

Ю.С. Китаева¹, Е.А. Праскурничий², М.И. Перегинец¹

СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФОБУ высшего образования Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия²ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Китаева Юлия Сергеевна: JKhema@yandex.ru

Резюме

В течение последнего времени заболеваемость гемобластозами существенно не изменилась, однако снизилась летальность и увеличилась продолжительность жизни пациентов. Прогноз выживаемости с данными заболеваниями при использовании современных методов лечения является относительно благоприятным. У большинства больных после применения стандартной полихимиотерапии первой линии возможно излечение. Современным и весьма эффективным методом лечения при рецидивном или рефрактерном течении является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, применение которой сопровождается увеличением количества излечившихся пациентов. Однако повышение показателя выживаемости при лимфопролиферативных заболеваниях сопряжено с ростом вероятности развития осложнений проводимой ранее цитостатической терапии, частоты инвалидизации пациентов или приводит к летальному исходу. Среди множества отдаленных осложнений полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток выявляется патология опорно-двигательного аппарата, развивающаяся в результате метаболических костных поражений – остеопороза и связанных с ним низкоэнергетических переломов. Механизмы развития остеопороза у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями изучены недостаточно, однако имеется ряд литературных источников, в которых снижение минеральной плотности костной ткани представлено как следствие нарушения формирования и разрушения костной ткани, повышенной резорбции костей. В свою очередь, причинами снижения минеральной плотности костной ткани выступают применение цитостатических препаратов, глюкокортикостероидов, нутритивный дефицит, гиподинамия. В этом контексте проблемы диагностики и профилактики остеопороза представляются весьма актуальными для современной онкогематологии. Целью данного литературного обзора является выявление основных закономерностей процессов костной ткани у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, кровоизлияния в головной мозг, компьютерная томография

Для цитирования: Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А., Перегинец М.И. Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями//Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2022. № 3. С. 53–60. DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-53-60

A.S. Samoilov, N.V. Rylova, M.N. Velichko, A.V. Bodrov, A.V. Sturmin

APPLICATION OF BIOIMPEDANCE ANALYSIS IN CLINICAL PRACTICE: LITERATURE REVIEW

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Bodrov Anton Vladimirovich: Bodroff.Antoha@yandex.ru

Abstract

In recent years, the incidence of hemoblastoses has not changed significantly, but the mortality rate has decreased and the life expectancy of patients has increased. The prognosis of survival with these diseases using modern methods of treatment is relatively favorable. In most patients, after the use of standard first-line polychemotherapy, a cure is possible. Autologous hematopoietic stem cell transplantation is a modern and very effective method of treatment for relapsed or refractory course, the use of which is accompanied by an increase in the number of cured patients. However, an increase in the survival rate in lymphoproliferative diseases is associated with an increase in the likelihood of complications of previous cytostatic therapy, the frequency of patient disability or death. Among the many long-term complications of polychemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation, pathology of the musculoskeletal system is revealed, which develops as a result of metabolic bone lesions - osteoporosis and associated low-energy fractures. The mechanisms of osteoporosis development in patients with lymphoproliferative diseases are not well understood, however, there are a number of literature sources in which a decrease in bone mineral density is presented as a consequence of a violation of the formation and destruction of bone tissue, increased bone resorption. In turn, the reasons for the decrease in bone mineral density are the use of cytostatic drugs, glucocorticosteroids, nutritional deficiency, physical inactivity. In this context, the problems of diagnosing and preventing osteoporosis seem to be very relevant for modern oncohematology. The purpose of this literature review is to identify the main patterns of bone tissue processes in patients with lymphoproliferative diseases.

Keywords: lymphoproliferative disease, polychemotherapy, glucocorticosteroids, bone mineral density, osteoporosis

For citation: Kitaeva JS, Praskurnichy EA, Pereginets MI. Reduction of Bone Mineral Density in Patients with Lymphoproliferative Diseases f Bioimpedance Analysis in Clinical Practice: Literature Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2022.3:53-60. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2022-3-53-60

Гемобластозы — собирательное название неопластических заболеваний системы крови, представляющих собой злокачественные новообразования из клеток кроветворной и лимфатической тканей с вовлечением в процесс ряда органов и систем организма, при которых также имеет место поражение скелета [1]. Данный механизм реализуется за счет самого патологического процесса при поражении костного мозга, находящегося внутри тазовых костей, рёбер, грудины, костей черепа, внутри эпифизов и губчатого вещества эпифизов длинных трубчатых костей и, в меньшей степени, внутри тел позвонков [1,2]. Вторичный механизм поражения костной ткани обусловлен проводимой патогенетической терапией и гормональным лечением [2].

На сегодняшний день успехи современной гематологии впечатляющие. Современная противоопухолевая терапия за последние десятилетия увенчалась значительными успехами [2,3]. Применение современных эффективных полихимиотерапевтических программ, таргетных препаратов, трансплантационных технологий дает возможность получить стойкие ремиссии [1,3].

Увеличение продолжительности жизни пациентов с гемобластозами, существующая возможность излечения от онкологического процесса системы кроветворения ставят новую проблему — улучшение качества жизни [4]. Данный показатель интегрально отражает общее состояние здоровья, а также позволяет динамически оценить эффективность всего комплекса лечебно-профилактических мероприятий [4].

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) у данной категории пациентов обусловлено применением глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов, входящих в протоколы полихимиотерапии (ПХТ), гипогонадизмом, вызванным токсическим действием цитостатических препаратов, входящих в протоколы ПХТ, непосредственным лучевым воздействием на гонады, самим опухолевым процессом, снижением физической активности и прочими факторами [3,5].

Проблема остеопороза является высоко значимой, так как определяет качество жизни пациента: переломы тел позвонков и костей периферического скелета, обуславливают высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность и летальность, а, соответственно сопряжены и с экономические риски в области здравоохранения [5,6].

