

УДК 616.423-006.441-036.12-06:616.71.

© Р. Й. ВИБИРАНА, І. В. ЖУЛКЕВИЧ

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"
КЗ ТОР "Тернопільська університетська лікарня"

Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини під впливом хімотерапевтичних середників у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію

R. Y. VYBYRANA, I. V. ZCHULKEVYCH

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"
MI TRC "Ternopil University Hospital"

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF BONE TISSUE UNDER CHEMOTHERAPEUTIC INTERMEDIARIES IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA

На основі стандартизованого клініко-лабораторного обстеження та даних двофотонної денситометрії хребців поперекового відділу хребта обстежено 150 хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію. Встановлено: 1) у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію ураження хребців поперекового відділу хребта у вигляді остеопенічного синдрому в чоловіків зустрічається в 49 %; у вигляді остеопоротичних уражень – у 17 % та остеопенічних уражень – у 32 %; в жінок остеопенічний синдром виявлено в 76 %; у вигляді остеопоротичних уражень – у 24 % та остеопенічних уражень у – 52 %; 2) у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію з остеопенічним синдромом спостерігається достовірне тотальне зменшення вмісту мінералів у хребцях, їх ширини та розподілу мінералів до ширини і висоти хребців; встановлено негативний зв'язок між тривалістю захворювання, стадією хронічної лімфоїдної лейкемії та зниженням рівня мінеральної щільності кісткової тканини і вмістом мінералів у хребцях поперекового відділу хребта; 3) встановлено, що фактором ризику зменшення рівня мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію можуть бути хімотерапевтичні препарати, що входять у програмне лікування, зокрема доксорубіцин, циклофосфан і преднізолон.

Based on a standardized clinical examination and laboratory data of two-photon osteodensitometry examined 150 patients with chronic lymphoid leukemia. Found: 1) in patients with chronic lymphoid leukemia vertebrae of the lumbar spine in the form of osteopenic syndrome in men occurs in 49 %: in the form of osteoporotic losses – in 17 % of lesions and osteopenia – 32 % of women osteopenic syndrome was detected in 76 %: as osteoporotic losses – in 24 % of lesions in the osteopenic and – 52 %; 2) in patients with chronic lymphoid leukemia with osteopenic syndrome observed a significant decrease in the total mineral content in the vertebrae, their width and distribution of minerals on the ratio of the width and height of the vertebrae, set a negative relationship between disease duration, stage of chronic lymphoid leukemia and decline in bone mineral density, as well as the mineral content in the vertebrae of the lumbar spine; 3) it is established that the risk factor mineral density reduction in patients with chronic lymphatic leukemia can be drugs included in the treatment program, in particular doxorubicin, cyclophosphamide and prednisone.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Остеопороз є системним захворюванням скелета, що призводить до підвищеного ризику переломів. Вторинні остеопоротичні ураження складають 20–30 % у структурі всіх остеопоротичних уражень [25] і відповідно до сучасних патогенетичних уявлень принципово відрізняються за механізмами формування від первинного остеопорозу [24], хоча приводять до однакових наслідків [15].

При вторинному остеопорозі в чоловіків зареєстровано меншу кількість переломів кісток порівняно з жінками, однак захворюваність [33] і смертність [10] у чоловіків вища.

Як вважають фахівці Національної остеопоротичної фундації [28] і підтримують провідні дос-

лідники [16, 18], розуміння причин вторинного остеопорозу має важливе значення для прогнозування розвитку змін кісткової тканини (КТ) та створення програм раціональної профілактики і раннього лікування.

За даними Національного інституту раку (<http://seer.cancer.gov/>), захворюваність на хронічну лімфоїдну лейкемію (ХЛЛ) у білій популяції складає 6,3 на 100 000 чоловіків і 3,3 на 100 000 жінок і досягає 9 % усіх злоякісних новоутворень, а серед лейкемій сягає 25–30 % в країнах Європи та Північної Америки. Щорічно в Північній Америці виявляють до 12 500 нових випадків цього захворювання [8], а смертність від ХЛЛ у білій популяції складає 2,1 та 0,9 на 100 000 чоловіків і жінок відповідно. Вірогідність роз-

витку ХЛЛ у білих чоловіків віком 50 – 70 років складає 0,22 %, у жінок – 0,11 %, а, за даними ВООЗ [13], частка людей похилого віку збільшиться втричі до 2050 року.

Проте в сучасній науковій літературі приділяється недостатньо уваги питанню розповсюдження вторинних остеопоротичних уражень у хворих на ХЛЛ та не встановлено основних факторів, що призводять до остеопенічних змін КТ [9, 11].

