

ЗМІНИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ТА ТРИВАЛОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ

©І. В. Жулкевич, П. А. Чукур

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Визначення факторів впливу, що призводять до зниження структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ), є актуальним для запобігання розвитку остеопоротичних уражень та профілактики вторинного остеопорозу у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями.

Мета – оцінити СФСКТ трабекулярного компонента хребців поперекового відділу хребта у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами (НХЛ) на діагностичному етапі (ДЕ) та після завершення хіміотерапії (ПЗХ) залежно від протоколу та тривалості лікування.

Матеріал і методи. Проведено аналіз СФСКТ поперекових хребців за стандартними протоколами сканування на комп'ютерних томографах у 55 пацієнтів які отримували хіміотерапію згідно з протоколами СНОР та R-СНОР.

Результати. У пацієнтів з НХЛ на ДЕ та ПЗХ визначалося більш значуще зниження СФСКТ у тих, хто отримував лікування за протоколом R-СНОР, порівняно з тими, хто лікувався за протоколом СНОР. При оцінці впливу хіміотерапевтичних препаратів встановлено достовірний зв'язок між сумарною дозою доксорубіцину і циклофосфану та мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) ділянок L₁-L₃, L₅ (r=-0,36; r=-0,35; r=-0,41; r=-0,35, p<0,05), кореляційний зв'язок з сумарною дозою вінкрістину в хребцях L₁-L₅ (r=-0,39; r=-0,38; r=-0,44; r=-0,34; r=-0,40, p<0,05) та достовірний взаємозв'язок МЩКТ із сумарною дозою преднізолону в ділянках L₁, L₂, L₃, L₅ (r=-0,36; r=-0,35; r=-0,41; r=-0,35) після курсів ПХТ у пацієнтів з НХЛ.

Висновки. Встановлено, що менш тривалі курси R-СНОР найменше впливають на СФСКТ у пацієнтів з НХЛ. Виражене зниження МЩКТ відбувається при довготривалому лікуванні за протоколом СНОР. Установлено достовірний кореляційний взаємозв'язок кількості курсів хіміотерапії зі зміною МЩКТ поперекових хребців у пацієнтів з НХЛ. Виявлено достовірний кореляційний зв'язок між сумарною дозою доксорубіцину, циклофосфану, вінкрістину і преднізолону та МЩКТ поперекових хребців ПЗХ.

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

Вступ. CD20-позитивна неходжкінська лімфома (НХЛ) є одним із небагатьох потенційно виліковних онкогематологічних захворювань [1], проте ранні та віддалені наслідки протипухлинної терапії, як і раніше, залишаються серйозною проблемою для клініцистів. Одним із таких наслідків може бути зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту розвитку вторинного остеопорозу у хворих з лімфопроліферативними захворюваннями [2]. Крім загальнопопуляційних факторів ризику, зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) у пацієнтів онкологічного профілю можуть виникати під впливом прийому цитостатичних препаратів та глюкокортикоїдів, що входять до протоколу поліхіміотерапії (ПХТ), дефіциту статевих гормонів, пов'язаного з пухлиною та її лікуванням [3]. Проте дослідження, присвячені вивченню факторів ризику вторинного остеопорозу, асоційованого з НХЛ, дуже малочисленні. В роботі Ofshenko et al. висвітлено взаємозв'язок віку, типу лікування із змінами МЩКТ у пацієнтів з лімфомою Ходжкіна [4]. Надалі постає питання, що є найвагомим фактором, який призводить до зниження МЩКТ при проведенні курсів ПХТ у пацієнтів з НХЛ.

Мета дослідження – вивчити зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини трабекулярного компонента поперекових хребців у пацієнтів з НХЛ на діагностичному етапі (ДЕ) та після завершення ПХТ в залежності від протоколу та тривалості та лікування.

Матеріал і методи дослідження. Було проведено ретропроспективний аналіз даних 55 пацієнтів із НХЛ, що отримували ПХТ на базі Тернопільського обласного онкологічного диспансеру в період 2014–2022 рр.

Діагноз та лікування НХЛ встановлювали на основі клінічних даних, гістологічного дослідження біоптатів лімфатичних вузлів та імуногістохімічного дослідження згідно з національними критеріями [5] та критеріями NCCN [6]. Показники маркерів лімфопроліферативного процесу (β -2-мікроглобулін, лактатдегідрогеназа) визначали імунохімічним з електрохемілюмінесцентною детекцією [7] та кінетичними методами відповідно [8].

Пацієнти проходили обстеження за стандартними протоколами сканування на комп'ютерних томографах Philips Brilliance 64 CT Scanner та Siemens SOMATOM Definition AS. Робота з DICOM-зображеннями відбувалася на програмному забезпеченні Radiant Dicom Viewer. Визначення СФСКТ поперекових хребців здійснено в одини-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

ця Хаунсфілда (ОХ) в кістковому вікні за допомогою функції region of interest (ROI) в аксіальних зображеннях у нативній фазі дослідження. Місце розташування ROI вибрано виключно в трабекулярній частині поперекових хребців [9–11]. Визначали відносний показник Δ ОХ (%), що вказував, на скільки відсотків знизилось МЩКТ після лікування, порівняно з вихідними даними на ДЕ.

Десятирічний прогноз ризику виникнення остеопоротичних уражень визначали за допомогою інструменту оцінки ризику переломів FRAX v4.2 (українська модель) [12], який створений для розрахунку 10-річної ймовірності виникнення переломів.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили в програмному забезпеченні Microsoft Excel та з використанням пакета статистичних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Для підтвердження (спростування) нульової гіпотези ми використовували точний критерій Фішера [13] для по-

казників із параметричним розподілом. Для якісних показників та непараметричних даних вибрано критерій Левена – Брауна – Форсайта [14].

Результати й обговорення. Середній вік обстежених пацієнтів становив (55,27±1,83) років: чоловіків – (53,82±2,39), жінок – (56,94±2,84) років. У 31 пацієнта клінічно виявлено В-симптоми (В-стадія): 56 % мали втрату ваги за останні 6 місяців, у 23 % спостерігалася гарячка, 16 % зазначали нічну пітливість. А-стадія виявлена у 24 пацієнтів. При оцінці лабораторних показників спостерігали підвищений рівень β -2-мікроглобуліну в 85,5 % пацієнтів, у 35,6 % визначався підвищений рівень лактатдегідрогенази. Стадіювання захворювання у пацієнтів з НХЛ проводилося на ДЕ згідно з класифікацією Ann Arbor [15] (табл. 1). За імуногістохімічним підтипом пацієнти були поділені на 2 групи згідно з алгоритмом Christine P. Hans з гермінального центру (GCB) (n=25) та з активованих В-клітин – (ABC) (n=31) [16].

