

П. А. ЧУКУР, І. В. ЖУЛКЕВИЧ

БАГАТОФАКТОРНА РЕГРЕСІЙНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ВТОРИННОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ХВОРИХ НА ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

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

Мета: розробити математичну модель оцінки ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини для вивчення ймовірності розвитку і прогресування вторинного остеопорозу у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами.

Матеріали і методи. За допомогою регресійного аналізу побудовано прогностичну модель ризику змін структурно-функціонального стану кісткової тканини. Обстежено 115 пацієнтів (I група) з неходжкінськими лімфомами для побудови багатофакторної регресійної моделі прогнозування ризику остеопоротичних порушень. Для верифікації прогностичної цінності математичної моделі обстежено 105 хворих (II група). Середній вік пацієнтів, що проходили лікування на базі Тернопільського обласного онкологічного диспансеру в період 2018–2022 рр., становив $(57,86 \pm 1,40)$ року.

Результати. За допомогою логістичного регресійного аналізу було визначено найбільш значущі мультиколінеарні фактори ризику вторинного остеопорозу: вік, стать, історію переломів в анамнезі, рівень β_2 -мікроглобуліну в сироватці крові та структурно-функціональний стан кісткової тканини на діагностичному етапі та після поліхіміотерапій за результатами комп'ютерної томографії. Побудовано кореляційну матрицю з розрахунком коефіцієнтів регресії, створено математичну модель для визначення фактора ризику розвитку вторинного остеопорозу. Відповідність прогнозованих результатів до теоретично очікуваних у групі низького ризику зафіксовано в 97,14 %, у групі середнього ризику – 96,12 %, у групі високого ризику – 94,29 %, у групі з критичним ступенем ризику – в 97,14 % випадків. Інформативність створеної математичної моделі становить 96,17 %, що свідчить про високі прогностичні характеристики моделі.

Висновки. Розроблені алгоритм та математична модель прогнозування розвитку вторинного остеопорозу у хворих на лімфопрولیферативні захворювання є високоінформативними і дозволяють заздалегідь визначити контингент пацієнтів з високою ймовірністю змін структурно-функціонального стану кісткової тканини для своєчасного здійснення відповідних профілактичних заходів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеопороз; мінеральна щільність кісткової тканини; комп'ютерна томографія; лімфома; хіміотерапія; прогнозування.

Ранні та віддалені наслідки протипухлинної терапії, як і раніше, залишаються серйозною проблемою для клініцистів. Одним із таких наслідків є зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Порушення формування нормальної архітекτονіки кісток, зумовлене зниженням МЩКТ, призводить до статистично значущого підвищення частоти переломів.

Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту розвитку вторинного остеопорозу (ВО) у хворих на лімфопрولیферативні захворювання (ЛПЗ) [3, 16]. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) у пацієнтів онкологічного профілю можуть виникати та прогресувати під впливом прийому цитостатичних препаратів та глюкокортикоїдів, що входять до протоколу поліхіміотерапії (ПХТ) у хворих на ЛПЗ [2, 12].

Основним методом прогнозування патологічного стану чи захворювання сьогодні в медицині

вважається метод математичного моделювання. Застосування цього методу дає можливість прогнозувати не лише факт виникнення патології, а й ступінь ймовірності її виникнення, що важливо для подальшого створення індивідуалізованих схем профілактики [18, 19].

Своєчасне створення прогностичних моделей дозволить вчасно визначити ймовірність виникнення остеопоротичних переломів у кожного конкретного пацієнта, спланувати диференційовану профілактику та призначити адекватну терапію.

Мета роботи: розробити математичну модель оцінки ризику змін СФСКТ для вивчення ймовірності розвитку і прогресування ВО та його ускладнень у пацієнтів із неходжкінськими лімфомами.

Матеріали і методи. Обстежено 115 пацієнтів (I група) із неходжкінськими лімфомами (НХЛ) для побудови багатофакторної регресійної моделі прогнозування ризику остеопоротич-

них порушень. Середній вік пацієнтів становив (57,86±1,40) року, з них 57 чоловіків та 58 жінок. Для верифікації прогностичної цінності математичної моделі обстежено 105 хворих (II група), середній вік (59,46±1,84) року, 51 чоловік та 54 жінки.

Основний результат дослідження полягав у розробці математичної формули для обчислення коефіцієнта ризику розвитку порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (Кр-СФСКТ) у пацієнтів із НХЛ, що проходили лікування на базі Тернопільського обласного онкологічного диспансеру в період 2018–2022 рр.