Мета роботи: на основі стандартизованого клініко-лабораторного обстеження та даних двофотонної денситометрії хребців поперекового відділу хребта вивчити основні фактори ризику виникнення остеопенічного синдрому (ОС) в чоловіків і жінок, хворих на ХЛЛ.

Матеріали і методи. Обстежено 150 хворих на ХЛЛ віком від 40 до 85 років (табл. 1). Тривалість ХЛЛ визначали від часу верифікації захворювання, і вона складала від 0 до 240 міс.

Структурно-функціональний стан КТ вивчали за даними денситометричного дослідження хребців поперекового відділу хребта на двофотонному кістковому рентгенівському абсорбціометрі DPX-A фірми “Lunar Corp.” (США) та оцінювали за стандартними денситометричними показниками та критеріями ВООЗ [5, 29].

Діагноз ХЛЛ встановлювали за клініко-лабораторними критеріями відповідно до стандартів діагностики і лікування, стадію захворювання визначали за рекомендаціями Міжнародної робочої наради з ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, 1989). Площу поверхні тіла (ППТ) розраховували за Mosteller R. D. [27]. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за Keys A. [22].

Статистичний аналіз та візуалізацію отриманих даних виконували за допомогою програми “Statgraphics” (версія 3.0) за рекомендаціями для статистичного дослідження біомедичних даних [32]. За основний критерій статистичного аналізу було обрано робастний критерій перевірки однорідності дисперсій Левена в модифікації Брауна-Форсайта, який є статистичним еталоном для дослідження масивів даних з нерівними об’ємами [6]. Для вивчення кореляційних зв’язків обрано двосторонній критерій Пірсона.

Результати досліджень та їх обговорення. Узагальнену клініко-антропометричну характеристику обстежених хворих наведено в таблиці 1, за даними якої випливає, що середній вік чоловіків, хворих на ХЛЛ, був достовірно нижчий за середній вік обстежених жінок, а співвідношення чоловіки–жінки складає 1,24.

Таблиця 1. Узагальнена клініко-антропометрична характеристика обстежених хворих

Клініко-антропометричні показники	Чоловіки	Жінки
N	83	67
Середній вік (років)	60,92±1,07*	64,82±1,31
Середня маса (кг)	74,64±1,21*	67,91±1,49
Середній зріст (см)	170,81±0,69*	161,67±0,78
ІМТ (од.)	25,56±0,37	25,89±0,48
ППТ (м ²)	1,88±0,02*	1,74±0,02
Тривалість ХЛЛ (міс.)	23,16±2,72*	39,69±6,13
Стадія	2,19±0,07*	2,43±0,07

Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між віковими групами хворих чоловіків та жінок за критерієм Брауна-Форсайта.

Маса, середній зріст, ППТ в обстежених чоловіків були достовірно вищими, а тривалість та стадія захворювання нижчими порівняно з такими ж показниками в жінок, хворих на ХЛЛ.

На попередньому етапі аналізу даних денситометричного обстеження КТ поперекового відділу хребта в обстежених нами хворих на ХЛЛ визначено, що в 16 випадках (11 чоловіків і 6 жінок) ми спостерігали явище зростання денситометричного показника T-score в ділянці L1–L4 більше 1. Такі обстежені чоловіки в подальшому були виключені з наступного статистичного аналізу. Основою для цього слугували дослідження Bansal S. C. et al. [4], в яких викладено

основні “похибки” денситометричних досліджень [14]. Проте таке виключення не вплинуло на основні клініко-антропометричні характеристики в обстежених нами групах чоловіків і жінок (табл. 2).

Узагальнена оцінка денситометричних даних (інтегральний показник T-score в ділянці L1–L4) за критеріями ВООЗ наведена на рисунку 1. Встановлено, що ОС у чоловіків із ХЛЛ виявлено в 49 %: у вигляді остеопоротичних уражень – у 17 % хворих та остеопенічних уражень – у 32 % пацієнтів. У жінок ОС виявлено в 76 %: у вигляді остеопоротичних уражень – у 24 % хворих та остеопенічних уражень – у 52 % пацієнток.

Таблиця 2. Узагальнена клініко-антропометрична характеристика обстежених хворих, включених у подальший статистичний аналіз

Клініко-антропометричні показники	Чоловіки	Жінки
N	72	62
Середній вік (років)	60,76±1,12*	65,48±1,28
Середня маса (кг)	73,82±1,33*	67,31±0,81
Середній зріст (см)	170,35±0,75*	161,29±0,81
ІМТ (од.)	24,41±0,40	25,79±0,50
ПІТ (м ²)	1,86±0,02*	1,73±0,02
Тривалість ХЛЛ (міс.)	24,49±2,96*	40,81±6,54
Стадія	2,22±0,07*	2,44±0,07

Примітка. * – достовірність ($0,001 < p < 0,05$) різниці між віковими групами хворих чоловіків та жінок за критерієм Брауна-Форсайта.