Остеопороз — это заболевание скелета, связанное с нарушением метаболизма и снижением костной массы, а также с нарушением микроархитектоники костной ткани и последующими переломами при минимальной травме [7].

По данным Всемирной организации здравоохранения, остеопорозом в мире страдают около 14 млн. человек и еще 20 млн. людей имеют снижение МПК, соответствующее степени остеопении [8,9]. Аналогичные показатели распространенности данного процесса у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [9,10]. В России среди пациентов

старше 50 лет остеопороз выявляется у 27% мужчин и 34% женщин, остеопения - у 44 и 43% соответственно [9,10,11].

Факторы риска снижения МПК подразделяются на немодифицируемые и модифицируемые. К немодифицируемым факторам относятся: женский пол, возраст старше 65 лет, европеоидная раса, длительная иммобилизация, деменция, гормональные факторы (состояния, сопровождающиеся дефицитом эстрогенов), другие патологические заболевания, затрагивающие процесс ремоделирования кости. Модифицируемые факторы — курение, недостаточная масса тела, дефицит витамина D, злоупотребление алкоголем, кофеином, низкая физическая активность, прием определенных групп лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, проведение химиотерапии, метотрексат, препараты лития и антидепрессанты, антациды с алюминием в составе, противосудорожные препараты). [12]

Методы диагностики оценки снижения МПК подразделяются на неинвазивные и инвазивные методы. К неинвазивным относится магнитно-резонансная томография, низкодозная компьютерная томография, микрокомпьютерная томография, а также «золотым» стандартом диагностики костной ткани является определение минеральной плотности костной ткани в ходе двухэнергетической абсорбциометрии (DXA-сканирование кости) [13,14]. Магниторезонансная томография дает возможность получить объемное изображение кости и оценить имеющиеся дефекты, изменение плотности МПК определенных участков, однако недоступен для рутинной практики по причине высокой стоимости исследования. [15] Стандартом прямой оценки костной микроархитектуры считается инвазивный метод — гистоморфометрический анализ ткани, забранной при трепанобиопсии гребня подвздошной кости, но данный метод не позволяет оценить объемные характеристики кости [16].

Проблема снижения МПК у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями изучена недостаточно, но есть немного литературных источников, говорящих о высокой частоте развития остеопении/остеопороза. У пациентов с гемобластозами риск развития остеопороза повышен, обусловлен проводимой противоопухолевой терапией, снижением уровня половых гормонов [18,19].

Роль фармакотерапии в развитии остеопороза при лимфопролиферативных заболеваниях

Остеопороз подразделяется на первичный, возникающий у женщин в постменопаузальном периоде, а также у пожилых мужчин, не связанный с каким-либо заболеванием, и на вторичный при котором поражение костей опосредовано каким-либо патологическим процессом, либо приемом определенных лекарственных препаратов [9].

Фармакотерапия при лимфопролиферативных заболеваниях включает в себя полихимиотерапию [1], имеющую в своем составе определенные сочетания цитостатических препаратов, антиметаболитов, противоопухолевых антибиотиков, стероидных гормо-

нов, и поддерживающую терапию, необходимую для предотвращения связанных с химиотерапией негативных эффектов, ингибиторов протонной помпы, способствующих формированию остеопороза.

Рассмотрим проводимое лечение на примере лимфомы Ходжкина. Основными принципами терапии при которой являются: использование противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия и чередование коротких высокоинтенсивных курсов, имеющих четкие интервалы, предусмотренные для восстановления гемопоза [1]. Длительное время для пациентов, имеющих положительный и промежуточный прогноз, золотым стандартом лечения являлась схема ABVD, имеющая в составе доксорубицин, блеомицин, винбластин, декрбазин [1].

Дальнейший прогресс был связан с разработкой схемы BEACOPP, показавшей хорошие результаты при лечении пациентов с распространенными стадиями и неблагоприятным прогнозом [1]. В состав данной схемы лечения входят цитостатические препараты и стероидные гормоны: блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон. Важно отметить, что здесь используются глюкокортикостероиды.

Глюкокортикостероид-индуцированный остеопороз наиболее изучен на группах пациентов с ревматоидным артритом, бронхиальной астмой. Патогенез воздействия глюкокортикостероидов на ткань заключается в двух механизмах. Прямое действие реализуется, как уменьшение созревания, продолжительности жизни остеобластов и торможение их функциональной активности. Косвенное воздействие заключается в блокировании всасывания кальция, под влиянием витамина D, по причине чего возможно преходящее снижение уровня кальция и умеренный подъем уровня паратиреоидного гормона. Во время первичного действия глюкокортикостероидов происходит повышение резорбции костной ткани, что приводит к более быстрому снижению минеральной плотности кости и увеличению риска переломов [18].

При глюкокортикостероид-индуцированном остеопорозе переломы возникают при более высокой минеральной плотности кости, чем при постменопаузальном остеопорозе. Результаты исследований в ходе клинических наблюдений за женщинами, находящимися в постменопаузальном периоде, из группы плацебо, показывают, что у пациенток, принимающих глюкокортикостероиды, переломы наблюдались чаще и возникали в более молодом возрасте и при больших значениях минеральной плотности кости [19].

Мета-анализ крупных исследований минеральной плотности кости у пациентов, получающих глюкокортикостероиды, проведенный T.P. van Staa с соавт., позволил прогнозировать риск развития переломов. Оказалось, что высчитанные относительные риски развития переломов шейки бедра гораздо ниже реальных величин, полученных у пациентов, находящихся на терапии глюкокортикостероидами [20].