Таблиця 1. Клініко-лабораторні характеристики пацієнтів з неходжкінськими лімфомами

Показник, осіб	Загальна група, n=55	Чоловіки, n=30	Жінки, n=25
Середній вік, роки	55,27±1,83	53,82±2,39	56,94±2,84
Стадія I	1	1	0
Стадія II	26	12	14
Стадія III	12	5	7
Стадія IV	16	12	4
Наявність В-симптомів	31	17	14
Відсутність В-симптомів	24	13	11
Імуногістохімічний підтип ABC	31	17	14
Імуногістохімічний підтип GCB	24	13	11
Підвищений рівень β -2-мікроглобуліну	47	23	24
Підвищений рівень лактатдегідрогенази	26	12	14
Протокол лікування СНОР	38	26	12
Протокол лікування R-СНОР	17	4	13

Лікування проводили за двома протоколами лікування: 1) СНОР (циклофосфамід 750 мг/м², доксорубіцин 50 мг/м², вінкрисин 1,4 мг/м², преднізолон 60 мг/м²); 2) R-СНОР (ритуксимаб 375 мг/м², циклофосфамід 750 мг/м², доксорубіцин 50 мг/м², вінкрисин 1,4 мг/м², преднізолон 60 мг/м²). За протоколом R-СНОР лікувалося 17 пацієнтів, з них 4 чоловіки та 13 жінок, за протоколом СНОР – 38 пацієнтів, з них 26 чоловіків та 12 жінок. Залежно від тривалості лікування пацієнтів було поділено на групи: I група (n=11) отримувала 4 курси ПХТ СНОР; II група (n=12) отримувала 6 курсів СНОР; III група (n=15) отримувала 8 курсів СНОР; IV група (n=5) отримувала 4 курси ПХТ R-СНОР; V група (n=4) отримувала 6 курсів R-СНОР; VI група (n=8), отримувала 8 курсів R-СНОР (рис. 1).

При визначенні 10-річного ризику остеопоротичного перелому на ДЕ отримані такі результати (табл. 2): основний остеопоротичний показник загальної групи становив 3,60±0,25, у жінок – 4,69±0,44, у чоловіків – 2,70±0,17 (p<0,05); ризик перелому стегнової кістки у загальній групі становив 0,92±0,14, в жінок – 1,28±0,26, у чоловіків – 0,63±0,13 (p<0,05).

Після завершення курсів хіміотерапії показник основного остеопоротичного ризику достовірно зріс на 129,72 % у загальній групі, у чоловіків на 107,40 %, у жінок на 144,78 % (p<0,05). Також відзначалося достовірне збільшення ризику перелому стегнової кістки: у загальній групі на 240,22 %, у чоловіків на 201,59 та у жінок на 260,94 % (p<0,05).

У дослідженні Vodden et al. також вивчалися зміни СФСКТ пацієнтів із неходжкінськими лім-

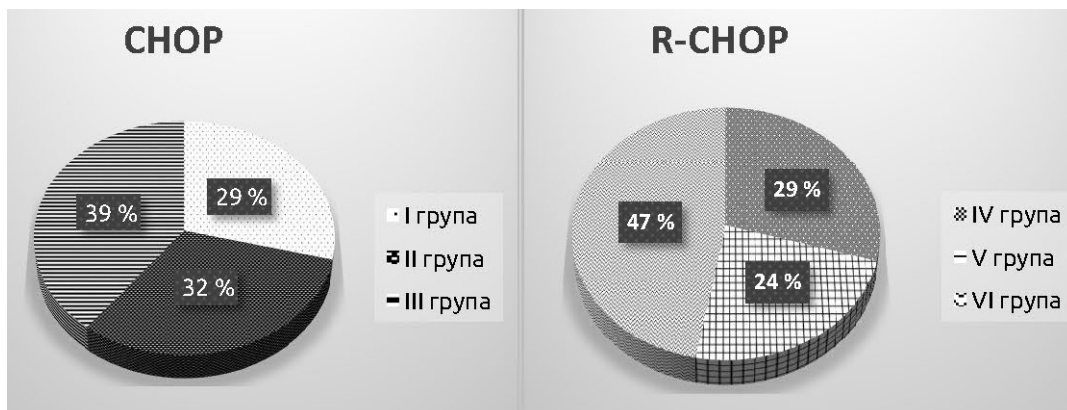


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфою на групи залежно від типу та тривалості поліхіміотерапії.

Таблиця 2. Порівняльна оцінка показників ризиків переломів у хворих з неходжкінською лімфою на діагностичному етапі та після хіміотерапії

Групи пацієнтів	Показники ризиків переломів			
	основний остеопоротичний ризик на ДЕ	ризик перелому стегнової кістки на ДЕ	основний остеопоротичний ризик ПЗХ	ризик перелому стегнової кістки ПЗХ
Загальна група (n=55)	3,60±0,25*	0,92±0,14*	8,27±0,63*	3,13±0,41*
Чоловіки (n=30)	2,70±0,17*	0,63±0,13*	5,60±0,33*	1,90±0,30*
Жінки (n=25)	4,69±0,44*	1,28±0,26*	11,48±1,00*	4,62±0,72*

Примітка. ДЕ – діагностичний етап, ПЗХ – після завершення хіміотерапії.

* – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершення хіміотерапії за критерієм Фішера. ОХ – одиниці Хаунсфілда.

фомами. Дослідники наводять дані, що свідчать про високі показники ризиків остеопоротичних переломів за допомогою інструмента оцінки ризику переломів FRAX у пацієнтів, які приймали хіміотерапію за протоколом R-CHOP [17]. У нашому дослідженні ми також спостерігали збільшення в кілька разів 10-річної ймовірності остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки у пацієнтів з НХЛ після завершення ПХТ.

Наявність онкологічного захворювання є вагомим фактором ризику втрати МЩКТ та виникнення згодом вторинних остеопоротичних уражень [3]. Це пов'язано як з прямим онкогенним впливом на скелет, так і зі шкідливим впливом специфічної терапії раку на клітини кісток [18]. Значне підвищення виживання при багатьох онкологічних захворюваннях означає, що стратегії щодо обмеження втрати МЩКТ та зниження ризику переломів повинні бути включені в плани лікування майже для всіх пацієнтів із лімфомами.