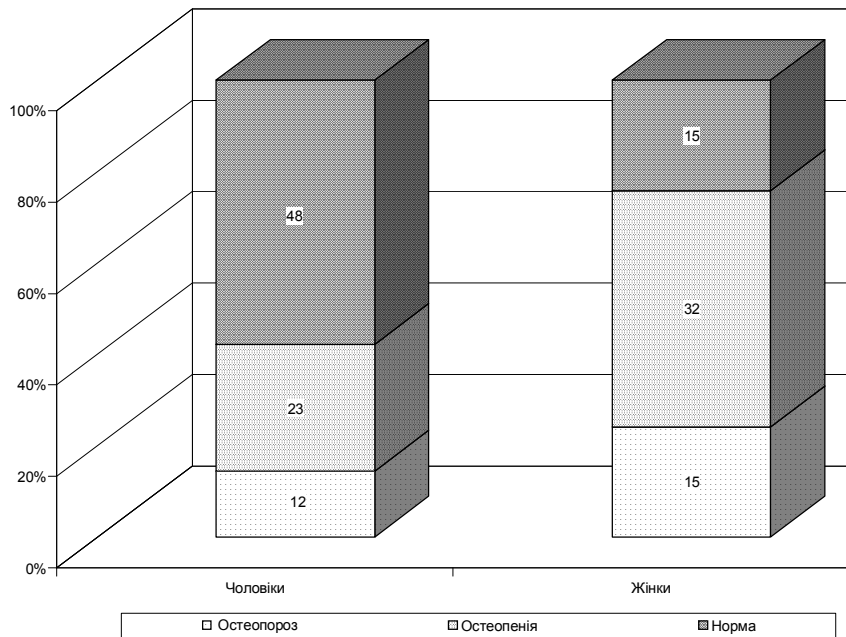


Рис. 1. Розподіл стану кісткової тканини за критеріями ВООЗ у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію.

Під час проведення статистичного аналізу ми відмітили факт неоднакової зміни мінеральної щільності КТ (МЩКТ) у різних хребцях ділянки L1–L4. Ми додатково проаналізували виявлені зміни МЩКТ, взявши за критерій розподілу різниці ураження умовну одиницю стандартного відхилення T (рис. 2). Виявлено, що в 62 % чоловіків і 68 % жінок спостерігали гетерогенне ураження хребців поперекового відділу хребта. Про гетерогенну перебудову кісткової тканини при остеопоротичних ураженнях зазначали в своїх публікаціях P. J. Marie [26], P. Roschger та співавт. [30] у присвяченому остеопоротичним дослідженням номері журналу “Medicographia”. Це спонукало нас провести аналіз висоти хребців поперекового відділу хребта та розподілу мінералів відносно висоти хребця в групах чоловіків і жінок, хворих на ХЛЛ, з виявленим ОС порівняно з хворими на ХЛЛ без ОС (табл. 3). Як впливає з отриманих даних, як у чоловіків, так і в жінок з ХЛЛ, в яких виявлено ОС,

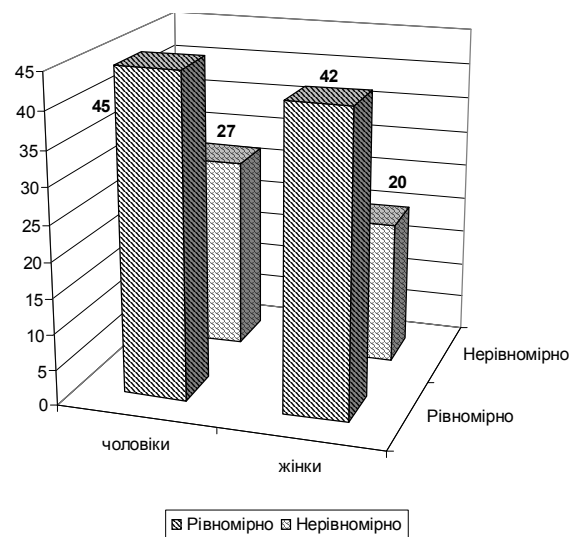


Рис. 2. Розподіл обстежених хворих залежно від рівномірності ураження кісткової тканини поперекового відділу хребта.