При побудові багатофакторної регресійної моделі було проаналізовано вплив ймовірних чинників виникнення ВО, використовували дані суб'єктивного обстеження (вік, стать, історія переломів в анамнезі, міжнародний прогностичний індекс – IPI-NCCN) [5], 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 (β2-мікроглобуліну, лактатдегідрогенази), показник резорбції кісткової тканини (лужна фосфатаза), враховували стадіювання захворювання згідно з класифікацією Ann Arbor [21] та імуногістохімічний підтип лімфоми. Пацієнти проходили лікування курсами хіміотерапій за стандартними протоколами CHOP та R-CHOP.

Стан СФСКТ поперекових хребців оцінювали в одиницях Хаунсфільда (ОХ) в кістковому вікні за допомогою функції region of interest (ROI) в аксіальних зображеннях у нативній фазі дослідження за допомогою пошарової комп'ютерної томографії. Показник МЩКТ на діагностичному етапі (СФСКТ-ДЕ) та після курсів хіміотерапій (СФСКТ-ПХТ) було виміряно у всіх п'яти поперекових хребцях (L₁–L₅) та обраховано їх середнє арифметичне значення.

Для оцінки адекватності багатофакторної математичної моделі прогнозування ступеня важкості остеопоротичних порушень використовували показники площі під ROC-кривою (area under curve, AUC), показники відношення правдоподібності (+LR і -LR), також розраховувався їх 95 % ДІ [1]. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили з використанням статистичного пакета Statistica 10.0 і табличного редактора Microsoft Excel 2007.

Результати дослідження та їх обговорення. На початковому етапі побудови логістичної регресії проведений відбір потенційних предикторів з імовірних чинників, параметри яких, за результатами статистичного кореляційного аналізу, могли б впливати на прогресування ВО в обстежених пацієнтів. Для відбору факторів, пов'язаних із ризиком прогресії, у багатофакторній логістичній моделі регресії було використано метод (Stepwise method при порогові включення $p < 0,01$ та виключення $p > 0,05$). Було використано метод

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 з якими ми проводили прогностичний аналіз ризику розвитку змін СФСКТ (табл. 1). Фактори ризику, у яких рівень вірогідності $p > 0,05$, були виключені з аналізу.

Наступним етапом було обчислення коефіцієнтів регресії «β» (Beta), які відображають для кожного вибраного фактора відношення щодо їх впливу на розвиток ВО в обстежених пацієнтів. Результат отримання значущих факторів при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0 наведено в таблиці 2.

Аналізуючи коефіцієнти регресії логістичної математичної моделі, встановлено, що вагомими предикторами розвитку змін СФСКТ у пацієнтів із НХЛ були: вік ($\beta = 0,003705$), стать ($\beta = 0,081339$), історія переломів в анамнезі ($\beta = 0,008284$), рівень β2-мікроглобуліну в сироватці крові ($\beta = 0,000032$) та СФСКТ на ДЕ ($\beta = 0,007904$) та ПХТ ($\beta = 0,009377$) в одиницях Хаунсфільда в кістковому вікні за результатами КТ ($p < 0,01$), згідно з цими параметрами проводилося прогнозування.

Для прогнозування розвитку ВО у хворих на ЛПЗ використовуються різні системи оцінки ризиків, що базуються на клінічних, морфологічних та генетичних факторах [7, 13].

Загальновідомі опитувальники прогнозування ймовірності виникнення остеопоротичних переломів включають численні фактори ризику, такі, як вік, маса тіла, наявність переломів в анамнезі, шкідливі звички, вживання глюкокортикоїдів тощо, у єдину оцінку ймовірних ризиків переломів. Одним із найвідоміших опитувальників є FRAX-інструмент оцінки ймовірного 10-річного ризику остеопоротичних переломів [11]. У цій моделі включені такі фактори ризику остеопоротичних переломів, як: вік, стать, маса тіла, зріст, куріння, попередні переломи в анамнезі, родинний анамнез переломів, попереднє лікування ГК, зловживання алкоголем, супутні захворювання (ревматоїдний артрит, цукровий діабет та інші, що віднесені до розділу вторинного ОП). В опитувальник FRAX додатково входить оцінка МЩКТ, яку можливо оцінити за даними двохенергетичної рентгенівської денситометрії (DEXA), або кількісної комп'ютерної томографії (QCT).