У наших дослідженнях ми довели, що після проведення першої лінії ПХТ спостерігалось зниження МЩКТ як у чоловіків, так і в жінок. У чоловіків значення МЩКТ були на межі норми та остеопенії, у жінок – зниження МЩКТ спостерігалось до показників остеопенії. У чоловіків найбільше

зниження МЩКТ на 19,59 % спостерігалось у L₄, у жінок – у L₃ на 13,11 % [19].

У всіх обстежених пацієнтів після проведення хіміотерапії спостерігалось зниження МЩКТ у поперекових хребцях, порівняно з даними ДЕ: L₁ на 16,14 %, L₂ – 16,17 %, L₃ – 17,74 %, L₄ – 16,68 %, L₅ – 15,32 % (табл. 3). Після проведеної ПХТ при гендерній порівняльній оцінці виявлено зниження МЩКТ у групі чоловіків у всіх поперекових хребцях в середньому на 18,02 %, у групі жінок на 14,48 %. Під час проведення статистичного аналізу ми відмітили факт неоднакової зміни МЩКТ у різних поперекових хребцях. Окремо відзначалося найменше зниження показника МЩКТ у L₅ в загальній групі, яке становило в середньому (125,83±6,48) ОХ та в чоловічої статі – (129,14±8,04) ОХ після завершення хіміотерапії в порівнянні з даними КТ на ДЕ (148,60±6,06) ОХ та (154,66±7,81) ОХ відповідно. У жінок найбільшу різницю у показниках МЩКТ під впливом хіміотерапії виявлено у L₃, що становило, в середньому (136,77±8,61) ОХ на етапі діагностики та (113,07±9,73) ОХ після завершення хіміотерапії (p<0,05).

При гендерній порівняльній оцінці ми виявили, що зниження МЩКТ у всіх поперекових хребцях у групі чоловіків було в середньому на 18,02 %, у жінок – на 14,48 %.

Таблиця 3. Гендерні особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекових хребців у хворих з неходжкінською лімфомою на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії

Групи пацієнтів	Зміна МЩКТ поперекових хребців					Кількість
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	
Всі пацієнти						n=55
ДЕ	150,11±5,71	145,91±5,59	144,01±5,89	146,81±6,21	148,60±6,06	
–	–	–	–	–	–	
ПЗХ (ОХ)	125,88±6,52*	122,32±6,26*	122,32±6,17	122,33±6,49	125,83±6,48	
Δ ОХ (%)	-16,14±2,66*	-16,17±2,74*	-17,74±2,26*	-16,68±2,55	-15,32±2,53	
Чоловіки						n=30
ДЕ	157,29±7,47	154,10±7,21	150,33±8,05	156,04±8,19	154,66±7,81	
–	–	–	–	–	–	
ПЗХ (ОХ)	128,94±8,55*	125,70±8,14*	122,96±7,95	126,48±8,42	129,14±8,04*	
Δ ОХ (%)	-18,02±2,18*	-18,43±2,77*	-18,21±2,75	-18,94±2,15	-16,50±1,89	
Жінки						n=25
ДЕ	141,88±8,66	136,51±8,51	136,77±8,61	136,22±9,25	141,66±9,41	
–	–	–	–	–	–	
ПЗХ (ОХ)	122,21±10,19	118,25±9,83*	113,07±9,73*	117,34±10,18*	121,86±10,63	
Δ ОХ (%)	-13,86±1,15	-13,37±1,28*	-17,33±1,37*	-13,86±1,65*	-13,98±1,51	

Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Фішера. ОХ – одиниці Хаунсфілда, МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини, ДЕ – діагностичний етап, ПЗХ – після завершення хіміотерапії.

у жінок – на 14,48 %. У літературі найчастіше зустрічаються роботи, у яких вказують на зниження МЩКТ більше у жінок [20], однак є роботи, які засвідчують, що значне зниження МЩКТ відбувається також у чоловіків [21].

При оцінці серій комп'ютерних томограм відзначалося достовірне зниження МЩКТ майже вдвічі у всіх поперекових хребцях у пацієнтів із В-стадією, порівняно з пацієнтами із А-стадією. При

порівнянні груп пацієнтів залежно від підвищеного рівня лабораторних показників маркерів лімфопроліферативного процесу ми виявили найбільш значуще зниження МЩКТ у пацієнтів із підвищеним рівнем лактатдегідрогенази у поперекових хребцях: L₂ на 17,79 % та L₃ на 18,87 % після проведеної хіміотерапії (табл. 4). У пацієнтів з підвищеним рівнем β-2-мікроглобуліну найбільше зниження МЩКТ було виявлено в L₁ на 16,72 % та у L₃ на 17,07 %.

Таблиця 4. Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекових хребців у хворих з неходжкінською лімфомою на діагностичному етапі та після хіміотерапії залежно від наявності клінічної симптоматики та підвищених лабораторних показників

Групи пацієнтів	Зміна МЩКТ поперекових хребців					Кількість
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	
1	2	3	4	5	6	7
Наявні В-симптоми						n=31
ДЕ	155,99±6,95	150,46±6,72	146,32±7,23	152,68±7,44	153,53±7,69	
–	–	–	–	–	–	
ПЗХ (ОХ)	124,82±7,73*	121,43±7,50	116,01±6,98*	122,08±7,40	127,16±7,92*	
Δ ОХ (%)	-19,98±3,53*	-19,30±3,58	-20,71±2,48*	-20,04±3,08	-17,17±3,01	
Відсутні В-симптоми						n=24
ДЕ	142,58±9,46	140,07±9,41	141,06±9,85	139,29±10,47	142,30±9,72	
–	–	–	–	–	–	
ПЗХ (ОХ)	127,25±11,32*	123,46±10,77*	121,63±11,06	122,64±11,58*	124,11±10,95*	
Δ ОХ (%)	-10,75±1,89*	-11,86±1,23*	-13,78±1,10	-11,95±1,30*	-12,78±1,38*	
Підвищений рівень β-2-мікроглобуліну						n=47
ДЕ	136,13±7,25	132,70±6,49	130,75±6,70	132,56±7,66	132,53±6,63	
–	–	–	–	–	–	
ПЗХ (ОХ)	113,37±8,48*	111,89±8,16*	108,43±7,36	112,69±7,90*	116,05±7,59	
Δ ОХ (%)	-16,72±2,89*	-15,68±2,95*	-17,07±2,47	-15,00±2,73	-12,43±2,60	

1	2	3	4	5	6	7
Підвищений рівень лактатдегідрогенази	140,54±7,32	137,98±6,88	136,28±7,30	137,17±7,73	140,50±7,42	n=26
ДЕ	-	-	-	-	-	
ПЗХ (ОХ)	117,01±8,43*	113,44±8,00*	110,57±7,64*	115,68±8,31*	119,38±8,39*	
Δ ОХ (%)	-16,74±2,51*	-17,79±2,66*	-18,87±2,64	-15,66±2,45*	-15,03±2,17*	

Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Фішера. ОХ – одиниці Хаунсфільда, МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини, ДЕ – діагностичний етап, ПЗХ – після завершення хіміотерапії.

