

К.М. Бадыкова¹, Ю.С. Китаева^{1,2}, Е.А. Праскурничий^{1,3}, Т.В. Стасюк²**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОВ
С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ**¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²ФГБОУ ВО ное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

³ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

Контактное лицо: Бадыкова Ксения Михайловна: badykova.gem@gmail.com

Резюме

Лимфома Ходжкина – злокачественное новообразование лимфоидной ткани, развивающееся преимущественно в возрасте от 15 до 45 лет. Благодаря успехам в развитии современной онкогематологии на сегодняшний день доля полных ремиссий среди заболевших достигает 90%. Тем не менее, отличные показатели выживаемости также сопряжены с высоким риском развития отдаленных осложнений, одним из которых является снижение минеральной плотности костной ткани вплоть до остеопороза. Внутри кости непрерывно протекают динамические процессы моделирования и ремоделирования, которые зависят от множества внутренних и внешних разнонаправленно действующих факторов. У пациентов с установленным диагнозом лимфомы Ходжкина имеют место как специфические для данной категории пациентов факторы риска: влияние на организм опухолевого процесса и высокотоксичных химиопрепаратов в рамках патогенетического лечения; так и неспецифические, распространенные во всей популяции. Среди неспецифических факторов в настоящем обзоре выделены и рассмотрены пол, соотношение веса и роста, курение и злоупотребление алкоголем, гиподинамия, а также наличие остеопороза и переломов в семейном анамнезе. Развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина как предмет обсуждения пока лишь набирает интерес в кругу исследователей. Дифференциация факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у данной категории пациентов является весьма актуальной проблемой в нынешних реалиях отсутствия официальных клинических рекомендаций по диагностике и профилактике остеопороза у молодых пациентов с лимфомой Ходжкина, а также ввиду малого количества опубликованного материала по данной теме.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, факторы риска

Для цитирования: Бадыкова К.М., Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А., Стасюк Т.В. Факторы риска развития остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина. Обзор данных литературы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 63–72. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-63-72

К.М. Badykova¹, Y.S. Kitaeva^{1,2}, E.A. Praskurnichij^{1,3}, T.V. Stasyuk¹**Risk Factors for Osteoporosis in Patients with Hodgkin's Lymphoma. Literature Review**¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia²Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Urals State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contact person: Badykova Kseniya Mikhaylovna: badykova.gem@gmail.com

Abstract

Hodgkin's lymphoma is a malignant neoplasm of lymphoid tissue that develops mainly between the ages of 15 and 45 years. Thanks to the successes in the development of modern oncohematology, today the proportion of complete remissions among patients reaches 90%. However, excellent survival rates also come with a high risk of long-term complications, one of which is decreased bone mineral density, including osteoporosis. Dynamic processes of modeling and remodeling continuously occur inside the bone, which depend on many internal and external factors acting in different directions. In patients with an established diagnosis of Hodgkin's lymphoma, there are risk factors specific to this category of patients: the effect on the body of the tumor process and highly toxic chemotherapy drugs as part of pathogenetic treatment; and nonspecific, widespread throughout the population. Among the nonspecific factors, this review identified and examined gender, weight-to-height ratio, smoking and alcohol abuse, physical inactivity, as well as the presence of osteoporosis and fractures in the family history. The development of osteoporosis in patients with Hodgkin's lymphoma as a subject of discussion is still only gaining interest among researchers. Differentiation of risk factors for decreased bone mineral density in this category of patients is a very pressing problem in the current reality of the lack of official clinical recommendations for the diagnosis and prevention of osteoporosis in young patients with Hodgkin lymphoma, and also due to the small amount of published material on this topic.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, osteoporosis, bone mineral density, risk factors

For citation: Badykova KM, Kitaeva YS, Praskurnichij EA., Stasyuk TV. Risk Factors for Osteoporosis in Patients with Hodgkin's Lymphoma. Literature Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:63-72. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-63-72

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – неопластический процесс, происходящий из лимфоидной ткани [1], морфологическим субстратом которого являются специфические опухолевые клетки с характерным иммунофенотипом, представляющие собой малигнизированные В-клетки герминального центра лимфатического фолликула, а также их реактивное микроокружение [2]. К опухолевой популяции ЛХ относят клетки Ходжкина, клетки Рид-Березовского-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, ЛР-клетки [3]. Согласно классификации, по морфологическому варианту ЛХ делится на классическую, включающую в себя нодулярный склероз, вариант с лимфоидным истощением и богатый лимфоцитами, а также смешанно-клеточный вариант, и неклассическую ЛХ – нодулярную с лимфоидным преобладанием [4].

Заболеваемость ЛХ в России на 2021 г. составила 1,83 на 100 тыс. населения в год, а смертность – 0,28 (впервые заболевание было выявлено у 2793 человек, умерло 652 человека). ЛХ развивается у людей любого возраста, однако чаще всего дебют заболевания приходится на возрастной коридор от 15 до 45 лет [5]. Пик заболеваемости при этом находится в интервале 20–35 лет. У мужчин ЛХ диагностируется немного чаще, чем у женщин, однако при этом среди молодых пациентов преобладает женский пол, а в более старшей возрастной группе – мужской [1].