У моделі онлайн-калькулятора Qfracture [20] 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

Таблиця 1. Результат отримання значущих факторів для прогнозування розвитку змін структурно-функціонального стану кісткової тканини при проведенні багатофакторного регресійного аналізу

N=115	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					
	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-симптомів	-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
ІРІ-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

Таблиця 2. Результат отримання значущих факторів для прогнозування розвитку змін структурно-функціонального стану кісткової тканини при проведенні багатофакторного регресійного аналізу без врахування незначущих критеріїв

N=115	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					
	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
β2-мікроглобулін	0,14763	0,047936	0,000032	0,000010	3,0797	0,002628

включає оцінку локальних змін кісткової тканини та історію попередніх переломів, що є цінним у 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), що дозволяє проводити оцінку для пацієнтів молодшої вікової категорії.

Відомі простіші варіанти моделей прогнозування розвитку ВО: самооцінка остеопорозу

Osteoporosis Self-assessment Tool (OST) [15], яка розроблена для жінок та базується лише на віці та масі тіла; інструмент оцінки ризику остеопорозу Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI) та індекс остеопорозу Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) [9], де включено прийом естрогену, поточне використання замісної гормональної терапії та анамнез попереднього перелому; проста розрахована оцінка ризику остеопорозу

Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) [22], яка включає прийом естрогену, етнічність ревматоїдного артриту та кількість нетравматичних переломів. Ці прогностичні моделі спрямовані на те, щоб виявляти осіб із підвищеним ризиком розвитку ВО та орієнтувати лікарів в необхідності подальшого обстеження СФСКТ. У дослідженні вчених з Данії [8] було виявлено, що FRAX та інші простіші прогностичні алгоритми для виявлення остеопорозу, такі, як OST, ORAI, OSIRIS, SCORE і навіть просто показник віку, дають однакові результати в прогнозуванні переломів у сценарії скринінгу ВО без оцінки МЩКТ. Таким чином, важливість включення числового показника СФСКТ є ключовим у моделі прогнозування ВО.

У розробленій нами моделі прогнозування ми використовували показник МЩКТ за допомогою пошарової комп'ютерної томографії. 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 остеопорозу у пацієнтів із НХЛ. 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 [10].

На основі отриманих нами результатів множинного регресійного аналізу прогнозування розвитку остеопоротичних порушень побудовано математичну модель множинної регресії для визначення Кр-СФСКТ:

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

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); ІП (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).

У ряді робіт запропоновано різні системи прогнозу перебігу НХЛ, проте вони не знайшли широкого застосування у реальній клінічній практиці [14, 17]. Наше дослідження також має деякі потенційні обмеження. Насамперед немає достовірних та узагальнених даних показників МЩКТ у здорових осіб для порівняння отриманих результатів із референсними значеннями. Також варто звернути увагу, що ретроспективний аналіз МЩКТ потрібно розглядати на отриманих даних із одного із того ж самого томографа для уникнення вираженої похибки.

Для оцінювання якості регресійної моделі було проаналізовано залишкові відхилення, зокрема отримали їх гістограму (рис. 1). Як видно з отриманої гістограми, залишкові відхилення розподілені симетрично, наближаються до кривої нормального розподілу залишків, тому статистична гіпотеза про їх розподіл на відповідність нормальному закону розподілу не відхиляється.

З метою додаткового підтвердження залишкових відхилень нормальному закону розподілу побудовано нормально-ймовірний графік (рис. 2), 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.

Для перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень побудовано діаграму розсіювання (рис. 3). На основі отриманих результатів відзначаємо, що залишки відносно прогнозованих значень розсіяні хаотично, що вказує на відсутність залежності від прогнозованих величин ризику розвитку ВО.

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

З метою класифікації ступенів тяжкості остеопоротичних порушень обчислено значення прогностичного Кр-СФСКТ. Враховано вагові коефіцієнти кожного з факторів виникнення та прогресування ВО і виділено 4 ступені 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, що ближче значення прогнозованої достовірності до одиниці, то вище ризик прогресування ВО у пацієнтів з НХЛ.

За нашими результатами (n=115), прогноз залежності 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 на НХЛ.