Досліджуючи лабораторні показники маркерів лімфопрліферативного процесу в пацієнтів з НХЛ на ДЕ, ми встановили, що після проведеної хіміотерапії спостерігалось зниження МЩКТ у пацієнтів, які мали підвищений рівень показників β-2-мікроглобуліну та лактатдегідрогенази. Наші дані збігаються із дослідженнями Рассоу et al., які вказували, що високі показники маркерів лімфопрліферативного процесу були незалежно пов'язані із втратою МЩКТ [22]. У їхньому дослідженні звертали увагу на підвищений рівень лактатде-

гідрогенази, у нашому дослідженні ми також відзначали найбільший вплив цього показника на зниження МЩКТ.

При аналізі комп'ютерних томограм у пацієнтів з НХЛ на ДЕ та після завершення ПХТ залежно від типу лікування, ми відмітили, що у пацієнтів які отримували хіміотерапію за протоколом R-СНОР, визначалося більш значуще зниження МЩКТ, порівняно з пацієнтами, які отримували лікування СНОР (p<0,001) (табл. 5). При проведенні кореляційного аналізу встановлено достовірний

Таблиця 5. Гендерна порівняльна оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекових хребців у хворих із неходжкінською лімфомою на діагностичному етапі та після хіміотерапії залежно від типу хіміотерапії

Групи пацієнтів	Зміна МЩКТ поперекових хребців					Кількість
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	
1	2	3	4	5	6	7
Протокол лікування СНОР Загальна група						n=38
ДЕ	147,08±7,34	143,80±6,97	140,64±7,47	144,14±7,80	144,25±7,50	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ (ОХ)	124,96±8,64*	121,56±7,88*	117,37±7,90*	121,55±8,30	121,30±7,97*	
Δ ОХ (%)	-15,04±1,43*	-15,46±1,73	-16,54±1,01*	-15,67±1,22*	-15,91±1,36*	
Протокол лікування R-СНОР Загальна група						n=17
ДЕ	156,69±8,63	150,49±9,34	151,36±9,32	152,61±10,18	158,08±10,15	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ(ОХ)	127,92±8,88	124,00±10,33*	120,90±9,65*	124,07±10,13*	135,96±10,98	
Δ ОХ (%)	-18,36±2,01	-17,61±2,14*	-20,13±1,93*	-18,70±2,14*	-13,99±1,37	
Протокол лікування СНОР Чоловіки						n=26
ДЕ	154,97±9,00	151,47±8,06	148,11±8,72	152,04±9,52	148,79±8,04	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ(ОХ)	127,61±9,75	123,75±9,13*	121,78±9,10*	125,19±9,55	124,81±8,79	
Δ ОХ (%)	-17,65±2,60*	-18,30±2,11*	-17,78±2,06*	-17,66±2,44	-16,12±2,68	
Протокол лікування СНОР Жінки						n=12
ДЕ	141,34±17,07	135,79±15,64	132,46±15,30	137,54±15,69	139,29±15,34	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ(ОХ)	119,23±17,95*	116,82±15,73	107,82±15,63*	113,65±16,64*	113,71±17,00*	
Δ ОХ (%)	-15,64±2,38*	-13,97±1,90	-18,60±1,90*	-17,37±1,58	-18,37±1,50	

1	2	3	4	5	6	7
Протокол лікування R-СНОР Чоловіки						n=4
ДЕ	171,84±10,13	164,85±9,26	161,30±6,17	177,57±12,36	178,61±17,51	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ(ОХ)	137,56±10,70	138,36±15,00	130,61±8,81	134,87±12,91	157,33±13,91	
Δ ОХ (%)	-19,95±2,43*	-16,07±11,06	-19,03±2,65*	-24,05±2,31*	-11,91±2,75	
Протокол лікування R-СНОР Жінки						n=13
ДЕ	150,69±10,11	143,49±12,27	144,53±11,77	143,87±13,01	151,23±13,05	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ(ОХ)	124,96±11,20*	119,58±12,72	117,91±12,38*	120,75±12,74	129,38±13,42*	
Δ ОХ (%)	-17,08±2,94*	-16,67±2,76*	-18,42±2,19*	-16,07±2,96	-14,45±2,89	

Примітка. * – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Левена – Брауна– Форсайта. ОХ – одиниці Хаунсфілда, МЦКТ – мінеральна щільність кісткової тканини, ДЕ – діагностичний етап, ПЗХ – після завершення хіміотерапії.

позитивний зв'язок типу лікування (СНОР/R-СНОР) з показниками МЦКТ поперекового відділу хребта за критерієм Пірсона (L_1 $r=0,40$; L_2 $r=0,44$; L_3 $r=0,47$; L_4 $r=0,41$; L_5 $r=0,44$, $p<0,05$).

При гендерній порівняльній оцінці МЦКТ, залежно від типу лікування виявлено, що у групі чоловіків, які проходили лікування за протоколом СНОР, МЦКТ знизилася в середньому на 17,5 %, порівняно з групою жінок, у яких зміна МЦКТ становила в середньому 16,79 %. Після курсів ПХТ за протоколом R-СНОР у чоловіків МЦКТ знизилася в середньому на 18,2 %, у жінок на 16,54 % ($p<0,05$).

Залежно від тривалості лікування, у пацієнтів, які отримували терапію СНОР, визначалося найрізкіше достовірне зниження МЦКТ в осіб, які отримали 8 курсів хіміотерапії (табл. 6).