Применяемые при лимфопролиферативных заболеваниях цитостатики (мелфалан, винкристин, ци-

клофосфан и др.), токсически воздействуют на клетки и ткани с высокой пролиферативной активностью, что вызывает их гибель. Молекулярные механизмы препаратов с иммуносупрессивным действием оказывают негативный эффект на дифференцировку зрелых стромальных клеток, с ингибированием продукции остеопротегерина, что вызывает депрессию дифференцирования и функциональной активности остеокластов. Также цитостатические препараты приводят к дисбалансу в системе «остеопротегерин – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора – $\kappa\beta$ », что повышает его уровень и снижает концентрацию остеопротегерина в культуре стромальных клеток [5].

Цитостатические препараты воздействуют на резорбцию костной ткани как напрямую, так и опосредованно. ПХТ приводит к поражению слизистой оболочки кишечника, вплоть до язвенно-некротических изменений. Нарушение структурной целостности кишечной стенки препятствует всасыванию кальция. По причине токсического повреждения почек происходит дисбаланс кальция, фосфора, магния, ингибируется деградация паратгормона и синтез кальцитриола, что приводит к остеодеструкции [5,18].

При рецидивном или рефрактерном течении заболевания увеличивается кратность проведения курсов ПХТ, в результате чего возрастает риск нежелательных побочных явлений, в том числе и снижение МПК.

Недостаточно изучены механизмы, способствующие развитию остеопороза при применении ингибиторов протонной помпы. Предполагается, что данный процесс реализуется по причине длительного удержания повышенного pH в желудке, что создает неблагоприятную среду для растворимости ионов кальция и следовательно, его всасывания [21,22].

Помимо подавления кислотообразующей функции, следует учесть, что мишенью ингибиторов протонной помпы является H^+K^+-ATP Фаза париетальных клеток, являющаяся органоспецифическим ферментом, однако в организме присутствует схожее по биохимическому составу вещество, участвующее в метаболизме других тканей - вакуолярная H^+-ATP Фаза [22].

В исследовании, проведенном Suzuki M. И соавт., указывается на то, что при использовании ингибиторов протонной помпы действие второго фермента также может нарушаться, что приводит к нарушению резорбции костной ткани [21,22].

Одним из наиболее серьезных доказательств этой проблемы стало популяционное исследование американских ученых Y. Yang и соавт., в котором они сравнили применение ингибиторов протонной помпы у 13 556 пациентов, перенесших перелом шейки бедренной кости, связанный с остеопорозом, и 135 386 лиц без переломов. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что прием ингибиторов протонной помпы достоверно ассоциировался с увеличением частоты переломов — отношение шансов (ОШ) 1,44 (95% ДИ 1,3–1,59). Использование больших доз ингибиторов протонной помпы более 1 года вело за собой резкое возрастание этого риска — ОШ 2,65 (95% ДИ 1,8–3,9). Длительность приема также оказывала влияние и на частоту пе-

реломов: при использовании ингибиторов протонной помпы до 1 года ОШ составило 1,22, при 4 годах и более — 1,59 ($p < 0,001$) [21,22].

Существующие в настоящее время данные научных исследований говорят о высокой степени снижения минеральной плотности костной ткани и развития остеопороза и остеопений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих патогенетическую терапию, в состав которой входят цитостатические препараты, глюкокортикостероиды. Высокая частота встречаемости снижения МПК с учетом благоприятного прогноза для жизни указывает на актуальность разработки схем и алгоритмов профилактики развития остеопороза и остеопений у данной категории пациентов.

Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с множественной миеломой

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [25]. Согласно Европейско-Американской классификации (REAL) и классификации Всемирной организации здравоохранения ММ относится к периферическим В-клеточным лимфоидным опухолям и входит в число наиболее часто встречающихся заболеваний системы кроветворения, составляя в структуре гематологических патологий не менее 10% [26].

Поражение костей при ММ - клиническая закономерность и в развернутой стадии заболевания наблюдается у всех больных. Костные изменения проявляются остеолитом, остеопорозом, гиперкальциемией, патологическими переломами, а также сочетанием этих процессов [26,27].

Патофизиологические механизмы остеолитической деструкции при данной патологии очень многогранны и заключаются как в секреции миеломными клетками остеокластактивирующих факторов, так и в подавлении пролиферации клеток остеобластического ряда, что и способствует разрушению костной матрицы без последующего ее замещения [28]. Миеломный остеолит может затронуть любую кость, но чаще поражается те, в которых содержание кортикального вещества больше, чем губчатого [26, 27].

Диагностика костной деструкции при миеломе выявляет типичные признаки остеопороза. Остеопороз характеризуется прогрессирующим снижением костной массы на единицу объема, нарушением микроархитектоники костей, ухудшением качественных показателей их ткани, в результате чего повышается хрупкость костей. По данным МРТ можно обнаружить компрессионные переломы позвоночника, очаги костной деструкции, проведение денситометрии позволяет зарегистрировать снижение минеральной плотности кости. [28]. В отличие от остеопороза, который характеризуется равномерным снижением минерализованного остеоида, остеолитическое поражение рентгенологически выглядит как «зона совершенно пустого участка», что указывает на от-

сутствие минерализации костного дефекта [29].

До сегодняшнего времени механизмы разрушения костной ткани при ММ недостаточно изучены. Большинство исследований свидетельствуют, что это связано с опухолевой инфильтрацией, коррелирующей с размером опухоли. В последнее время усиленно изучаются молекулярные механизмы остеопороза и остеолита при ММ [29]. Специфическое накопление клоновых патологических клеток и их взаимодействие со стромальными элементами костного мозга приводит к активации и пролиферации остеокластов, а также активирует выработку различных цитокинов и факторов роста, включая интерлейкины (ИЛ) 1 β , 3, 6, 11, фактор некроза опухоли α (ФНО α), фактор роста гепатоцитов, усиливающих резорбцию костной ткани [29].