Таблиця 3. Антропометричні показники стану кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію

Антропометричні показники стану кісткової тканини	Чоловіки		Жінки	
	з ОП синдромом	без ОП синдрому	з ОП синдромом	без ОП синдрому
Середній вік (років)	61,56±1,73	60,13±1,49	66,30±1,38	62,93±3,06
Середня маса (кг)	70,63±1,75*	76,38±1,86	65,26±1,74*	73,73±2,72
Середній зріст (см)	168,91±1,13	171,50±0,09	160,77±0,83*	165,93±2,14
Площа поверхні тіла (м ²)	1,82±0,02*	1,90±0,03	1,70±0,03*	1,82±0,04
Тривалість ХЛЛ (міс.)	22,25±4,28	26,28±4,11	44,32±7,07*	29,80±15,66
Стадія захворювання	2,31±0,09*	2,15±0,09	2,49±0,08*	2,27±0,15
Вміст мінералів в L1 (г)	11,31±0,21*	15,70±0,44	9,15±0,36*	12,47±0,44
Вміст мінералів в L2 (г)	12,82±0,53*	17,78±0,42	10,51±0,43*	15,12±0,51
Вміст мінералів в L3 (г)	14,71±0,55*	20,26±0,63	12,56±0,39*	17,62±0,62
Вміст мінералів в L4 (г)	16,38±0,58*	22,99±0,75	14,31±0,41	20,10±0,96
Ширина L1 (см)	3,98±0,07*	4,36±0,06	3,61±0,06*	3,95±0,08
Ширина L2 (см)	4,09±0,07*	4,49±0,08	3,72±0,04*	4,12±0,07
Ширина L3 (см)	4,38±0,08*	4,60±0,06	4,05±0,05*	4,35±0,07
Ширина L4 (см)	4,77±0,06*	5,11±0,12	4,49±0,06*	4,75±0,10
Висота L1 (см)	3,23±0,05	3,25±0,06	3,05±0,04	3,03±0,05
Висота L2 (см)	3,28±0,05	3,38±0,05	3,20±0,05	3,19±0,08
Висота L3 (см)	3,47±0,05*	3,61±0,06	3,33±0,04	3,38±0,10
Висота L4 (см)	3,54±0,05	3,67±0,09	3,35±0,05	3,46±0,11
Розподіл мінералів до ширини L1 (г/см)	2,82±0,11*	3,59±0,09	2,50±0,07*	3,16±0,11
Розподіл мінералів до ширини L2 (г/см)	3,11±0,09*	3,96±0,07	2,84±0,08*	3,66±0,12
Розподіл мінералів до ширини L3 (г/см)	3,35±0,10*	4,39±0,10	3,09±0,08*	4,06±0,13
Розподіл мінералів до ширини L4 (г/см)	3,42±0,10*	4,49±0,07	3,18±0,07*	4,23±0,18
Розподіл мінералів до висоти L1 (г/см)	3,50±0,12*	4,82±0,09	2,98±0,10*	4,11±0,13
Розподіл мінералів до висоти L2 (г/см)	3,92±0,16*	5,26±0,11	3,26±0,11*	4,74±0,10
Розподіл мінералів до висоти L3 (г/см)	4,24±0,15*	5,59±0,10	3,75±0,09*	5,23±0,15
Розподіл мінералів до висоти L4 (г/см)	4,64±0,16*	6,25±0,17	4,29±0,12*	5,81±0,19

Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих чоловіків та жінок за критерієм Брауна-Форсайта.

спостережено достовірне тотальне зменшення вмісту мінералів у хребцях, їх ширини та розподілу мінералів до ширини і висоти хребців поперекового відділу хребта. Проте тільки в чоловіків відмічено достовірне зменшення висоти третього поперекового хребця.

Проведено парний кореляційний аналіз даних клініко-лабораторного та денситометричного обстеження хворих з метою встановлення факторів впливу на зміни стану КТ поперекового відділу хребта. Встановлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між тривалістю захворювання, стадією ХЛЛ та МЩКТ ($r=-0,18$, $r=-0,23$) і вмістом мінералів у ділянці L1–L4 ($r=-0,18$, $r=-0,27$). У групі жінок, хворих на ХЛЛ, встановлено достовірні негативні кореляції віку хворих, тривалості менопаузи та МЩКТ у ділянці L1–L4 ($r=-0,36$ та $r=-0,40$ відповідно). Цікавим стало встановлення при проведенні кореляційного аналізу достовірного негативного взаємозв'язку основних денситометричних показників (МЩКТ, вміст мінералів, показник T-score в ділянці L1–L4) та сумарної дози циклофосфану ($r=-0,25$, $r=-0,26$, $r=-0,25$ відповідно).