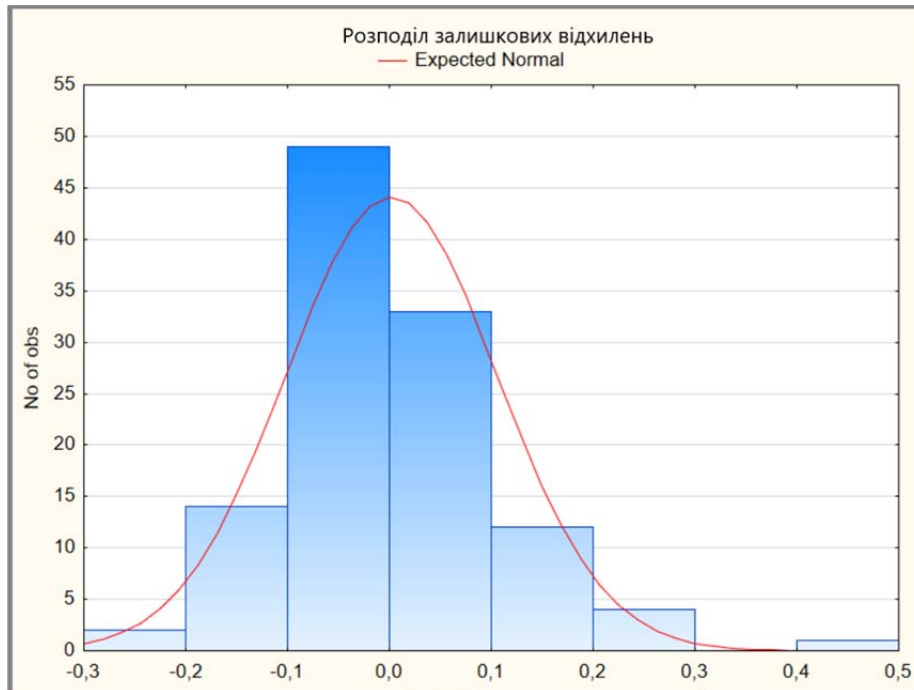


Рис. 1. Гістограма залишкових відхилень факторів ризику багаторегресійної моделі прогнозування змін структурно-функціонального стану кісткової тканини.

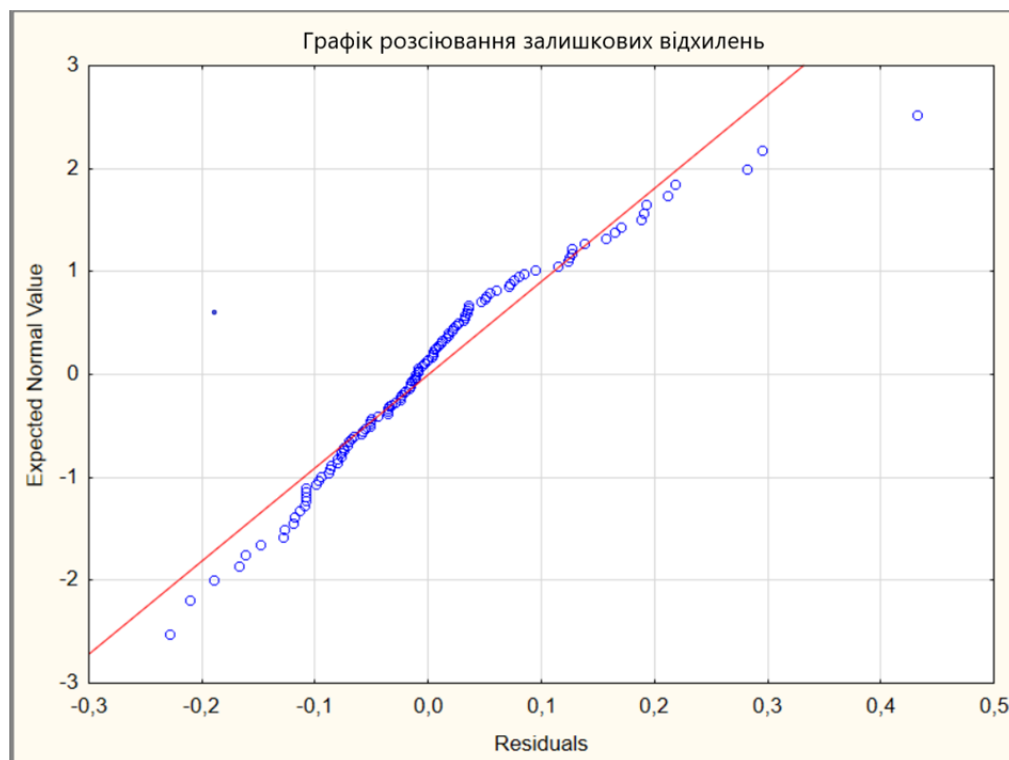


Рис. 2. Графік розсіювання залишкових відхилень багаторегресійної моделі прогнозування ризику розвитку змін структурно-функціонального стану кісткової тканини.