Таблиця 6. Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини поперекових хребців у хворих із неходжкінською лімфомою на діагностичному етапі та після хіміотерапії залежно від типу та тривалості хіміотерапії

Групи пацієнтів	Зміна МЦКТ поперекових хребців					Кількість
	L_1	L_2	L_3	L_4	L_5	
1	2	3	4	5	6	7
4 курси ПХТ СНОР						n=11
ДЕ	177,60±14,78	170,66±14,16	171,58±14,04	177,96±14,82	174,31±15,45	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ (ОХ)	151,22±18,29	147,54±16,94*	144,72±17,61*	147,64±18,57*	142,67±18,72*	
Δ ОХ (%)	-14,85±1,79	-13,55±1,40*	-15,65±1,37*	-17,03±1,94*	-18,15±1,39*	
6 курсів ПХТ СНОР						n=15
ДЕ	140,19±12,14	138,22±10,67	134,72±10,71	138,91±11,80	138,50±10,96	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ (ОХ)	126,62±14,29*	120,77±12,48*	115,23±12,86*	123,05±14,04	121,55±13,76*	
Δ ОХ (%)	-9,68±0,59*	-12,62±0,86*	-14,47±0,84*	-11,42±1,19	-12,24±1,24*	
8 курсів ПХТ СНОР						n=12
ДЕ	133,45±10,45	131,42±10,62	125,99±12,04	127,19±11,96	130,01±11,47	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ (ОХ)	104,38±11,37*	103,15±10,39*	99,03±9,36*	101,21±9,58*	105,43±9,02*	
Δ ОХ (%)	-21,78±2,56*	-21,51±2,47*	-21,40±1,85	-20,43±2,72*	-18,91±2,81*	
4 курси ПХТ R-СНОР						n=5
ДЕ	163,45±19,90	168,51±22,55	166,45±22,25	169,30±23,78	182,83±24,82	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ (ОХ)	161,68±18,99	157,73±22,68*	158,03±22,04	159,53±24,31*	179,40±21,55	
Δ ОХ (%)	-1,09±0,12	-6,40±5,7*	-5,06±0,43*	-5,78±0,61*	-1,87±0,19	

1	2	3	4	5	6	7
6 курсів ПХТ R-СНОР						n=4
ДЕ	128,10±18,01	116,33±17,57	116,62±16,52	116,72±19,40	115,48±15,97	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ (ОХ)	104,22±9,31*	91,34±16,01*	95,86±10,14*	96,31±11,04	102,53±11,11	
Δ ОХ (%)	-18,65±2,14*	-21,48±2,23*	-17,80±2,02*	-17,49±1,98*	-11,22±1,05	
8 курсів ПХТ R-СНОР						n=8
ДЕ	165,21±10,32	155,72±10,53	158,28±10,91	159,22±12,09	163,46±10,82	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ (ОХ)	118,68±9,03*	119,24±9,94*	110,20±8,52*	115,80±9,18*	125,52±11,37*	
Δ ОХ (%)	-28,16±2,31*	-23,43±1,89*	-30,38±2,96*	-27,27±2,74*	-23,21±1,85*	
Доза преднізолону 60–80 мг/добу						n=32
ДЕ	154,66±7,71	149,83±7,50	149,44±7,75	153,86±8,33	155,84±8,03	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ (ОХ)	127,22±9,20*	124,30±8,90	120,53±8,63*	125,67±9,28*	130,75±8,98	
Δ ОХ (%)	-17,74±2,12*	-17,04±2,02	-19,35±2,15*	-18,32±2,31*	-16,10±1,90	
Доза преднізолону 80–100 мг/добу						n=15
ДЕ	141,57±8,18	137,37±9,18	132,05±10,47	136,38±9,50	135,87±8,96	
-	-	-	-	-	-	
ПЗХ (ОХ)	116,23±4,46*	111,44±6,51*	109,34±5,59*	110,88±5,83*	111,98±5,40*	
Δ ОХ (%)	-17,90±2,19*	-18,88±2,21*	-17,20±2,16*	-18,70±1,89*	-17,58±1,80*	

Примітка. * – достовірність ($0,001 < p < 0,05$) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершенні хіміотерапії за критерієм Левена – Брауна – Форсайта. ОХ – одиниці Хаунсфільда, МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини, ДЕ – діагностичний етап, ПЗХ – після завершення хіміотерапії.

У групі пацієнтів, які проходили лікування згідно режиму R-СНОР у кількості 4 курсів, спостерігалось найменше зниження МЩКТ поперекових хребців у середньому на 4,04 %. У пацієнтів які отримували 6 курсів R-СНОР, зниження МЩКТ відмічалось на 17,33 %. Після 8 курсів за протоколом R-СНОР зниження МЩКТ спостерігалось у всіх пацієнтів на 26,49 %.

Наші дослідження встановили, що менш тривалі курси R-СНОР найменше впливають на стан МЩКТ у пацієнтів із НХЛ. Аналогічні результати отримала група німецьких дослідників, які порівнювали вплив 4 та 6 курсів R-СНОР та виявили значне зниження МЩКТ після 6 курсів в порівнянні з пацієнтами які отримали 4 курси [23]. Дослідники Booth et al. також виявляли значне зниження МЩКТ у пацієнтів із НХЛ після терапії за протоколом R-СНОР [24].

При вивченні взаємозв'язку кількості курсів проведених хіміотерапій зі зміною МЩКТ поперекових хребців встановлено достовірний негативний зв'язок у загальній групі хворих (двосторонній критерій Пірсона L_1 $r = -0,39$; L_2 $r = -0,38$; L_3 $r = -0,44$; L_4 $r = -0,34$; L_5 $r = -0,40$, $p < 0,05$).

Вивчаючи взаємозалежність зниження МЩКТ та дози отриманого преднізолону на добу ми поділили пацієнтів на тих хто отримав 60–80 мг та 80–100 мг (табл. 6). У групі пацієнтів, що отримували

преднізолон в дозі 60–80 мг, середнє значення МЩКТ після ПХТ становило (125,69±8,99) ОХ ($p < 0,05$). У пацієнтів, що отримували високі дози преднізолону (80–100 мг), середні показники МЩКТ становили (111,97±5,56) ОХ ($p < 0,001$).

Найбільше достовірне зниження при дозі преднізолону 60–80 мг спостерігалось в L_3 до (120,53±8,63) ОХ. При отриманні дози преднізолону 80–100 мг найбільше зниження МЩКТ відбулося в L_2 до (111,44±6,5) ОХ та L_4 до (110,88±5,83) ОХ ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу встановлено достовірний негативний взаємозв'язок середньої сили між даними МЩКТ у ділянці L_1 , L_2 , L_3 , L_5 та сумарною дозою преднізолону, отриманою за весь час лікування ($r = -0,36$; $r = -0,35$; $r = -0,41$; $r = -0,35$ відповідно).