Онкогематология на сегодняшний день является одной из наиболее развивающихся отраслей клинической медицины, и за последние годы разработано огромное количество стратегий патогенетического лечения болезней крови, в особенности ЛХ. Сегодня, на фоне применения современных режимов полихимиотерапии (ПХТ) при дополнении стандартных курсов аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) может быть полностью излечено более 90% пациентов с ранними стадиями ЛХ [6]. При распространенном опухолевом процессе показатели выживаемости достоверно снижаются, но тем не менее остаются на относительно высокой отметке в 50-60 % [7].

Однако у 15-30% пациентов с ЛХ в первые 10 лет после окончания лечения развивается рецидив или прогрессирование. Значительная часть таких пациентов, к сожалению, погибает от осложнений заболевания или последствий цитостатической терапии. К отдаленным последствиям патогенетической терапии ЛХ могут относиться легочные, кардиоваскулярные осложнения, вторые опухоли, нарушение работы эндокринной системы, нарушение репродуктивной функции [8], обусловленные токсическим действием химиопрепаратов, а также поражения опорно-двигательного аппарата, детерминируемые различными факторами, влияющими на минеральный обмен костной ткани.

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [9]. Развитие данного заболевания зависит от большого количества тесно взаимодействующих друг с другом факторов, таких как генетическая детерминация, возраст, образ жизни, физическая активность, эндокринологический статус и наличие сопутствующих заболеваний [9].

ЛХ, являясь злокачественным новообразованием лимфатической системы, оказывает системное воздействие на организм человека, вызывая дисбаланс со стороны различных обменных процессов, в том числе протекающих в ткани кости. Костная ткань непрерывно претерпевает динамические изменения, обусловленные двумя противоположными процессами: костеобразованием и остеорезорбцией, от баланса которых и зависит прочность кости [10]. Прочность отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности и качества кости. Качество зависит от микроархитектоники кости, обмена веществ, накопления повреждений и степени минерализации костной ткани [11].

Как уже было сказано ранее, костная ткань подвергается постоянным перестройкам. Характеризуются они двумя механизмами: моделированием и ремоделированием [12, 13]. Моделирование определяет микроструктуру кости во время её роста или восстановления после повреждения [13, 14] и сводится к пространственной координации процессов резорбции и остеогенеза, протекающих одновременно в разных участках ткани [13, 15]. Ремоделирование заключается в резорбции локальных участков и заполнении образовавшихся дефектов новообразованной костной тканью [16].

Все происходящие внутри костной ткани трансформации зависят от состояния фосфорно-кальциевого обмена, уровней паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и прочих обменных механизмов, нарушение в работе которых может быть вызвано опухолевой прогрессией и эффектами проводимой патогенетической терапии. Влияние на состояние метаболизма костной ткани реализуется через основные регуляторные системы клеточной пролиферации и дифференцировки, влияющих на остеобластогенез (канонический wnt-сигнальный путь) и остеокластогенез (RANKL/RANK/OPG) [9]. Изменение экспрессии молекул-регуляторов этих механизмов вследствие негативного влияния определенных факторов приводит к снижению прочности кости в результате снижения костной массы, нарушению внутренней микроархитектоники и, как следствие, переломам при минимальной травме [10].

К сожалению, в настоящий момент существует крайне небольшое количество научной литературы и исследовательских работ, описывающих процессы костного ремоделирования, а также изменения со стороны минеральной плотности костной ткани (МПК) и ее микроархитектоники у пациентов, страдающих лимфопролиферативными заболеваниями. Именно поэтому развитие у пациентов с ЛХ после проводимой патогенетической терапии осложнений со стороны костно-суставной системы, а именно снижения МПК вплоть до остеопороза и возникновения низкоэнергетических переломов на сегодняшний день является актуальной проблемой.

Остеопороз может носить первичный характер или, как было отмечено ранее, являться следствием различных заболеваний и приема лекарственных средств, иными словами, иметь определенные предикторы [17]. Существует огромное количество общих и специфических факторов риска, способствующих развитию остеопороза у различных категорий пациентов. В данном обзоре будут рассмотрены как общие факторы, имеющие место в общей популяции: пол, индекс массы тела (ИМТ), влияние хронических интоксикаций, гиподинамия, наличие остеопороза в семейном анамнезе; а также специфические причины снижения МПК, имеющие место именно у пациентов, больных ЛХ: непосредственное влияние опухолевого процесса и отдаленные эффекты проводимой патогенетической терапии.

Гендерный фактор

Одним из факторов, оказывающих влияние на состояние костной ткани, является пол. Известно, что женщины страдают остеопорозом в 6 раз чаще мужчин [18]. В подавляющем большинстве случаев остеопороз у женщин развивается в постменопаузальном периоде, когда происходит снижение уровня эстрогенов [19].