У пациентов с ММ наряду с показателями интенсивной костной резорбции, отмечается пролиферация функционально неполноценных остеобластов, их апоптотическая гибель и, следовательно, неполноценное образование кости [2,30].

В условиях выросшей активности остеокластов, отсутствия компенсаторных восстановительных процессов остеобласты не в состоянии восполнить потерю костной массы. Кроме этого, продукты остеолита влияют на злокачественные клетки и элементы макрофагально-моноцитарной системы [30].

Особенностью патогенетической терапии у больных ММ является ее продолжительность и периодичность. Курсы ПХТ, как правило, проводят на протяжении всей жизни больного. Применяемые при ММ такие цитостатические препараты как циклофосфан, мелфалан, винкристин, и пр., попадая в кровеносное русло, оказывают токсическое действие на ткани, обладающие высокой пролиферативной активностью, чем вызывают их гибель [2].

Помимо прямого воздействия на костную ткань, цитостатики усиливают резорбцию костного матрикса еще и опосредованно. Так, на фоне химиотерапии развиваются повреждения слизистой оболочки кишечника, что препятствует всасыванию кальция [30]. Токсическое поражение почек также приводит к дисбалансу кальция, фосфора, магния, ингибированию деградации паратгормона и синтеза кальцитриола, что в итоге способствует развитию остеодеструкции [28]. Влияние ПХТ на половые железы снижает уровень эстрогенов в крови, что также увеличивает активность костной резорбции [29].

К негативным последствиям глюкокортикостероидной терапии относятся остеонекроз в типичных зонах (головка плечевой кости, шейка бедренной кости) и остеопенический синдром, который развивается у 40% пациентов с ММ уже на ранней стадии болезни [2,34]. Данные препараты замедляют созревание клеток-предшественников остеобластов, ингибируют стимулирующий эффект простагландинов и ростковых факторов, усиливают ингибирующее действие паратиреоидного гормона на зрелые остеобласты. Также глюкокортикостероиды ограничивают абсорбцию кальция в кишечнике, воздействуя на клетки слизистой оболочки, уменьшают реабсорбцию кальция в почках, приводят к его от-

рицательному балансу в организме и транзиторной гипокальциемии, стимулируя секрецию паратормона и усиливая резорбцию костной ткани [24]. Применение ГКС у пациентов ММ на фоне инволютивного остеопороза (в 80% случаев люди старше 60 лет) приводит к ускорению деминерализации кости и увеличению частоты патологических переломов. Также выявлено, что глюкокортикостероиды стимулируют активность зрелых, но ингибируют образование новых остеокластов, угнетают продукцию остеопротегерина и усиливают выработку лиганда рецептора \square активатора ядерного фактора \square к \square , что приводит к созреванию и повышению резорбтивной активности остеокластов [24]. Таким образом, цитостатические препараты и глюкокортикостероиды увеличивают риск поражения костной ткани у пациентов с ММ. Прогрессирующее поражение костной ткани даже у пациентов, чувствительных к полихимиотерапии, вызывает оссалгии, патологические переломы, неврологические осложнения [28]. Это снижает качество жизни пациентов. При применении ингибиторов остеокластактивирующей резорбции кости отмечается значительное уменьшение оссалгий, достоверное снижение уровней маркеров костных повреждений и повышение качества жизни больных [28].

Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Лейкозы – злокачественные заболевания системы кроветворения, субстратом которых являются неопластически трансформированные гемопоэтические клетки-предшественники миелоидной либо лимфоидной направленности с нарушенной способностью к дифференцировке до зрелых клеток крови и приводящие к клональной пролиферации в костном мозге и инфильтрации органов и тканей, при которых также наблюдается поражение костного мозга и, как следствие, окружающей костной ткани [34,35]. Чаще всего патологические изменения в костях бывают обнаружены при остром лимфоидном лейкозе из В-клеток-предшественников с нормальным или сниженным количеством лейкоцитов в отсутствие бластов в периферической крови в дебюте заболевания. В некоторых случаях проявления со стороны костной ткани могут быть первым и единственным симптомом острого лимфоидного лейкоза. [35]

Костные изменения при лейкозе прижизненно выявляются рентгенологически. Craver, Copeland (1935) изменения в костях при хроническом лимфолейкозе выявили в 7,82 % случаев и в одном случае из 82 обнаружили костные поражения при миелолейкозе. По данным Jaffe (1952), у взрослых, страдающих лейкозом, изменения в костях наблюдаются в 8—10 % случаев. Аналогичные цифровые данные приводят Bousser, Benhamon, Salomon (1960), Moseley (1961) [39].

Патологические изменения в костях бывают обнаружены при остром лимфобластном лейкозе из В-клеток-предшественников с нормальным или сниженным количеством лейкоцитов в отсутствие бла-

стов в периферической крови в дебюте заболевания [39]. В некоторых случаях проявления со стороны костной ткани могут быть первым и единственным симптомом острого лимфоидного лейкоза [39].

Поражения костей при дебюте острого лимфоидного лейкоза могут быть разными и включают периостальную реакцию, компрессионные переломы, остеопороз. [39]. Для поражения костной системы также характерна полиморфность рентгенологических проявлений. В одних случаях они имеют малую информативность (есть только незначительная периостальная реакция), в других – выявляются остеолит, остеопения, остеосклероз, патологические переломы, смешанные поражения в виде лизис-склероза [38,39]. Важный критерий поражения костной системы – клиническая симптоматика не соответствует рентгенологическим данным. [38]. Патологические изменения в скелете при лейкозе не всегда могут быть локальными. Остеопороз, захватывающий кости конечностей, может сопровождаться особым глубоким системным остеопорозом позвоночника [39].

Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой

Лимфомы – заболевания, для которых характерен первичный локальный злокачественный опухолевый рост, исходящий преимущественно из внекостномозговой лимфоидной ткани [1]. В отличие от лейкозов с первичным поражением костного мозга и лейкоэмическими нарушениями периферической крови, лимфомы возникают в лимфатических узлах и проникают в окружающие ткани. Однако при продвинутых стадиях, агрессивном течении в патологический процесс также может вовлекаться и костный мозг. По причине того, что костный мозг при лимфомах поражается в меньшей степени, нарушения в костной ткани чаще возникают по причине проведения патогенетической терапии, использования глюкокортикостероидов в лечении.

Лимфомы, протекающие с поражением костной ткани, что приводят к локализованному повреждению костей, разрушению позвонков и патологическим переломам [40]. В основе данного повреждения находится активация провоспалительных механизмов в костной ткани через изменение системы RANK/RANKL/OPG и цитокинов [41]. Нарушение баланса данной системы происходит под воздействием таких факторов, как нарушение эстроген/андрогенов, длительное употребление ГКС, гиперкальциемия, дефицит витамина Д, а также действие цитокинов (ФНО, интерлейкины 1,4,6,11,17) [42,43,44]. Изменение в системе RANK/OPG приводит к развитию остеопороза [44].

Hofbauer L.C., Neufelder A.E. показали, что RANKL синтезируемый линией остеобластов и активированными Т-лимфоцитами, является значимым медиатором для формирования остеокластов, их слияния, активации и выживания, способствующих резорбции кости и потере костной массы [42,43,44].

Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с хроническим лимфолейкозом

Поражение костей при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) встречается весьма редко. Так, S. A. Rosenberg и соавт. указывают, что специфическое очаговое поражение костной ткани отмечалось при ХЛЛ — менее чем в 1 % случаев [45]. M. Vaturi и соавт. проанализировали результаты 1200 пациентов ХЛЛ, у 7 - было обнаружено специфическое поражение костей [46].

В начале заболевания поражение костной ткани при ХЛЛ наблюдается в единичных случаях, однако в поздних стадиях диагностируется у 18 % больных. В клинической картине преобладает локальная интенсивная боль, а при рентгенологическом исследовании костей скелета – очаговые остеолитические поражения костей. Специфическое поражение костной ткани является причиной низкоэнергетических переломов длинных трубчатых или костей таза. Причины снижения МПК у пациентов с ХЛЛ не изучены.

Поражение костной ткани при ХЛЛ чаще всего обусловлено большим скоплением остеокластов вокруг очагов лимфоидной инфильтрации и свидетельствует об активном процессе разрушения кости, в которой преобладают процессы повышения костной резорбции. Остеокласты представляют собой мелкие, одноядерные клетки [47].

Основной механизм остеогенеза связан с цитокинами, а также с активацией системы RANKL/RANK/OPG. Цикл весь занимает 150-200 дней и потенцируется сигналами RANKL и OPG. RANKL связывается с рецепторами RANK остео-

кластов и стимулирует их активность. OPG блокирует RANK рецепторы и ингибирует функцию остеокластов [47]. Основная функция остеобластов является синтез костной ткани за счет образования проколлагена [47]. Данная система локализуется на гемопоэтических клетках, контролирующая метаболизм кальция и остеокластогенез и активацию остеокластов.

RANK – белок, продуцируемый остеобластами, В-лимфоцитами, активированными Т-лимфоцитами и стимулирует резорбцию остеокластов. Остеобласты и Т-лимфоциты стимулируют соединение RANKL и RANK через ген, который расположен на 8 хромосоме [46,47]. Он блокирует дифференцировку остеокластов и предотвращает остеопороз.

Вероятно, что причиной снижения МПК у пациентов с ХЛЛ является мутация генов, ответственных за костеобразование и разрушение. Мутация генов ведет к нарушению передачи сигнала между процессами образования и резорбции костной ткани [47].

Заключение

Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями, получающие ПХТ, включающую ГКС, находятся в группе высокого риска развития остеопении /остеопороза. Снижение МПК у данной категории пациентов носит многофакторный характер и требует дальнейшего изучения механизмов нарушения микроархитектоники костной ткани. Высокая частота встречаемости снижения плотности костной ткани с учетом благоприятного прогноза для жизни указывает на необходимость разработки схем профилактики развития остеопении/остеопороза у данной категории пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. Поддубной И.В., Савченко В.Г. М.: Буки Веди, 2016. 324 с.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб.: Диалект, 2004. 448 с.
3. Войтко М.С., Поспелова Т.И., Климентов В.В., Мезит Е.В. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных лимфомой Ходжкина (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. 2018. Т.38, № 4. С. 65-72.
4. Игнатъева Е.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Рукавицын О.А. Коморбидность у больных лимфопролиферативными заболеваниями // Клиническая медицина. 2020. Т.98, № 7. С. 508–514.
5. Сковцова Ю.В., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В. и др. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование // Педиатрическая фармакология. 2017. Т.14, № 6. С. 459–468.
6. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В. и др. Влияние противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии на состояние щитовидной железы у больных лимфомой Ходжкина в отдаленные сроки наблюдения // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014. Т.7, № 4. С. 532–538
7. Kanis J.A., World Health Organization. Centre for Metabolic Bone Diseases. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level: WHO Scientific Group Technical Report. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), Who Collaborating Centre, 2007.
8. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., et al. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women // Osteoporos Int. 2013. V.24, No. 1. P. 23-57.
9. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: Бином. Лаборатория Знаний, 2003.
10. Лесняк О.М., Ершова О.Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. 2011. Т.14, № 2. С. 3-6.
11. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012.
12. Kirvaldiz N., Kilasonia L., Dolidiz N., Lagvilava L. Does Osteoporosis Affect Young Men? // Остеопороз и остеопатии. 2016. Т.19, № 2. С. 70-71.
13. Hans D., Barthe N., Boutroy S., et al. Correlations between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: an Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae // J. Clin Densitom. 2011. V.14, No. 3. P. 302–312.
14. Krug R., Carballido-Gamio J., Banerjee S., et al. In Vivo Ultra-Highfield Magnetic Resonance Imaging of Trabecular Bone Microarchitecture // J. Magn. Reson. Imaging. 2008. V.27. No. 4. P. 854–859.
15. Sawada K., Morishige K.-I., Ohmichi M., et al. Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) is Useful for Monitoring Bone Mineral Density of the Patients Who Receive Hormone Replacement Therapy // J. Maturitas. 2007. V.56, No. 4. P. 343–349.
16. Kulak C.A., Dempster D.W. Bone Histomorphometry: a Concise Review for Endocrinologists and Clinicians // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2010. V.54, No. 2. P. 87–98.
17. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Унифицированные опросники в диагностике остеопороза. Боль. Суставы. Позвоночник. 2011. № 3.
18. Siminoski K., Jiang G., Adachi J.D., et al. Accuracy of Height Loss During Prospective Monitoring for Detection of Incident Vertebral Fractures // Osteoporos. Int. 2005. V.16, No. 4. P. 403-410.
19. Mazziotti G., Formenti A.M., Adler R.A., et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathophysiological Role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D Axes, Treatment Options and Guidelines // Endocrine. 2016. V.54, No. 3. P. 603–611.
20. Matheson E.C., Thomas H., Case M., et al. Glucocorticoids and Selumetinib are Highly Synergistic in RAS Pathway-mutated Child-

