Автори: д. мед. н., професор Жулкевич Ігор Валентинович, аспірант Чукур Петро Андрійович кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини
4. Джерело інформації:

1. Чукур П.А., Жулкевич І.В. Багатофакторна регресійна модель прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2023. №1. С.75-84.

2. Чукур П.А., Жулкевич І.В. Прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції. Тернопіль. 2023. С.63-64.

5. Базова установа яка проводить впровадження: КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР
6. Термін впровадження: січень– травень 2023 року
7. Проведено дослідження: 220 пацієнтів з неходжкінськими лімфомами.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: підвищення ефективності профілактики остеопоротичних порушень у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями, що отримують курси хіміотерапії.
9. Зауваження, пропозиції: не має

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувачка гематологічного відділення

Вибирана Р.Й.

ДОДАТОК В.4



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор Комунального
некомерційного підприємства
«Тернопільська обласна клінічна
лікарня Тернопільської обласної
ради»

Бліхар В.С.

" 7 " *Бліхар* 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб прогнозування вторинного остеопорозу в пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. **Автори:** д. мед. н., професор Жулкевич Ігор Валентинович, аспірант Чукур Петро Андрійович кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини
4. **Джерело інформації:**
 1. Чукур П.А., Жулкевич І.В. Багатофакторна регресійна модель прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2023. №1. С.75-84.
 2. Чукур П.А., Жулкевич І.В. Прогнозування вторинного остеопорозу в хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції. Тернопіль. 2023. С.63-64.
5. **Базова установа яка проводить впровадження:** КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР
6. **Термін впровадження:** січень– травень 2023 року
7. **Проведено дослідження:** 220 пацієнтів з неходжкінськими лімфомами.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку остеопоротичних порушень у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями, що отримують хіміотерапію.
9. **Зауваження, пропозиції:** не має

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувачка гематологічного відділення

Вибирана Р.Й.

ДОДАТОК В.5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

в. о. Генерального директора
Товариства з обмеженою
відповідальністю «МЕДИЧНИЙ
ЦЕНТР «ЄВРОКЛІНІК»
Гавриляк А. В.



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Спосіб оцінки мінеральної щільності кісткової тканини та визначення морфометричних показників у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому»

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна

3. Автори: д. мед. н., професор Жулкевич Ігор Валентинович, аспірант Чукур Петро Андрійович кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини

4. Джерело інформації:

1. Жулкевич І.В., Чукур П.А. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської комп'ютерної томографії та визначення ризиків остеопоротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2021. №2. С.68-76.
2. Жулкевич І.В., Чукур П.А. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на неходжкінські лімфоми в залежності від типу та тривалості хіміотерапії. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023. №2. С.68-76.

5. Базова установа яка проводить впровадження: Товариство з обмеженою відповідальністю «МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР «ЄВРОКЛІНІК».

6. Термін впровадження: січень– травень 2023 року.

7. Проведено дослідження: 135 пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: рентгенологічна оцінка стану мінеральної щільності кісткової тканини та визначення морфометричних показників у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримують курси хіміотерапії з метою профілактики остеопоротичних порушень.

9. Зауваження, пропозиції: не має.

Особа, відповідальна за впровадження: лікар-рентгенолог Онищенко Оксана Володимирівна.

в. о. Генерального директора

Гавриляк А. В.

ДОДАТОК В.6

Центр Спеціалізованих Медичних Досліджень

Товариство з обмеженою відповідальністю



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор Медичного центру ТОВ

Кириченко В.П.

_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб оцінки мінеральної щільності кісткової тканини та визначення морфометричних показників у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. **Автори:** д. мед. н., професор Жулкевич Ігор Валентинович, аспірант Чукур Петро Андрійович кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини
4. **Джерело інформації:**

1. Жулкевич І.В., Чукур П.А. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської комп'ютерної томографії та визначення ризиків остеопоротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2021. №2. С.68-76.
2. Жулкевич І.В., Чукур П.А. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на неходжкінські лімфоми в залежності від типу та тривалості хіміотерапії. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023. №2. С.68-76.

5. **Базова установа яка проводить впровадження:** КНП «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» ТОВ.
6. **Термін впровадження:** січень– травень 2023 року.
7. **Проведено дослідження:** 115 пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** рентгенологічна оцінка стану мінеральної щільності кісткової тканини та визначення морфометричних показників у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримують курси хіміотерапії з метою профілактики остеопоротичних порушень.
9. **Зауваження, пропозиції:** не має.