Проведений парний кореляційний аналіз встановив достовірний негативний зв'язок стадії захворювання ХЛЛ з рівнем МЩКТ поперекового відділу хребта (двосторонній критерій Пірсона $-0,36$, $p<0,05$) та показником T-score (двосторонній критерій $-0,36$, $p<0,05$) у хворих чоловіків з ОС. У цій же групі встановлено достовірний негативний зв'язок між сумарною дозою доксорубіцину і вінкрістину та висотою ділянки L1–L4 ($r=-0,39$ та $r=-0,41$, $p<0,05$).

Ми провели статистичний аналіз сумарних, обчислених на квадратний метр поверхні тіла та річних доз основних хіміотерапевтичних препаратів, що отримали обстежені нами хворі на ХЛЛ. У таблиці 4 наведено дані про вплив на стан КТ поперекового відділу хребта отриманих доз основних хіміотерапевтичних препаратів, що використовуються при програмному лікуванні ХЛЛ.

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 4, зазначимо, що ППТ в чоловіків та жінок, хворих на ХЛЛ, з діагностованим ОС синдромом була достовірно нижчою порівняно зі статевими групами хворих на ХЛЛ без ураження КТ. За тривалістю захворювання

Таблиця 4. Фактори впливу на структурно-функціональний стан кісткової тканини поперекового відділу хребта в хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію залежно від отриманої хіміотерапії

Фактори впливу на структурно-функціональний стан кісткової тканини	Чоловіки		Жінки	
	з ОС синдромом	без ОС синдрому	з ОС синдромом	без ОС синдрому
Площа поверхні тіла (м ²)	1,82±0,02*	1,86±0,02	1,70±0,03*	1,82±0,04
Стадія захворювання (міс.)	2,31±0,09*	2,12±0,08	2,49±0,08*	2,27±0,15
Тривалість захворювання (міс.)	22,25±4,28	23,73±3,56	48,49±7,87*	11,85±4,05
Лейкеран (мг)	430,77±128,29*	644,73±128,65	984,59±253,66*	180,00±0,10
Лейкеран/ППТ (мг/м ²)	228,00±64,32	307,43±52,87	403,27±74,87*	93,33±15,58
Лейкеран / Тривалість захворювання (мг/рік)	119,08±34,17*	172,16±22,26	98,81±21,44*	235,75±84,68
Циклофосфан (мг)	4720,00±159,72*	5621,43±74,97	4781,82±867,79*	3020,00±550,65
Циклофосфан/ППТ (мг/м ²)	2353,63±625,45	2706,74±451,65	2935,58±531,75*	1630,76±461,16
Циклофосфан / Тривалість захворювання (мг/рік)	4080,00±981,02*	2706,74±451,65	1887,06±480,31*	3371,79±190,05
Вінкрисдин (мг)	14,00±6,43	10,00±1,60	8,33±1,82	10,00±4,97
Вінкрисдин /ППТ (мг/м ²)	7,59±3,50	4,74±0,86	4,74±1,02	5,49±2,86
Вінкрисдин / Тривалість захворювання (мг/рік)	11,33±6,87	9,42±1,73	5,12±1,33	5,74±0,78
Доксорубіцин (мг)	325,00±75,00*	180,00±83,07	306,13±28,03*	248,74±13,51
Доксорубіцин /ППТ (мг/м ²)	177,71±42,92*	90,62±37,09	159,97±7,18*	141,74±8,49
Доксорубіцин / Тривалість захворювання (мг/рік)	121,35±71,13	132,88±72,37	79,54±5,61*	57,69±4,58
Преднізолон (мг)	2050,00±483,39	2361,54±387,72	3161,11±764,03	2500,00±13550,8
Преднізолон /ППТ (мг/м ²)	1146,99±265,13	1203,88±203,70	1764,15±43,86*	1377,87±79,30
Преднізолон / Тривалість захворювання (мг/рік)	1672,54±490,75	1623,33±569,84	1280,77±97,82	1348,85±79,94

Примітка. * – достовірність (0,001 < p < 0,05) різниці між категоріями хворих з наявністю чи відсутністю остеопенічного синдрому за критерієм Брауна-Форсайта.

знайдено достовірне статистичне переважання в групі жінок, хворих на ХЛЛ, з наявним ОС. Стосовно отриманих сумарних доз хіміотерапевтичних препаратів виявлено, що чоловіки, хворі на ХЛЛ, з ОС отримували достовірно нижчі дози лейкерану порівняно з групою чоловіків без наявності ОС. Проте в групі жінок зареєстровано протилежну статистично достовірну різницю. Таку ж картину спостерігали при оцінці сумарної дози циклофосфану, отриманої чоловіками і жінками. Не виявлено достовірної різниці в сумарних дозах вінкристину та преднізолону в групах чоловіків і жінок з наявністю ОС. Проте як чоловіки, так і жінки з виявленими змінами денситометричних характеристик КТ отримували статистично достовірно більші дози доксорубіцину порівняно з такими ж статевими групами без ознак ураження хребців поперекового відділу хребта.