- hood Acute Lymphoblastic Leukemia Through Upregulation of BIM // *Haematologica*. 2019. V.104, No. 9. P. 1804–1811.
21. Golds G., Houdek D., Arneson T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: the Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health // *Int. J. Endocrinol.* 2017. No. 1. P. 1-15.
 22. Головач И.Ю. Проблема остеопороза и остеопоротических переломов при длительном применении ингибиторов протонной помпы // *Травма*. 2016. № 5.
 23. Boutroy S., Bouxsein M.L., Munoz F., Delmas P.D. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V.90, No. 12. P. 8–15.
 24. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma Bone Disease: Pathophysiology and Management // *Ann. Oncol.* 2005. V.16, No. 8. P. 1223–1254.
 25. Зацепин С.Т., Родионова С.С., Божеков Н.В., Лесняк А.Т. Дифференциальная диагностика системного остеопороза и миеломной болезни // *Ортопедия*. 1987. № 11. С. 46–49.
 26. Макаренко Н.П. Проблема остеопороза и возможности применения миокальцика в онкологии // *Современная онкология*. 2000. Т.2, № 2. С. 59–60.
 27. Свистунов А.А., Рута А.В., Шевченко О.В. Особенности костного метаболизма у больных множественной миеломой // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010. № 1. С. 48–52.
 28. Benvenuti S., Brandi M. Corticosteroid-Induced Osteoporosis: Pathogenesis and Revention // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000. No. 18. P. 64–69.
 29. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma Bone Disease: Pathophysiology and Management // *Ann. Oncol.* 2005. V.16, No. 8. P. 1223–1254.
 30. Musto P., Petrucci M.T., Bringhen S.A., et al. Multicenter, Randomized Clinical Trial Comparing Zoledronic Acid Versus Observation in Patients with Asymptomatic Myeloma // *Cancer*. 2008. V.113, No. 7. P. 1588–1595.
 31. Честнова Т.В., Макачев А.И., Короткова А.С., Назарова Е.Д. Миеломная болезнь: трудности при проведении диагностического поиска // *Евразийский Союз Ученых*. 2019. Т.8, № 65. С. 41–46.
 32. Свистунов А.А., Рута А.В., Шевченко О.В. Особенности костного метаболизма у больных множественной миеломой // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010. № 1. С. 48–52.
 33. Гельцер Б.И., Жилкова Н.Н., Ануфриева Н.Д., Кочеткова Е.А. Поражение костей при множественной миеломе // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011. Т.3, № 45. С. 11–16.
 34. Krug R., Carballido-Gamio J., Banerjee S., et al. In Vivo Ultra-Highfield Magnetic Resonance Imaging of Trabecular Bone Microarchitecture // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2008. V.24, No. 4. P. 4–9.
 35. Ручкин В.Н., Ганцев К.Ш. Лечение костных метастазов у онкологических больных // *Креативная хирургия и онкология*. 2010. № 2. С. 78–83.
 36. Матлан В.Л. Миеломная болезнь // *Лікування*. 2006. № 1. С. 3–10.
 37. Шафоростова И.И., Ремизов А.Н., Терещенко Г.В., Мякова Н.В. Мультифокальное поражение костей у пациента с острым лимфобластным лейкозом // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015. Т.14, № 1. С. 62–63.
 38. Cohan N., Sarikhani S., Moslemi S., Karimi M. Initial Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia with Osteoporosis and Multiple Spontaneous Bone Fractures // *Iranian Red. Crescent. Med. J.* 2011. No. 13. P. 52–54.
 39. Makitie O., Heikkinen R., Toiviainen-Salo S., Henriksson M., Puukio-Viertomies L.-R., Jahnukainen K. Long-Term Skeletal Consequences of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Males: a Cohort Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. V.168, No. 2. P. 281–288.
 40. Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю. Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т.65, № 5. С. 87–92.
 41. Seland M., Smeland K. B., Bjoro T., et al. Bone Mineral Density Is Close to Normal for Age in Long-Term Lymphoma Survivors Treated with High-Dose Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation // *ActaOncologica*. 2017. V.56, No. 4. P. 590–598.
 42. Inaba H., Cao X., Han A. Q., et al. Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia // *Cancer*. 2018. V.124, No. 5. P. 1025–1035.
 43. Storck K., Brandstetter M., Keller U., Knopf A. Clinical Presentation and Characteristics of Lymphoma in the Head and Neck Region // *Head Face Med.* 2019. V.15, No. 1.
 44. Shahnazari B., Moghimi J., Foroutan M., et al. Comparison of the Effect of Vitamin D on Osteoporosis and Osteoporotic Patients with Healthy Individuals Referred to the Bone Density Measurement Center // *Biomolecular Concepts*. 2019. V.10, No. 1. P. 44–50.
 45. Costa S., Reagan M. R. Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue // *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2019. No. 10.
 46. Ghassemi A., Banihashem A., Ghaemi N., et al. Evaluation of Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Chemotherapy with/without Radiotherapy // *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell. Res.* 2016. V.10, No. 3. P. 53–160.
 47. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: Учебное пособие. Нижний Новгород: НижГМА, 2013. С. 324–330.
 48. Rosenberg S.A., Diamond H.D., Jaslowitz B., Craver L.F. Lymphosarcoma: a Review of Cases // *Medicine*. 1961. No. 40. P. 31–84.
 49. Vaturi M., Prokocimer M., Sidi Y. Hypercalcemia in chronic Lymphatic Leukemia Patients // *Am. J. Hematol.* 1996. No. 53. P. 245–247.
 50. Ailawadhi S., Baddoura F.K., Haumesser J.C., et al. Hypercalcemia and Osteolytic Bone Lesions in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report // *Clin.Leuk.* 2006. V.1, No.1. P. 57–60.