За розробленою математичною моделлю прогнозування змін МЩКТ, у групі хворих ($n=105$) для верифікації прогностичної цінності моделі прогнозоване значення коефіцієнта низького ризику

випадку виникнення ВО було визначено у 20 (19,04 %) хворих на НХЛ, що підтверджує високу чутливість прогностичної моделі. Доведено також високу точність математичної моделі у 22 (20,95 %)

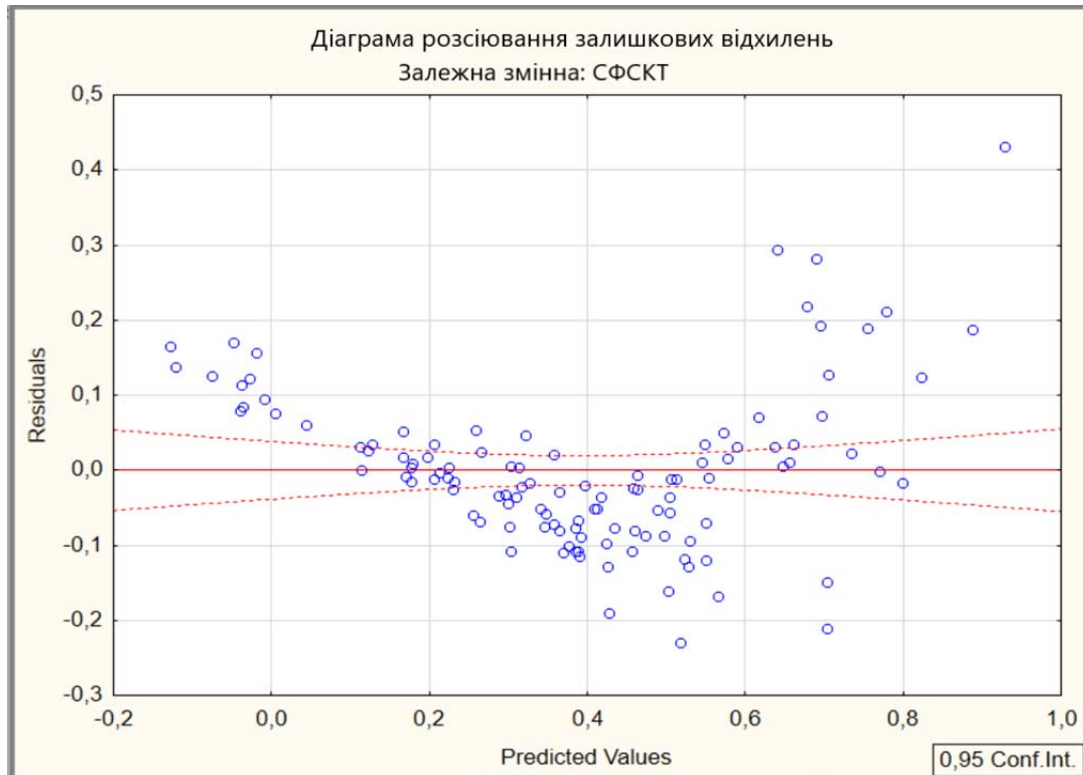


Рис. 3. Діаграма розсіювання залишкових відхилень багатofакторної регресійної моделі прогнозування змін структурно-функціонального стану кісткової тканини.

пацієнтів, в яких прогнозувалось виникнення ВО з середнім ступенем ймовірності. У 24 (22,86 %) хворих прогнозовано виникнення ВО із високим ступенем ймовірності та у 39 (37,15 %) хворих із критичним ступенем ризику виникнення остеопоротичних порушень.

Високу прогностичну точність даної математичної моделі підтверджує відповідність прогнозованих результатів з теоретично очікуваними. У I групі низького ризику відповідність 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. Визначено, що розподіл пацієнтів за ступенями ризику ВО, відповідно до запропонованої моделі більш коректний, ніж розподіл пацієнтів випадковим чином, що свідчить про доцільність використання методу багатofакторного регресійного аналізу для прогнозування ризику розвитку остеопоротичних порушень при обстеженні хворих на ЛПЗ.

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 $p < 0,05$. У таблиці 3 наведені узагальнені операційні характеристики математичної моделі прогнозування остеопоротичних порушень I–IV ступенів тяжкості у пацієнтів із НХЛ.

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. 4).

Як видно з рисунка 4, 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.

Враховуючи той факт, що більшість науковців [4, 6, 12] дійшли висновку, що фактори впливу на розвиток ВО у пацієнтів з ЛПЗ є численними, ми проаналізували додаткові компоненти розвитку ВО у пацієнтів із НХЛ, встановили, що використання додаткових критеріїв дозволяє виділяти більшу кількість факторів впливу на розвиток ВО. Включення в математичну модель додаткових клінічних, лабораторних показників та СФСКТ трабекулярного компонента хребців поперекового відділу хребта у пацієнтів із НХЛ значно розширює інформативність та значущість моделі прогнозування і, на наш погляд, поліпшує якість діагностики ВО на ранніх етапах розвитку.