Додатково ми провели обчислення впливу отриманих доз основних хіміотерапевтичних препаратів на стан КТ в чоловіків і жінок, хворих на ХЛЛ, в розрахунку на квадратний метр поверхні тіла і середньої дози, отриманої за рік. Такий розрахунок підтвердив отримання більш високих доз лейкера-

ну тільки в групі жінок із встановленим ураженням КТ порівняно з групою жінок без останнього, а в розрахунку отриманої річної дози як група чоловіків, так і жінок з наявним ОС отримувала достовірно нижчі дози лейкерану. Порівнюючи отримані дози циклофосфану (в перерахунку на метр поверхні тіла та річної дози) в статевих групах за ознакою наявності остеопенічних уражень хребців поперекового відділу хребта ми дійшли висновку про достовірне переважання дози циклофосфану на метр квадратний поверхні тіла тільки в групі жінок, хворих на ХЛЛ, з наявністю ОС, проте річна доза циклофосфану була достовірно вища в групі чоловіків, а достовірно нижча в жінок з ураженням кісткової тканини. Аналіз впливу сумарної і розрахованої на метр поверхні тіла дози доксорубіцину визначив достовірне переважання останніх в групах обстежених нами чоловіків і жінок, хворих на ХЛЛ, з наявним ОС порівняно з такими ж групами хворих без ОС.

За аналогічною методикою проаналізовано дози преднізолону, які отримали обстежені нами хворі: виявлено достовірне переважання отриманих доз преднізолону в розрахунку на метр поверхні тіла в групі жінок з ознаками ОС.

Обговорюючи основні результати проведеного дослідження, спрямованого на вивчення основних факторів виникнення вторинного ОС в чоловіків і жінок, хворих на ХЛЛ, визначимо кардинальні статистичні висновки, отримані нами в процесі статистичного аналізу:

– серед обстежених хворих на ХЛЛ виявлено, що ураження хребців поперекового відділу хребта у вигляді ОС в чоловіків зустрічається в 49 %: у вигляді остеопоротичних уражень – у 17 % хворих та остеопенічних уражень – у 32 % пацієнтів; в жінок ОС виявлено в 76 %: у вигляді остеопоротичних уражень – у 24 % хворих та остеопенічних уражень – у 52 %;

– як у чоловіків, хворих на ХЛЛ, так і в жінок, в яких виявлено ОС, спостережено достовірне тотальне зменшення вмісту мінералів у хребцях, їх ширини та розподілу мінералів до ширини і висоти хребців поперекового відділу хребта, і тільки в чоловіків відмічено достовірне зменшення висоти третього поперекового хребця;

– встановлено достовірний негативний зв'язок між тривалістю захворювання, стадією ХЛЛ та рівнем МЩКТ і вмістом мінералів у хребцях поперекового відділу хребта. У хворих на ХЛЛ виявлено негативні кореляції віку хворих, тривалості менопаузи (у жінок) та рівня МЩКТ з показником T-score (у чоловіків) у хворих з ОС. Встановлено достовірний негативний зв'язок сумарної отриманої дози циклофосфану та рівня МЩКТ, вмісту мінералів, показника T-score в ділянці L1–L4 у жінок та достовірний негативний зв'язок між сумарною отриманою дозою доксорубіцину і вінкрістину та висотою ділянки L1–L4 у чоловіків з ОС;

– вплив хіміотерапевтичних препаратів на зміни структурно-функціонального стану КТ поперекового відділу хребта полягав у тому, що як чоловіки, так і жінки, хворі на ХЛЛ, з верифікованим ураженням КТ у вигляді остеопорозу та остеопенії отримували вищі дози основних хіміотерапевтичних препаратів (доксорубіцин, циклофосфан, преднізолон). Проте справедливо вкажемо, що такий вплив реалізувався порізно у групах обстежених чоловіків і жінок. Слід зазначити, що негативний вплив на структурно-функціональний стан КТ високих доз преднізолону, який відмічено в багатьох дослідженнях [7, 19], ми спостерігали тільки в жінок, хворих на ХЛЛ.