Особа, відповідальна за впровадження: Завідувач радіологічного відділення Дереш Н.В.

Директор Медичного центру ТОВ «ЦСМД»

Кириченко В.П.

ДОДАТОК В.7



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор Медичного
центру ТОВ «Оксфорд Медікал
Тернопіль»

Бровчук Т.М.

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Спосіб оцінки мінеральної щільності кісткової тканини та визначення морфометричних показників у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому»
 2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
 3. Автори: д. мед. н., професор Жулкевич Ігор Валентинович, аспірант Чукур Петро Андрійович кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини
 4. Джерело інформації:
 1. Жулкевич І.В., Чукур П.А. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської комп'ютерної томографії та визначення ризиків остеопоротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2021. №2. С.68-76.
 2. Жулкевич І.В., Чукур П.А. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на неходжкінські лімфоми в залежності від типу та тривалості хіміотерапії. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023. №2. С.68-76.
 5. Базова установа яка проводить впровадження: ТОВ «Оксфорд Медікал Тернопіль».
 6. Термін впровадження: січень– травень 2023 року.
 7. Проведено дослідження: 105 пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою.
 8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: рентгенологічна оцінка стану мінеральної щільності кісткової тканини та визначення морфометричних показників у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, що отримують курси хіміотерапії з метою профілактики остеопоротичних порушень.
 9. Зауваження, пропозиції: не має.
- Особа, відповідальна за впровадження: лікар-рентгенолог Розумний О.Ю.

Генеральний директор МЦ ТОВ «Оксфорд Медікал Тернопіль»

Бровчук Т.М.

ДОДАТОК Г.1

Числові значення кількості пацієнтів для верифікації математичної моделі визначення коефіцієнта ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини середнього ступеня по відношенню до низького, високого та критичного ступенів ризику остеопоротичних порушень

Ступінь ризику	Кількість хворих пацієнтів для верифікації моделі СФСКТ при класифікації II, відносно I, III, IV				
	Істинно позитивні I, III, IV (a ₂₁₃₄)	Сума I, III, IV (a ₂₁₃₄)	Хибно позитивні II (b ₂₁₃₄)	Сума II (b ₂₁₃₄)	Всього (a ₂₁₃₄ +b ₂₁₃₄)
I	18	79	2	4	83
III	22		2		
IV	39		-		
II	Хибно негативні (c ₂₁₃₄)	2	Істинно негативні (d ₂₁₃₄)	20	Всього (c ₂₁₃₄ +d ₂₁₃₄)
					22
Всього:	a ₂₁₃₄ +c ₂₁₃₄		b ₂₁₃₄ +d ₂₁₃₄		a ₂₁₃₄ +b ₂₁₃₄ +c ₂₁₃₄ +d ₂₁₃₄
	81		24		105

1. Чутливість виявлення СФСКТ II, відносно I, III та IV :

$$Se_{2134}=(a_{2134}/(a_{2134}+c_{2134})) * 100\% \quad (5.9)$$

$$Se_{2134}=(79/(79+2))*100\%=(79/81)*100\%=97,5\%.$$

2. Специфічність виявлення змін СФСКТ II, відносно I, III та IV:

$$Sp_{134}=(d_{2134}/(b_{2134}+d_{2134})) * 100\% \quad (5.10)$$

$$Sp_{134}=(20/(20+4))*100\%=(20/24)*100\%=83,3\%.$$

3. Прогностична цінність позитивного результату класифікації пацієнтів із

II, відносно I, III та IV: ПЦПІІ₁₃₄=(a₂₁₃₄/(a₂₁₃₄+b₂₁₃₄))*100% (5.11)

$$ПЦПІІ_{134}=(79/(79+4))*100\%=(79/83)*100\%=95,2\%.$$

4. Прогностична цінність негативного результату класифікації пацієнтів із

II, відносно I, III та IV: ПЦНІІ₁₃₄=(d₂₁₃₄/(c₂₁₃₄+d₂₁₃₄))*100% (5.12)

$$ПЦНІІ_{134}=(20/(20+2))*100\%=(20/22)*100\%=90,9\%.$$

5. Відношення правдоподібності позитивного результату виявлення пацієнтів із II, відносно I, III та IV: LR⁺₂₁₃₄=(Se₂₁₃₄/(100-Sp₁₃₄)) (5.13)

$$LR_{+2134} = (97,5 / (100-83,3)) = 97,5 / 16,7 = 5,83$$

Отже, ймовірність отримання позитивного результату змін СФСКТ у пацієнтів із I, III та IV у 5,83 рази більша, порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із II ст.