REFERENCES

1. Rossiyskiye Klinicheskiye Rekomendatsii po Diagnostike i Lecheniyu Limfoproliferativnykh Zabolevaniy = Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. Ed. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Moscow, Buki Vedi Publ., 2016. 324 p. (In Russ.).
2. Bessmeltsev C.C., Abdulkadyrov K.M. Mnozhestvennaya Miyeloma = Multiple Myeloma. St. Petersburg, Dialekt Publ., 2004. 448 p. (In Russ.).
3. Voytko M.S., Pospelova T.I., Klimontov V.V., Mezit Ye.V. Affecting Bone Remodeling in Patients with Hodgkin's Lymphoma (Review). *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38;4:65-72 (In Russ.).
4. Ignatyeva Ye.V., Kryukov Ye.V., Chernetsov V.A., Rukavitsyn O.A. Comorbidity in Patients with Lymphoproliferative Diseases. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2020;98;7:508–514 (In Russ.).
5. Skvortsova Yu.V., Balashov D.N., Skorobogatova Ye.V., et al. Bone Mineral Turnover after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Single Center Cohort Study. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2017;14;6:459–468 (In Russ.).
6. Shakhtarina S.V., Danilenko A.A., Pavlov V.V., et al. Effects of Antitumor Chemotherapy and Radiation Therapy on Thyroid Gland in Hodgkin's Lymphoma Patients During Follow-up Observations. *Klinicheskaya Onkogematologiya. Fundamentalnyye Issledovaniya i Klinicheskaya Praktika = Clinical Oncohematology*. 2014;7;4:532–538 (In Russ.).
7. Kanis J.A., World Health Organization. Centre for Metabolic Bone Diseases. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-Care Level: WHO Scientific Group Technical Report. Sheffi eld (UK), University of Sheffi eld (UK), Who Collaborating Centre, 2007.
8. Kanis J., McCloskey E., Johansson H., et al. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int*. 2013;24;1:23-57.
9. Mikhaylov Ye.Ye., Benevolenskaya L.I. Rukovodstvo po Osteoporozu = Guide to Osteoporosis. Moscow, Binom. Laboratoriya Znaniy Publ., 2003 (In Russ.).
10. Lesnyak O.M., Yershova O.B. Audit Sostoyaniya Problemy Osteoporoz v Stranakh Vostochnoy Evropy i Tsentral'noy Azii 2010. Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases. 2011;14;2:3-6 (In Russ.).
11. Ametov A.S. Izbrannyye Lektsii po Endokrinologii = Selected Lectures on Endocrinology. Moscow Publ., 2012 (In Russ.).
12. Kirvaldize N., Kilasonia L., Dolidze N., Lagvilava L. Does Osteoporosis Affect Young Men? Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases. 2016;19;2:70-71.
13. Hans D., Barthel N., Boutroy S., et al. Correlations between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: an Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. *J. Clin Densitom.* 2011;14;3:302–312.
14. Krug R., Carballido-Gamio J., Banerjee S., et al. In Vivo Ultra-Highfield Magnetic Resonance Imaging of Trabecular Bone Microarchitecture. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2008. V.27. No. 4. P. 854–859.