Обговорюючи отримані дані, відмітимо, що розповсюдженість ОС у хворих на ХЛЛ значно перевищує середньостатистичні дані про розповсюдженість остеопорозу як у чоловіків, так і в жінок [3,21], а встановлений нами вплив на зниження рівня

МЩКТ хіміотерапевтичних препаратів (доксорубіцину, циклофосфану, преднізолону) у хворих на ХЛЛ із встановленим ОС може бути пояснений даними, отриманими в дослідженні [31], в якому прямо вказується на негативний вплив доксорубіцину на стан КТ. Про негативний вплив на структурно-функціональний стан КТ хіміотерапевтичних середників зазначало багато дослідників [34], насправді, в основному такі висновки отримано в педіатричній практиці [17, 20], однак стосовно ХЛЛ це визначено вперше. Цікавим, на наш погляд, є те, що визначена нами доза доксорубіцину, яка призводить до зниження рівня МЩКТ, в референтному, визначеному експертами ВООЗ, осередку остеопоротичних уражень, а саме в поперековому відділі хребта [23, 24] коливається від 150 до 200 мг/м² для чоловіків і жінок відповідно, що на третину менше “славнозвісної” кардіотоксичної дози [12], хоча і можливий ефект потенціювання впливу доксорубіцину на КТ, зокрема циклофосфаном [1]. Відмічений факт може бути покладений в основу розробки нових лікувально-профілактичних програм модифікації стану кісткової тканини у хворих на ХЛЛ, що актуально в ракурсі отриманих даних про вікові аспекти перебігу ХЛЛ [2].