При оцінці впливу хіміотерапевтичних препаратів (циклофосфан, доксорубіцин, вінкристин) на зміни структурно-функціонального стану МЩКТ поперекового відділу хребта встановлено достовірний негативний зв'язок між сумарною дозою доксорубіцину і циклофосфану та МЩКТ ділянки L_1 – L_3 , L_5 ($r = -0,36$; $r = -0,35$; $r = -0,41$; $r = -0,35$ відповідно) ($p < 0,05$). Стосовно отриманих сумарних доз вінкрисину при курсах ПХТ у хворих із НХЛ виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок в хребцях L_1 – L_5 ($r = -0,39$; $r = -0,38$; $r = -0,44$; $r = -0,34$; $r = -0,40$, $p < 0,05$).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Вивчаючи взаємозалежність змін СФСКТ та дози отриманого преднізолону в пацієнтів з НХЛ ми виявили, що значне зниження МЩКТ відбувалося у пацієнтів, які отримували преднізолон у високих дозах (80–100 мг). У роботі дослідників із університету Хайфи (Ізраїль), які досліджували взаємозв'язок віку та режиму лікування із змінами МЩКТ у пацієнтів із лімфомою Ходжкіна, також виявляли взаємозв'язок зниження МЩКТ за рахунок впливу високих доз глюкокортикоїдів [4]. У дослідженні Ваеш et al. зазначають, що пацієнти з лімфомами, які отримували високі дози преднізолону, мають вищий ризик остеопоротичних уражень з 10-річним сукупним показником 10 %, порівняно із загальними даними серед населення Данії (6,8 %) [25].

Висновки. 1. На ДЕ в усіх пацієнтів з НХЛ вищався підвищений ризик виникнення основного остеопоротичного перелому та перелому стегнової кістки, достовірно вищі показники ризиків виявлено у жінок. Після ПХТ спостерігалось підвищення основного остеопоротичного показника в загальній групі у 2,3 раза, у жінок – в 2,4 раза, у чоловіків – у 2 раза. Ризик перелому стегнової кістки зріс у загальній групі у 3,4 раза, в жінок в 3,6 раза та у чоловіків в 3 раза.

2. У всіх обстежених пацієнтів з НХЛ після проведення хіміотерапії спостерігалось зниження МЩКТ у поперекових хребцях, порівняно з даними на ДЕ, і були більш вагомими в групі чоловіків, порівняно з групою жінок.

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

4. У пацієнтів з НХЛ які отримували хіміотерапію за протоколом СНОР, після завершення ПХТ

відмічалось достовірне зниження МЩКТ в середньому на 15,72 %, у групі пацієнтів, які отримували лікування за протоколом R-CHOP, зниження МЩКТ спостерігалось на 17,76 %, при гендерній порівняльній оцінці більш глибокі зміни МЩКТ виявлено у групі чоловіків.

5. Залежно від тривалості лікування, у групі пацієнтів, які отримували терапію за протоколом R-CHOP, 4 курси, зниження МЩКТ поперекових хребців в середньому спостерігалось на 4,04 %; за протоколом R-CHOP, 6 курсів, – на 17,33 %; за протоколом R-CHOP, 8 курсів, – на 26,49 %. Встановлено, що менш тривалі курси R-CHOP найменше впливають на стан МЩКТ у пацієнтів з НХЛ.

6. При оцінці СФСКТ після проведеної терапії за протоколом СНОР, 4 курси, зниження відбувалося в середньому на 15,85 %; за протоколом СНОР, 6 курсів, – на 12,07 %; за протоколом СНОР, 8 курсів, – на 20,80 %. Доведено що виражене зниження МЩКТ відбувається при довготривалому лікуванні СНОР.

7. У групі пацієнтів, які отримували дозу 60–80 мг, середнє зниження МЩКТ відбувалося на 17,71 %. У пацієнтів, які отримували високі дози преднізолону (80–100 мг), середні показники МЩКТ після ПХТ знизились на 18,05 %.

8. Встановлено достовірний негативний зв'язок між кількістю курсів проведених хіміотерапій та сумарними дозами преднізолону, доксорубіцину, циклофосфану та вінкрестину з негативними змінами в СФСКТ поперекових хребців, що є достовірними факторами ризику розвитку вторинного остеопорозу у хворих на НХЛ.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним вважаємо створення діагностичних програм прогнозування розвитку вторинного остеопорозу та виникнення остеопоротичних переломів у хворих на НХЛ, що буде зроблено в подальших дослідженнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era / M. Roschewski, L. M. Staudt, W. H. Wilson // Nature reviews. Clinical oncology. – 2014. – Vol. 11 (1). – P. 12–23. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.197.

2. Hematological Diseases and Osteoporosis / A. Gaudio, A. Xourafa, R. Rapisarda [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21(10). – P. 3538. DOI: 10.3390/ijms21103538.

3. Osteoporosis and cancer / M. T. Drake // Current osteoporosis reports. – 2013. – Vol. 11(3). – P. 163–170. DOI: 10.1007/s11914-013-0154-3.

4. Reduction of the Vertebral Bone Mineral Density in Patients with Hodgkin Lymphoma Correlates with Their Age

and the Treatment Regimen They Received / N. Ofshenko, E. Bercovich, T. Mashlach [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14 (3). – P. 495. DOI: 10.3390/cancers14030495.

5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при неходжкінських лімфомах та лімфомі Ходжкіна : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.2013 р. № 866. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0866282-13#n20> (дата звернення: 14.01.23).

6. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019 / A. D. Zelenetz, L. I. Gordon, J. S. Abramson [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2019. – Vol. 17 (6). – P. 650–661.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

7. Ju H. Electrochemiluminescent immunosensing. Immunosensing for Detection of Protein Biomarkers / H. Ju, G. Lai, F. Yan. – 2017. – P. 171–206.
8. The Levels of Serum C-Reactive Protein, Beta 2 Microglobulin, Ferritin, Lactate Dehydrogenase and Some Specific Proteins in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma Before and After Treatment / R. Yildirim, M. Gundogdu, F. Erdem [et al.] // The Eurasian journal of medicine. – 2009. – Vol. 41 (3). – P. 165–168.
9. Жулкевич І. В. Клініко-діагностична апробація методу віртуальної біопсії кісткової тканини у хворих на лімфому Годжкіна / І. В. Жулкевич, Ю. В. Яворська // Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. 23, Вип. 4. – С. 31–34.
10. 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 (7). – P. 4107–4116. DOI: 10.1007/s00330-020-06679-y.
11. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications / P. J. Pickhardt, B. D. Pooler, T. Lauder [et al.] // Annals of internal medicine. – 2013. – Vol. 158 (8). – P. 588–595. DOI: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00003.
12. Ukrainian FRAX version in the male osteoporosis management / V. V. Povoroznyuk, H. Johansson, N. V. Grygorieva [et al.] // Pain, Joints, Spine. – 2021. – Vol. 11 (2). – P. 53–61. ISSN 2224-1507.
13. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test / H. Y. Kim // Restorative dentistry & endodontics. – 2017. – Vol. 42 (2). – P. 152–155. DOI: 10.5395/rde.2017.42.2.152.
14. Brown M. B. Robust tests for the equality of variances / M. B. Brown, A. B. Forsythe // J. Am. Statistical Association. – 1974. – Vol. 69 (346). – P. 364–367.
15. 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.
16. Classifying DLBCL according cell of origin using Hans algorithm and its association with clinicopathological parameters: A single centre experience / W. A. W. Wn Najmiyah, H. Azlan, A. H. Faezahtul // The Medical journal of Malaysia. – 2020. – Vol. 75 (2). – P. 98–102.
17. Identification of non-Hodgkin lymphoma patients at risk for treatment-related vertebral density loss and fractures / J. Bodden, 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.
18. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis / C. L. Gregson, D. J. Armstrong, J. Bowden [et al.] // Archives of osteoporosis. – 2022. – Vol. 17(1). – P. 58. DOI: 10.1007/s11657-022-01061-5.
19. Жулкевич І. В. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за даними рентгенівської комп'ютерної томографії та визначення ризиків остеопоритичних переломів у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому / І. В. Жулкевич, П. А. Чукур // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2021. – No. 2. – С. 68–76.
20. Bone mineral density in women newly diagnosed with breast cancer: a prospective cohort study / M. Fraenkel, V. Novack, Y. Mizrakli [et al.] // NPJ breast cancer. – 2022. – Vol. 8 (1). – P. 21. DOI: 10.1038/s41523-022-00388-z.
21. Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease / S. J. Holmes, R. W. Whitehouse, S. T. Clark [et al.] // British Journal of Cancer. – 1994. – Vol. 70 (2). – P. 371–375. DOI: 10.1038/bjc.1994.308.
22. 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.
23. Significant reduced loss of bone mineral density after four vs. six cycles of R-CHOP: an analysis of the FLYER-trial / D. Kaddu-Mulindwa, V. Lesan, C. Berdel [et al.] // Leukemia & lymphoma. – 2022. – Vol. 63 (2). – P. 326–334. DOI: 10.1080/10428194.2021.1975193.
24. Fractures are common within 18 months following first-line R-CHOP in older patients with diffuse large B-cell lymphoma / S. Booth, H. Plaschkes, A. A. Kirkwood [et al.] // Blood advances. – 2020. – Vol. 4 (18). – P. 4337–4346. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002553.
25. Increased risk of osteoporosis following commonly used first-line treatments for lymphoma: a Danish Nationwide Cohort Study / J. Baech, S. M. Hansen, L. H. Jakobsen [et al.] // Leukemia & lymphoma. – 2020. – Vol. 61 (6). – P. 1345–1354. DOI: 10.1080/10428194.2020.1723015.

REFERENCES

1. Roschewski, M., Staudt, L.M., & Wilson, W.H. (2014). Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 11(1), 12–23. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.197.
2. Gaudio, A., Xourafa, A., Rapisarda, R., Zanoli, L., Signorelli, S.S., & Castellino, P. (2020). Hematological Diseases and Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3538. DOI: 10.3390/ijms21103538.
3. Drake, M.T. (2013). Osteoporosis and cancer. *Current osteoporosis reports*, 11(3), 163–170. DOI: 10.1007/s11914-013-0154-3.
4. Ofshenko, N., Bercovich, E., Mashiach, T., Weiler-Sagie, M., Militianu, D., & Dann, E.J. (2022). Reduction of the Vertebral Bone Mineral Density in Patients with Hodgkin Lymphoma Correlates with Their Age and the Treatment Regimen They Received. *Cancers*, 14(3), 495. DOI: 10.3390/cancers14030495.
5. (2013). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry nekhodzhkynskykh limfomakh ta limfomi Khodzhkina [On approval and implementation of medical and technological documents for standardiza-