Таблиця 3. Узагальнені операційні характеристики математичної моделі прогнозування остеопоротичних порушень I–IV ступенів тяжкості у пацієнтів із неходжкінськими лімфомами

№ за/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	Sp, %	90,6	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 прогнозування, %	97,14	96,12	94,29	97,14	96,17

Примітка. Se – чутливість, Sp – специфічність, ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату, ПЦНР – прогностична цінність негативного результату, LR+ – відношення правдоподібності позитивного результату, LR- – відношення правдоподібності негативного результату.

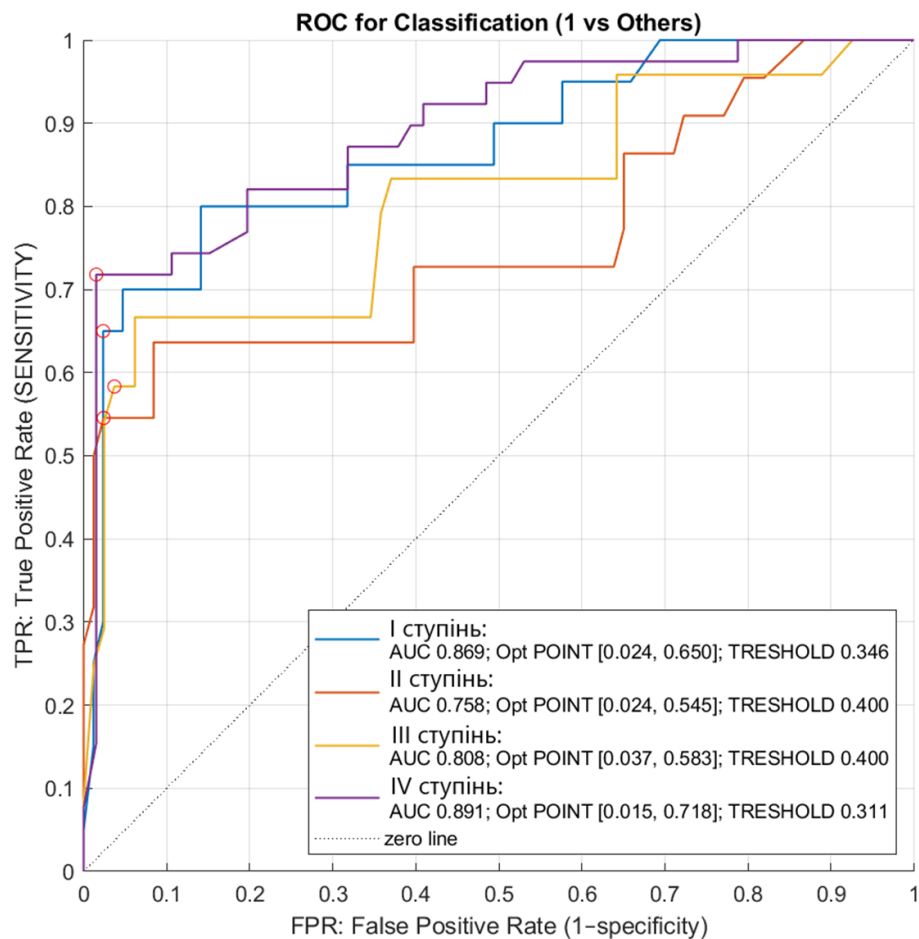


Рис. 4. ROC-криві для прогнозування I–IV ступенів ризику розвитку остеопоротичних порушень у пацієнтів із неходжкінськими лімфомами.

Висновки

Розроблена нова математична модель оцінки ризику розвитку змін СФСКТ дозволяє за мінімальним набором клінічних показників (вік, стать, історія переломів в анамнезі, рівень

$\beta 2$ -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 із ЛПЗ.

Інформативність створеної математичної моделі оцінки прогностичної значущості виділених факторів у розвитку остеопоротичних порушень у пацієнтів із НХЛ становить 96,17 %, що свідчить про високі прогностичні характеристики моделі.

Розроблена кількісна модель оцінки наявних факторів ризику та прогнозування розвитку остеопоротичних порушень дозволяє провести своєчасну діагностику та обрати профілактичну тактику, що дозволить знизити ризик розвитку остеопорозу та його ускладнень із використан-

ням антиостеопоротичних препаратів різних груп серед даної когорти пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Наразі є ряд досліджень, які показали, що стратегії для виявлення випадків вторинного остеопорозу, які є схвалені в багатьох країнах, виявилися мало-ефективними. Тому розробка нових прогностичних моделей та їх покращення є актуальними та пріоритетними проблемами медицини. Розроблена нами модель потребує впровадження в практичну систему охорони здоров'я з метою створення тактик профілактики змін СФСКТ у хворих на ЛПЗ.