Висновки. Спираючись на статистичний аналіз матеріалів проведеного нами дослідження, можна стверджувати: 1) у хворих на ХЛЛ ураження хребців поперекового відділу хребта у вигляді остеопенічного синдрому в чоловіків зустрічається в 49 %: у вигляді остеопоротичних уражень – у 17 % та остеопенічних уражень – у 32 %; у жінок остеопенічний синдром виявлено в 76 %: у вигляді остеопоротичних уражень – у 24 % та остеопенічних уражень – у 52 %; 2) у хворих на ХЛЛ з остеопенічним синдромом спостерігається достовірне тотальне зменшення вмісту мінералів у хребцях, їх ширини та розподілу мінералів до ширини і висоти хребців; встановлено негативний зв'язок між тривалістю захворювання, стадією ХЛЛ та зниженням рівня МЩКТ і вмістом мінералів у хребцях поперекового відділу хребта; 3) встановлено, що фактором ризику зменшення рівня МЩКТ у хворих на ХЛЛ можуть бути хіміотерапевтичні препарати, що входять у програмне лікування, зокрема доксорубіцин, циклофосфан і преднізолон.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані дані, перспективою подальших досліджень може бути створення програм медикаментозної корекції зниженого рівня МЩКТ у хворих на ХЛЛ та їх клінічна апробація.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Орел Н. Ф. Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления / Н. Ф. Орел // Актуальные вопросы клинической онкологии. – 2004. – Т. 6. – № 3. – С. 32–36.
2. Перехрестенко Т. П. Особенности течения В-клеточного хронического лимфолейкоза у больных разных возрастных групп / Т. П. Перехрестенко // Онкология. – 2007. – № 2. – С. 154–158.
3. Agrawal N. K. Prevalence of osteoporosis in otherwise healthy Indian males aged 50 years and above / N. K. Agrawal, B. Sharma // Arch Osteoporos. – 2013 Dec. – Vol. 8 (1–2). – P. 116.
4. Comparison between the QCT and the DEXA Scanners in the Evaluation of BMD in the Lumbar Spine Journal of Clinical and Diagnostic Research / S. C. Bansal, N. Khandelwal, D. V. Rai [et al.]. – 2011. – August. – Vol. 5(4). – P. 694–699.
5. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry / D. T. Baran, K. G. Faulkner, H. K. Genant [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 1997. – Vol. 61. – P. 433–440.
6. Brown M. B. Robust tests for the equality of variances / M. B. Brown, A. B. Forsythe // Journal of the American Statistical Association. – 1974. – Vol. 69. – P. 264–267.
7. Clark W. Distelhorst. Role of Calcium in Glucocorticosteroid-Induced Apoptosis of Thymocytes and Lymphoma Cells: Resurrection of Old Theories by New Findings / Clark W. Distelhorst, George Dubyak // BLOOD. – 1998. – Vol. 91, № 3. – P. 731–734.
8. Delgado J. Emerging therapies for patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia / J. Delgado, J. Briones, J. Sierra // Blood Rev. – 2009 Sep. – Vol. 23(5). – P. 217–224.
9. Duyan A. Bone mineral density after treatment of non-hodgkin's lymphoma in childhood / A. Duyan // Gazi Medical Journal. – 2007. – Cilt 18:1. – P. 26–30.
10. Sex and gender considerations in male patients with osteoporosis / C. J. Dy, L. E. Lamont, Q. V. Ton, J. M. Lane // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2011 Jul. – Vol. 469 (7). – P. 1906–1912.
11. Ebeling P. R. Osteoporosis in men / P. R. Ebeling // Curr Opin Rheumatol. – 2013 Jul. – Vol. 25(4). – P. 542–552.
12. Late cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy / L. Elbl, I. Vasova, M. Navratil [et al.] // Vnitr Lek. – Vol. 2006 Apr. – Vol. 52 (4). – P. 328–338.
13. Fejer R. What is the prevalence of musculoskeletal problems in the elderly population in developed countries? A systematic critical literature review / R. Fejer, A. Ruhe // Chiropr Man Therap. – 2012 Sep. – Vol. 24;20 (1). – P. 31.
14. Genant H. K. Advanced CT bone imaging in osteoporosis / H. K. Genant, K. Engelke, S. Prevrhal // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 9–16.
15. Male osteoporosis: A review / A. Herrera, A. Lobo-Escolar, J. Mateo [et al.] // World J. Orthop. – 2012. – Vol. 18;3(12). – P. 223–234.
16. Hofbauer L. C. Approach to the patient with secondary osteoporosis / L. C. Hofbauer, C. Hamann, P. Ebeling // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 162. – P. 1009–1020.
17. Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease / S. J. Holmes, R. W. Whitehouse, S. T. Clark [et al.] // Br. J. Cancer. – 1994. – Vol. 70. – P. 371–375.
18. Hudec S. M. Secondary causes of osteoporosis / S. M. Hudec, P. M. Camacho // Endocr Pract. – 2013. – Vol. 19 (1). – P. 120–128.
19. Karsenty G. Bone—more than a standalone organ: a system sharing multiple connections with other tissues / G. Karsenty // Medicographia. – 2010. – Vol. 32, № 4. – P. 335–341.
20. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development / S. C. Kaste, D. Jones-Wallace, S. R. Rose [et al.] // Leukemia. – 2001. – Vol. 15. – P. 728–734.
21. Kaufman J. M. Osteoporosis in men / J. M. Kaufman, S. Goemaere // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol Metab. – 2008 Oct. – Vol. 22 (5). – P. 787–812.
22. Keys A. Indexes of relative weight and obesity / A. Keys, F. Fidmann, M. J. Karnoven // J. Chron. Dis. – 1972. – Vol. 25, № 6/7. – P. 329–343.
23. Khosla S., Melton L.J. III Osteopenia, N. Engl., J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 2293–2300.
24. Kim N. Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography / N. Kim // Am. J. Rentgen. – 2004. – Vol. 182 (2). – P. 297–300.
25. Leidig-Bruckner G. Secondary osteoporosis – relevant clinical characteristics in diagnosis and therapy / G. Leidig-Bruckner, F. Raue, K. Frank-Raue // Dtsch Med. Wochenschr. – 2012, Feb. – Vol. 137 (7). – P. 326–332.
26. Lorraine A. Fitzpatrick. Secondary Causes of Osteoporosis / Lorraine A. Fitzpatrick // Mayo Clin Proc. – 2002. – Vol. 77. – P. 453–468.
27. Marie P. J. Bone remodeling: a social network of cells / P. J. Marie // Medicographia. – 2012. – Vol. 34, No. 2. – P. 149–155.
28. Mosteller R. D. Simplified Calculation of Body Surface Area / R. D. Mosteller // N Engl J. Med. – 1987 Oct. – Vol. 22;317 (17). – P. 1098.
29. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013.
30. Osteodensitometry in primary and secondary osteoporosis. Executive summary of final report. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Cologne. – 2010. – 10 p.
31. Roschger P. The complexity and heterogeneity of bone material / P. Roschger, B. M. Misof, K. Klaushofer // Medicographia. – 2012. – Vol. 34, No. 2. – P. 155–163.
32. Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment / C. J. Stava, C. Jimenez, M. I. Hu, R. Vassilopoulou-Sellin // J. Cancer Surviv. – 2009 Jun. – Vol. 3 (2). – P. 75–88.
33. Steiger J. H. Statistically-based tests for the number of common factors / J. H. Steiger, J. C. Lind // Paper presented at the annual Spring Meeting of the Psychometric Society in Iowa City. – May 30. – 1980.
34. Uebelhart B. Epidemiology and treatment of osteoporosis in men / B. Uebelhart, D. Uebelhart // Ther Umsch. – 2012. – Mar. – Vol. 69 (3). – P. 192–196.
35. The effect of chemotherapy on the growing skeleton / B. L. Van Leeuwen, W. A. Kamps, H. W. Jansen [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2000. – Vol. 26. – P. 363–376.

Отримано 25.04.13