6. Відношення правдоподібності негативного результату виявлення пацієнтів із II, відносно I, III та IV: $LR_{-2134} = ((100 - Se_{2134}) / Sp_{134})$ (5.14)

$$LR_{-2134} = ((100 - 97,5) / 83,3) = 0,03$$

Отже, ймовірність отримання негативного результату змін СФСКТ у пацієнтів із II у 33,3 разів більша (1/0,03), порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із I, III та IV.

7. Точність СФСКТ₂₁₃₄ = $((a_{2134} + d_{2134}) / (a_{2134} + b_{2134} + c_{2134} + d_{2134})) * 100\%$ (5.15)

$$\text{Точність СФСКТ}_{2134} = ((79 + 20) / (79 + 2 + 2 + 20)) * 100\% = (99 / 103) * 100\% = 96,1\%$$

Отже, частка правильних результатів прогнозування середнього ступеня змін СФСКТ становить 96,1%.

ДОДАТОК Г.2

Числові значення кількості пацієнтів для верифікації математичної моделі визначення коефіцієнта ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини високого ступеня по відношенню до низького, середнього та критичного ступенів ризику остеопоротичних порушень

Ступінь ризику	Кількість хворих пацієнтів для верифікації моделі СФСКТ при класифікації III, відносно I, II, IV				
	Істинно позитивні I, II, IV (a_{3124})	Сума I, II, IV (a_{3124})	Хибно позитивні III (b_{3124})	Сума III (b_{3124})	Всього ($a_{3124}+b_{3124}$)
I	20	79	-	2	81
II	21		1		
IV	38		1		
III	Хибно негативні (c_{3124})	4	Істинно негативні (d_{3124})	20	Всього ($c_{3124}+d_{3124}$) 24
Всього:	$a_{3124}+c_{3124}$ 83		$b_{3124}+d_{3124}$ 22		$a_{3124}+b_{3124}+c_{3124}+d_{3124}$ 105

1. Чутливість виявлення СФСКТ III, відносно I, II та IV :

$$Se_{3124}=(a_{3124}/(a_{3124}+c_{3124}))\cdot 100\% \quad (5.16)$$

$$Se_{3124}=(79/(79+4))\cdot 100\%=(79/83)\cdot 100\%=95,2\%.$$

2. Специфічність виявлення змін СФСКТ III, відносно I, II та IV:

$$Sp_{III_{124}}=(d_{3124}/(b_{3124}+d_{3124}))\cdot 100\% \quad (5.17)$$

$$Sp_{III_{124}}=(20/(20+2))\cdot 100\%=(20/22)\cdot 100\%=90,9\%.$$

3. Прогностична цінність позитивного результату класифікації пацієнтів із

$$\text{III, відносно I, II та IV: ПЦП}_{III_{124}}=(a_{3124}/(a_{3124}+b_{3124}))\cdot 100\% \quad (5.18)$$

$$\text{ПЦП}_{III_{124}}=(79/(79+2))\cdot 100\%=(79/81)\cdot 100\%=97,5\%.$$

4. Прогностична цінність негативного результату класифікації пацієнтів із

$$\text{III, відносно I, II та IV: ПЦН}_{III_{124}}=(d_{3124}/(c_{3124}+d_{3124}))\cdot 100\% \quad (5.19)$$

$$\text{ПЦН}_{III_{124}}=(20/(20+4))\cdot 100\%=(20/24)\cdot 100\%=83,3\%.$$

5. Відношення правдоподібності позитивного результату виявлення

$$\text{пацієнтів із III, відносно I, II та IV: LR}^+_{3124}=(Se_{3124}/(100-Sp_{III_{124}})) \quad (5.20)$$

$$LR_{+3124} = (95,2/(100-90,9)) = 97,5 / 9,1 = 10,7$$

Отже, ймовірність отримання позитивного результату змін СФСКТ у пацієнтів із I, II та IV у 10,7 рази більша, порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із III ст.

6. Відношення правдоподібності негативного результату виявлення пацієнтів із III, відносно I, II та IV:

$$LR_{-3124} = ((100 - Se_{3124}) / Sp_{124}) \quad (5.21)$$

$$LR_{-3124} = ((100 - 95,2) / 90,9) = 0,05$$

Отже, ймовірність отримання негативного результату змін СФСКТ у пацієнтів із III у 20 разів більша (1/0,05), порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із I, II та IV.