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- tion of medical care for non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma]. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 08.10.2013 r. № 866 – Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013 No. 866. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0866282-13#n20> [in Ukrainian].
6. Zelenetz, A.D., Gordon, L.I., Abramson, J.S., Advani, R.H., Bartlett, N.L., Caimi, P.F., & Sundar, H. (2019). NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 17(6), 650-661. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0029.
 7. Ju, H., Lai, G., & Yan, F. (2017). Electrochemiluminescent immunosensing. *Immunosensing for Detection of Protein Biomarkers*, 171-206.
 8. Yildirim, R., Gundogdu, M., Erdem, F., Kiki, L., & Bilici, M. (2009). The Levels of Serum C-Reactive Protein, Beta 2 Microglobulin, Ferritin, Lactate Dehydrogenase and Some Specific Proteins in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma Before and After Treatment. *The Eurasian Journal of Medicine*, 41(3), 165-168.
 9. Zhulkevych, I.V., & Yavorska, Yu.V. (2015). Kliniko-diahnostychna aprobatsiia metodu virtualnoi biopsii kistkovoi tkanyiny u khvorykh na limfomu Hodzhkina [Diagnostic and clinical approval of virtual bone tissue biopsy technique in Hodgkin lymphoma patients]. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal – Ukrainian Radiological Journal*, XXIII, 4, 31-34 [in Ukrainian].
 10. Pan, Y., Shi, D., Wang, H., Chen, T., Cui, D., Cheng, X., & Lu, Y. (2020). Automatic opportunistic osteoporosis screening using low-dose chest computed tomography scans obtained for lung cancer screening. *European Radiology*, 30(7), 4107-4116. DOI: 10.1007/s00330-020-06679-y.
 11. Pickhardt, P.J., Pooler, B.D., Lauder, T., del Rio, A.M., Bruce, R.J., & Binkley, N. (2013). Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Annals of Internal Medicine*, 158(8), 588-595. DOI: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00003.
 12. Povoroznyuk, V.V., Johansson, H., & Grygorieva, N.V. (2021). Ukrainian FRAX version in the male osteoporosis management. *Pain, Joints, Spine*, 11(2), 53-61. ISSN 2224-1507.
 13. Kim, H.Y. (2017). Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 42(2), 152-155. DOI: 10.5395/rde.2017.42.2.152.
 14. Brown, M.B. & Forsythe, A.B. (1974). Robust tests for the equality of variances. *J. Am. Statistical Association*, 69(346), 364-367.
 15. Lister, T.A., Crowther, D., Sutcliffe, S.B., Glatstein, E., Canellos, G.P., Young, R.C., & Tubiana, M. (1989). Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.*, 7(11), 1630-1636. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
 16. Wn Najmiah, W.A.W., Azlan, H., & Faezahtul, A.H. (2020). Classifying DLBCL according cell of origin using Hans algorithm and its association with clinicopathological parameters: A single centre experience. *The Medical Journal of Malaysia*, 75(2), 98-102.
 17. Bodden, J., Sun, D., Joseph, G.B., Huang, L.W., Andreadis, C., Hughes-Fulford, M., Lang, T.F., & Link, T.M. (2021). Identification of non-Hodgkin lymphoma patients at risk for treatment-related vertebral density loss and fractures. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 32(2), 281-291. DOI: 10.1007/s00198-020-05577-9.
 18. Gregson, C.L., Armstrong, D.J., Bowden, J., Cooper, C., Edwards, J., Gittoes, N.J.L., Harvey, N., ... & Compston, J. (2022). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*, 17(1), 58. DOI: 10.1007/s11657-022-01061-5.
 19. Zhulkevych, I.V., & Chukur, P.A. (2021). Otsinka mineralnoyi shchilnosti kistkovoyi tkanyiny za danymy renthenivskoyi kompyuternoyi tomohrafiyi ta vyznachennya ryzykiv osteoporotychnykh perelomiv u khvorykh na dyfuznu B-velykoklitynnu limfomu [Assessment of bone mineral density based on X-ray computed tomography data and determination of the risks of osteoporotic fractures in patients with diffuse large B-cell lymphoma]. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 2, 68-76 [in Ukrainian].
 20. Fraenkel, M., Novack, V., Mizrakli, Y., Koretz, M., Siris, E., Norton, L., Shafat, T., & Geffen, D.B. (2022). Bone mineral density in women newly diagnosed with breast cancer: a prospective cohort study. *NPJ Breast Cancer*, 8(1), 21. DOI: 10.1038/s41523-022-00388-z.
 21. Holmes, S.J., Whitehouse, R.W., Clark, S.T., Crowther, D.C., Adams, J.E., & Shalet, S.M. (1994). Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease. *British Journal of Cancer*, 70(2), 371-375. DOI: 10.1038/bjc.1994.308.
 22. Paccou, J., Merlusca, L., Henry-Desailly, I., Parcelier, A., Gruson, B., Royer, B., Charbonnier, A., ... Damaj, G. (2014). Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(2), 481-486. DOI: 10.1093/annonc/mdt560.
 23. Kaddu-Mulindwa, D., Lesan, V., Berdel, C., Stilgenbauer, S., Bewarder, M., Thurner, L., Witzens-Harig, M., ... Jagoda, P. (2022). Significant reduced loss of bone mineral density after four vs. six cycles of R-CHOP: an analysis of the FLYER-trial. *Leukemia & Lymphoma*, 63(2), 326-334. DOI: 10.1080/10428194.2021.1975193.
 24. Booth, S., Plaschkes, H., Kirkwood, A.A., Gibb, A., Horgan, P., Higham, C., Oladipo, J.M., ... Eyre, T. A. (2020). Fractures are common within 18 months following first-line R-CHOP in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Advances*, 4(18), 4337-4346. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002553.
 25. Baech, J., Hansen, S.M., Jakobsen, L.H., Øvlisen, A.K., Severinsen, M.T., Brown, P.N., Vestergaard, P., ... El-Galaly, T.C. (2020). Increased risk of osteoporosis following commonly used first-line treatments for lymphoma: a Danish Nationwide Cohort Study. *Leukemia & Lymphoma*, 61(6), 1345-1354. DOI: 10.1080/10428194.2020.1723015.

CHANGES IN THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE IN NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS DEPENDING ON THE TYPE AND DURATION OF CHEMOTHERAPY

© I. V. Zhulkevych, P. A. Chukur

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Determination of influencing factors that lead to a decrease in the structural and functional state of bone tissue (SFSBT) is relevant for the prevention of the development of osteoporotic lesions and the prevention of secondary osteoporosis in patients with lymphoproliferative diseases.

The aim – to evaluate the SFSBT of the trabecular component of the lumbar spine in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) at the diagnostic stage (DE) and after completion of chemotherapy (CCT) depending on the protocol and duration of treatment.

Material and Methods. An analysis of the SFSBT of the lumbar vertebrae was performed according to standard scanning protocols on computer tomography in 55 patients who received chemotherapy according to the CHOP and R-CHOP protocols.

Results. In patients with NHL, on DE and CCT, a more significant decrease in SFSBT was determined in the group of patients treated according to the R-CHOP protocol compared to the group treated according to the CHOP protocol. When assessing the effect of chemotherapeutic drugs, a reliable relationship was established between the total dose of doxorubicin and cyclophosphane and bone mineral density (BMD) of the L1–L3, L5 area ($r=-0.36$; $r=-0.35$; $r=-0.41$; $r=-0.35$, $p<0.05$), correlation with the total dose of vincristine in L1–L5 vertebrae ($r=-0.39$; $r=-0.38$; $r=-0.44$; $r=-0.34$; $r=-0.40$, $p<0.05$) and a reliable relationship between BMD and the total dose of prednisone in the area of L1, L2, L3, L5 ($r=-0.36$; $r=-0.35$; $r=-0.41$; $r=-0.35$) after PCT courses in NHL patients.

Conclusions. It was established that shorter courses of R-CHOP have the least effect on SFSCT in patients with NHL. A pronounced decrease in BMD occurs with long-term treatment according to the CHOP protocol. A reliable correlation between the number of chemotherapy courses and changes in BMD of the lumbar vertebrae in patients with NHL was established. A reliable correlation was found between the total dose of doxorubicin, cyclophosphane, vincristine and prednisolone and BMD of lumbar vertebrae of PCL.

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

Отримано 05.01.2023

Електронна адреса для листування: chukurpa@tdmu.edu.ua