Список літератури

1. *Біостатистика* / Т. С. Грузева, В. М. Лехан, В. А. Огнєв [та ін.]. – 2020. – С. 384.
2. Жулкевич І. В. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на неходжкінські лімфоми в залежності від типу та тривалості хіміотерапії / І. В. Жулкевич, П. А. Чукур // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2023. – № 1. – С. 112–122.
3. Жулкевич І. В. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської комп'ютерної томографії та визначення ризиків остеопоротичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому / І. В. Жулкевич, П. А. Чукур // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2021. – № 2. – С. 68–76.
4. *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.] // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2014. – Vol. 25 (2). – P. 481–486. DOI 10.1093/annonc/mdt560.
5. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma* // *The New England journal of medicine*. – 1993. – Vol. 329, No. 14. – P. 987–994.
6. *Baech J. Increased risk of osteoporosis following commonly used first-line treatments for lymphoma: a Danish Nationwide Cohort Study* / J. Baech, S. Hansen, L. H. Jakobsen // *Leukemia and Lymphoma*. – 2020. – Vol. 61, No. 6. – P. 1345–1354.
7. *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.
8. *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.
9. *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.
10. *Federico M. 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 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, No. 27. – P. 4555–4562.
11. *FRAX® Інструмент оцінки ризику переломів*. – Режим доступу : <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>.
12. *Identification of non-Hodgkin lymphoma patients at risk for treatment-related vertebral density loss and fractures* / J. Boddin, D. Sun, G. B. Joseph [et al.] // *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. – 2021. – Vol. 32 (2). – P. 281–291. DOI 10.1007/s00198-020-05577-9.
13. *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. 98–169.
14. *Kanemasa Y. Beta-2 microglobulin as a significant prognostic factor and a new risk model for patients with diffuse large B-cell lymphoma* / Y. Kanemasa, T. Shimoyama, Y. Sasaki // *Hematological oncology*. – 2017. – Vol. 35, No. 4. – P. 440–446.
15. *Koh L. K. H. A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis* / L. K. H. Koh, W. B. Sedrine, T. P. Torralba // *Osteoporosis International*. – 2001. – Vol. 12, No. 8. – P. 699–705.
16. *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.
17. *Miyashita K. Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy* / K. Miyashita, N. Tomita, M. Taguri // *Leukemia research*. – 2015. – Vol. 39, No. 11. – P. 1187–1191.
18. *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.

19. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review / C. Buttia, E. Llanaj, H. Raesi-Dehkordi [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 2023. – Vol. 38, No. 4. – P. 355–372.
20. QFracture-2016. – Access mode : <https://qfracture.org/>.
21. 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.] // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol. 7 (11). – P. 1630–1636.
22. Validation of the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry / S. M. Cadarette, S. B. Jaglal, T. M. Murray // *Osteoporosis International*. – 1999. – Vol. 10, No. 1. – P. 85–90.