7. Точність СФСКТ₃₁₂₄ = $((a_{3124} + d_{3124}) / (a_{3124} + b_{3124} + c_{3124} + d_{3124})) * 100\%$ (5.22)

Точність СФСКТ₃₁₂₄ = $((79 + 20) / (79 + 2 + 4 + 20)) * 100\% = (99 / 105) * 100\% = 97,05\%$

Отже, частка правильних результатів прогнозування високого ступеня змін СФСКТ становить 97,05 %.

ДОДАТОК Г.3

Числові значення кількості пацієнтів для верифікації математичної моделі визначення коефіцієнта ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини критичного ступеня по відношенню до низького, середнього та високого ступенів ризику остеопоротичних порушень

Ступінь ризику	Кількість хворих пацієнтів для верифікації моделі СФСКТ при класифікації IV, відносно I, II, III				
	Істинно позитивні I, II, III (a ₄₁₂₃)	Сума I, II, III (a ₄₁₂₃)	Хибно позитивні IV (b ₄₁₂₃)	Сума IV (b ₄₁₂₃)	Всього (a ₄₁₂₃ +b ₄₁₂₃)
I	20	64	-	2	66
II	22		-		
III	22		2		
IV	Хибно негативні (c ₄₁₂₃)	1	Істинно негативні (d ₄₁₂₃)	38	Всього (c ₄₁₂₃ +d ₄₁₂₃)
					39
Всього:	a ₄₁₂₃ +c ₄₁₂₃		b ₄₁₂₃ +d ₄₁₂₃		a ₄₁₂₃ +b ₄₁₂₃ +c ₄₁₂₃ +d ₄₁₂₃
	65		40		105

1. Чутливість виявлення СФСКТ IV, відносно I, II та III :

$$Se=(a_{4123}/(a_{4123}+c))*100\% \quad (5.23)$$

$$Se_{4123}=(64/(64+1))*100\%=(64/65)*100\%=98,5\%.$$

2. Специфічність виявлення змін СФСКТ IV, відносно I, II та III:

$$SIV_{123}=(d_{4123}/(b_{4123}+d_{4123}))*100\% \quad (5.24)$$

$$SIV_{123}=(38/(38+2))*100\%=(38/40)*100\%=95\%.$$

3. Прогностична цінність позитивного результату класифікації пацієнтів із

IV, відносно I, II та IV: ПЦП_{IV123}=(a₄₁₂₃/(a₄₁₂₃+b₄₁₂₃))*100% (5.25)

$$ПЦП_{IV123}=(64/(64+2))*100\%=(64/66)*100\%=96,97\%.$$

4. Прогностична цінність негативного результату класифікації пацієнтів із

IV, відносно I, II та III: ПЦН_{IV123}=(d₄₁₂₃/(c₄₁₂₃+d₄₁₂₃))*100% (5.26)

$$ПЦН_{IV123}=(38/(38+1))*100\%=(38/39)*100\%=97,44\%.$$

5. Відношення правдоподібності позитивного результату виявлення

пацієнтів із IV, відносно I, II та III: LR⁺₃₁₂₄=(Se₁₂₃₄/(100-SI₂₃₄)) (5.27)

$$LR_{+4123} = (98,5/(100-95)) = 98,5 / 5 = 19,7$$

Отже, ймовірність отримання позитивного результату змін СФСКТ у пацієнтів із I, II та III у 19,7 рази більша, порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із IV ст.

6. Відношення правдоподібності негативного результату виявлення пацієнтів із IV, відносно I, II та III: $LR_{-4123} = ((100 - Se_{4123}) / SI_{V123})$ (5.28)

$$LR_{-4123} = ((100 - 98,5) / 95) = 0,016$$

Отже, ймовірність отримання негативного результату змін СФСКТ у пацієнтів із IV у 62,5 разів більша (1/0,016), порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із I, II та III.

7. Точність СФСКТ₄₁₂₃ = $((a_{4123} + d_{4123}) / (a_{4123} + b_{4123} + c_{4123} + d_{4123})) * 100\%$ (5.29)

Точність СФСКТ₃₁₂₄ = $((64 + 38) / (64 + 2 + 1 + 38)) * 100\% = (102 / 105) * 100\% = 97,14\%$

Отже, частка правильних результатів прогнозування критичного ступеня змін СФСКТ становить 97,14 %.