15. Sawada K., Morishige K.-I., Ohmichi M., et al. Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) is Useful for Monitoring Bone Mineral Density of the Patients Who Receive Hormone Replacement Therapy. *J. Maturitas*. 2007;56;4:343–349.
16. Kulak C.A., Dempster D.W. Bone Histomorphometry: a Concise Review for Endocrinologists and Clinicians. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2010;54;2:87–98.
17. Povoroznyuk V.V., Dzerovich N.I. Unified Questionnaires in the Diagnosis of Osteoporosis. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine*. 2011;3 (In Ukr.).
18. Siminoski K., Jiang G., Adachi J.D., et al. Accuracy of Height Loss During Prospective Monitoring for Detection of Incident Vertebral Fractures. *Osteoporos. Int.* 2005;16;4:403–410.
19. Mazziotti G., Formenti A.M., Adler R.A., et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathophysiological Role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D Axes, Treatment Options and Guidelines. *Endocrine*. 2016;54;3:603–611.
20. Matheson E.C., Thomas H., Case M., et al. Glucocorticoids and Selumetinib are Highly Synergistic in RAS Pathway-mutated Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Through Upregulation of BIM. *Haematologica*. 2019;104;9:1804–1811.
21. Golds G., Houdek D., Arneson T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: the Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int. J. Endocrinol.* 2017;1:1–15.
22. Golovach I.Yu. Osteoporosis and Osteoporotic Fractures Problems Related to Proton Pump Inhibitors Prolonged Use. *Travma = Trauma*. 2016;5 (In Ukr.).
23. Boutroy S., Bouxsein M.L., Munoz F., Delmas P.D. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90;12:8–15.
24. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma Bone Disease: Pathophysiology and Management. *Ann. Oncol.* 2005;16;8:1223–1254.
25. Zatsepin S.T., Rodionova S.S., Bozhekov N.V., Lesnyak A.T. Differential Diagnosis of Systemic Osteoporosis and Myeloma. *Ortopediya*. 1987;11:46–49 (In Russ.).
26. Makarenko N.P. The Problem of Osteoporosis and the Possibility of Using Myocalcic in Oncology. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2000;2;2:59–60 (In Russ.).
27. Svistunov A.A., Ruta A.V., Shevchenko O.V. Peculiarities of Bone Metabolism in Patients with Multiple Myeloma. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;1:48–52 (In Russ.).
28. Benvenuti S., Brandi M. Corticosteroid-Induced Osteoporosis: Pathogenesis and Revention. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000;18:64–69.
29. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma Bone Disease: Pathophysiology and Management. *Ann. Oncol.* 2005;16;8:1223–1254.
30. Musto P., Petrucci M.T., Bringham S.A., et al. Multicenter, Randomized Clinical Trial Comparing Zoledronic Acid Versus Observation in Patients with Asymptomatic Myeloma. *Cancer*. 2008;113;7:1588–1595.
31. Chestnova T.V., Makarchev A.I., Korotkova A.S., Nazarova Ye.D. Multiple myeloma: difficulties in conducting a diagnostic search. *Yevraziyskiy Soyuz Uchenykh = Eurasian Union of Scientists*. 2019;8;65:41–46 (In Russ.).
32. Svistunov A.A., Ruta A.V., Shevchenko O.V. Peculiarities of Bone Metabolism in Patients with Multiple Myeloma. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;1:48–52 (In Russ.).
33. Geltser B.I., Zhilkova N.N., Anufriyeva N.D., Kochetkova Ye.A. Bone Lesions in Case of Multiple Myeloma. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2011;3;45:11–16 (In Russ.).
34. Krug R., Carballido-Gamio J., Banerjee S., et al. In Vivo Ultra-Highfield Magnetic Resonance Imaging of Trabecular Bone Microarchitecture. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2008;24;4:4–9.
35. Ruchkin V.N., Gantsev K.Sh. Treatment of Bone Metastases in Cancer Patients. *Kreativnaya Khirurgiya i Onkologiya = Creative Surgery and Oncology*. 2010;2:78–83 (In Russ.).
36. Matlan V.L. Multiple Myeloma. *Лікування*. 2006;1:3–10 (In Ukr.).
37. Shaforostova I.I., Remizov A.N., Tereshchenko G.V., Myakova N.V. Multifocal Bone Involvement in a Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Voprosy Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Peditrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015;14;1:62–63 (In Russ.).
38. Cohan N., Sarikhani S., Moslemi S., Karimi M. Initial Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia with Osteoporosis and Multiple Spontaneous Bone Fractures. *Iranian Red. Crescent. Med. J.* 2011;13:52–54.
39. Makitie O., Heikkinen R., Toiviainen-Salo S., Henriksson M., Puuko-Viertomies L.-R., Jahnukainen K. Long-Term Skeletal Consequences of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Males: a Cohort Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168;2:281–288.
40. Ulanova A.S., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu. The Lesion of the Osteo-Articular System in the Onset of Acute Leukemia in Childhood. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65;5:87–92 (In Russ.).
41. Seland M., Smeland K. B., Bjoro T., et al. Bone Mineral Density Is Close to Normal for Age in Long-Term Lymphoma Survivors Treated with High-Dose Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation. *ActaOncologica*. 2017;56;4:590–598.
42. Inaba H., Cao X., Han A. Q., et al. Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 2018;124;5:1025–1035.
43. Storck K., Brandstetter M., Keller U., Knopf A. Clinical Presentation and Characteristics of Lymphoma in the Head and Neck Region. *Head Face Med*. 2019;15;1.
44. Shahnazari B., Moghimi J., Foroutan M., et al. Comparison of the Effect of Vitamin D on Osteoporosis and Osteoporotic Patients with Healthy Individuals Referred to the Bone Density Measurement Center. *Biomolecular Concepts*. 2019;10;1:44–50.
45. Costa S., Reagan M. R. Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10.
46. Ghassemi A., Banihashem A., Ghaemi N., et al. Evaluation of Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Chemotherapy with/without Radiotherapy. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell. Res.* 2016;10;3:53–160.
47. Volkova S.A., Borovkov N.N. *Osnovy Klinicheskoy Gematologii = Fundamentals of Clinical Hematology. Textbook. Nizhniy Novgorod, NizhGMA Publ.*, 2013. P. 324–330 (In Russ.).
48. Rosenberg S.A., Diamond H.D., Jaslowitz B., Craver L.F. Lymphosarcoma: a Review of Cases. *Medicine*. 1961;40:31–84.
49. Vaturi M., Prokocimer M., Sidi Y. Hypercalcemia in chronic Lymphatic Leukemia Patients. *Am. J. Hematol.* 1996;53:245–247.
50. Ailawadhi S., Baddoura F.K., Haumesser J.C., et al. Hypercalcemia and Osteolytic Bone Lesions in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. A Case Report. *Clin.Leuk.* 2006;1;1:57–60.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 01.08.2022. Принята к публикации: 28.08.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 01.08.2022. Accepted for publication: 28.08.2022.