References

1. Gruzeva, T.S., Lekhan, V.M., & Ognev, V.A. (2020). Biostatystyka [Biostatistics] [in Ukrainian].
2. Zhulkevych, I.V., & Chukur, P.A. (2023). Zminy strukturno-funktsionalnoho stanu kistkovoyi tkanyny u khvorykh na nekhodzhkinski limfomy v zalezhnosti vid typu ta trvalosti khimioterapiyi [Changes in the structural and functional state of bone tissue in patients with non-Hodgkin's lymphoma depending on the type and duration of chemotherapy]. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 1, 112-122 [in Ukrainian].
3. Zhulkevych, I.V., & Chukur, P.A. (2021). Otsinka mineralnoyi shchilnosti kistkovoyi tkanyny za danymy renthenivskoyi kompyuternoyi tomografii ta vyznachennya ryzykiv osteoporotychnykh perelomiv u khvorykh na dyfuznu B-velykoklitynnu limfomu [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]. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 2, 68-76 [in Ukrainian].
4. Paccou, J., Merlusca, L., & Henry-Desailly, I. (2014). Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study. *Ann. Oncol.*, 25, 481-486.
5. (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 329(14), 987-994.
6. Baech, J., Hansen, S.M., & Jakobsen, L.H. (2020). Increased risk of osteoporosis following commonly used first-line treatments for lymphoma: a Danish Nationwide Cohort Study. *Leukemia and Lymphoma*, 61(6), 1345-1354.
7. Mancuso, S., Scaturro, D., & Santoro, M. (2021). Bone damage after chemotherapy for lymphoma: a real-world experience. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 22(1), 1-13.
8. Rubin, K.H., Abrahamson, B., & Friis-Holmberg, T. (2013). 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. *Bone*, 56(1), 16-22.
9. Sedrine, W.B., Chevallier, T., & Zegels, B. (2002). Development and assessment of the osteoporosis index of risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecological Endocrinology*, 16(3), 245-250.
10. Federico, M., Bellei, M., & Marcheselli, L. (2009). Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *Journal of Clinical Oncology*, 27(27), 4555-4562.
11. FRAX® Instrument otsinky ryzyku perelomiv – Fracture Risk Assessment Tool. Retrieved from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>.
12. Bodden, J., Sun, D., & Joseph, G.B. (2021). Identification of non-Hodgkin lymphoma patients at risk for treatment-related vertebral density loss and fractures. *Osteoporosis International*, 32(2), 281-291.
13. Bellas, C., García, D., & Vicente, Y. (2014). Immunohistochemical and molecular characteristics with prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma. *PloS one*, 9(6), 98-169.
14. Kanemasa, Y., Shimoyama, T., & Sasaki, Y. (2017). Beta-2 microglobulin as a significant prognostic factor and a new risk model for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematological Oncology*, 35(4), 440-446.
15. Koh, L.K.H., Sedrine, W. Ben, & Torralba, T.P. (2001). A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 12(8), 699-705.
16. Anargyrou, K., Fotiou, D., & Vassilakopoulos, T.P. (2019). 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. *HemaSphere*, 3(6), 1-8.
17. Miyashita, K., Tomita, N., & Taguri, M. (2015). Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. *Leukemia Research*, 39(11), 1187-1191.
18. Chukur, O., Pasyechko, N., & Bob, A. (2022). Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidism. *Przeglad menopauzalny = Menopause review*, 21(4), 236-241.
19. Buttia, C., Llanaj, E., & Raesi-Dehkordi, H. (2023). Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review. *European Journal of Epidemiology*, 38(4), 355-372.
20. QFracture-2016. Retrieved from: <https://qfracture.org/>.
21. Lister, T.A., Crowther, D., & Sutcliffe, S.B. (1989). Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of Clinical Oncology*, 7(11), 1630-1636.
22. Cadarette, S.M., Jaglal, S.B., & Murray, T.M. (1999). Validation of the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. *Osteoporosis International*, 10(1), 85-90.

MULTIFACTOR REGRESSION MODEL FOR PREDICTION OF SECONDARY OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES*P. A. Chukur, I. V. Zhulkevych*

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Purpose: to develop a mathematical model for assessing the risk of changes in the structural and functional state of bone tissue to study the probability of the development and progression of secondary osteoporosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Materials and Methods. With the help of regression analysis, a prognostic model of the risk of changes in the structural and functional state of bone tissue was built. 115 patients (group I) with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) were examined to build a multivariate regression model for predicting the risk of osteoporotic disorders. To verify the prognostic value of the mathematical model, 105 patients (II group) were examined. The average age of the patients was 57.86 ± 1.40 years, who were treated at the Ternopil Regional Oncology Dispensary in the period 2018–2022.

Results. Using logistic regression analysis, the most significant multicollinear risk factors for secondary osteoporosis were determined: age, gender, history of fractures, β_2 -microglobulin level in blood serum and structural and functional state of bone tissue at the diagnostic stage and after polychemotherapy according to the results of computed tomography. A correlation matrix was constructed with the calculation of regression coefficients, a mathematical model was created to determine the risk factor for the development of secondary osteoporosis (SO). Correspondence of the predicted results to the theoretically expected in the low-risk group was recorded in 97.14 %, in the medium-risk group – 96.12 %, in the high-risk group – 94.29 %, in the group with a critical degree of risk in 97.14 % of cases. The informativeness of the created mathematical model is 96.17 %, which indicates the high prognostic characteristics of the model.

Conclusions. The developed algorithm and mathematical model for predicting the development of secondary osteoporosis in patients with lymphoproliferative diseases are highly informative and allow to determine in advance the contingent of patients with a high probability of changes in the structural and functional state of bone tissue for the timely implementation of appropriate preventive measures.

KEY WORDS: osteoporosis; bone mineral density; computed tomography; lymphoma; chemotherapy; prognosis.

Рукопис надійшов до редакції 27.04.2023 р.

Відомості про авторів:

Чукур Петро Андрійович – аспірант кафедри онкології, променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Жулкевич Ігор Валентинович – доктор медичних наук, професор кафедри онкології, променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.