Эстрогены играют важную роль в обменных процессах кости и предотвращают потерю костной массы. На всех основных типах костных клеток (остеокласты, остеобласты и остециты) обнаружены рецепторы к эстрогенам. Эстрогены тормозят резорбцию костной ткани путем подавления активности остеокластов. Известно, что недостаток эстрогенов активирует новые костные ремоделирующие единицы, что приводит к ускоренной потере костной массы независимо от причин гипофункции яичников [20]. Так же существует гипотеза, согласно которой дефицит эстрогенов ведет к уменьшению продукции кальцитонина, основной физиологической функцией которого является подавление костной резорбции [20], что вызывает ее усиление.

Другой не прямой механизм развития остеопении на фоне дефицита эстрогенов связывают со снижением гидроксилирования витамина D₃ в почках [20] и, следовательно, уменьшением абсорбции кальция в кишечнике. Имеются и данные о том, что эстрогены снижают чувствительность и количество рецепторов костных клеток к паратиреоидному гормону [20], замедляя резорбцию костной ткани, и ингибируют коллагеназную активность макрофагов [20].

Тем не менее, несмотря на более низкую частоту встречаемости, остеопороз также распространен среди мужской части населения. При этом вторичный остеопороз встречается у мужчин в 4 раза чаще, чем у женщин [18]. Одной из основных причин развития остеопороза у мужчин является гормональный дисбаланс [21].

Ведущую роль в патогенезе развития остеопороза у мужчин играет снижение уровня андрогенов [22, 23]. Уровень тестостерона у мужчин с возрастом снижается, но происходит это медленнее, чем снижение эстрогена у женщин [18]. 80% мужских эстрогенов, влияющих на костный метаболизм, образуется из тестостерона вне костной ткани в результате ароматизации в периферических органах и тканях [24]. Таким образом несмотря на то, что наиболее выраженным остеомоделирующим эффектом у мужчин, как и у женщин, обладают эстрогены, у первых они образуются непосредственно из тестостерона, а следовательно, для нормального функционирования обменных процессов в костной ткани у мужчин более важен уровень эндогенного тестостерона [25].

С другой стороны, с возрастом независимо от пола увеличивается уровень глобулинов, связывающих половые гормоны и снижающих количество свободного тестостерона [26]. Более того, низкие уровни половых гормонов приводят к атрофии мышц и уменьшению общей мышечной массы [27], что является дополнительным фактором риска развития остеопороза.

Таким образом, эндокринный статус пациента, напрямую зависящий от пола, имеет разностороннее направленное воздействие на минеральный обмен, что, несомненно, влияет на состояние костной ткани, ускоряя процессы ремоделирования кости и провоцируя развитие остеопороза.

Индекс массы тела

Жировая ткань в организме имеет множество важных функций – механическая защита, термоизоляция, накопление энергии и эндокринная регуляция [28]. Достоверно известно, что дефицит или избыток массы тела оказывает влияние на костный метаболизм [28, 29]. Оценить, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной позволяет индекс массы тела – параметр, отражающий степень соответствия массы человека его росту [30].

Традиционно считается, что именно дефицит массы тела оказывает негативное влияние на состояние костной ткани, что подтверждено многими литературными данными [9, 31]. При этом существует большое количество свидетельств того, что жировая ткань может оказывать благоприятное воздействие на состояние костной ткани. Когда жировая ткань присутствует в достаточных количествах, она положительно влияет на кортикальную часть кости, укрепляя ее за счет механической нагрузки на скелет [32]. Однако ввиду результатов последних проведенных исследований роль жировой ткани в регуляции костного метаболизма весьма неоднозначна.

В 2017 году группа исследователей (Bing-Yan Xiang et al.) в своей работе искала взаимосвязь между

ИМТ и риском возникновения переломов. По исследованиям авторы пришли к выводу, что низкий ИМТ не связан с риском переломов, что расходится с результатами целого ряда других исследований на данную тему и требует дальнейшего изучения [33].

Как секретирующий орган, жировая ткань выполняет ряд эндокринных, паракринных и аутокринных функций, а именно продуцирует множество биологически-активных факторов из адипоцитов (эстроген, лептин, адипонектин, ангиотензиноген, простагландины, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), резистин, инсулиноподобный фактор роста-1, ингибитор активатора плазминогена I и другие) [34], а также стимулирует секрецию костно-активных и анаболических гормонов Р-клеток поджелудочной железы (инсулина, амилина и пре-птина) [35], которые могут увеличивать или уменьшать костную массу. К сожалению, клинические эффекты адипокинов на сегодняшний день изучены недостаточно, а данные о влиянии адипокинов на состояние костной ткани весьма противоречивы.

Последние исследования предполагают, что чрезмерное количество жировой ткани не может защитить человека от остеопороза [32]. К примеру, известно, что женщины с ожирением имеют более низкие биохимические маркеры формирования кости (пропептид коллагена I типа), что подразумевает подавление излишней жировой тканью образования новых коллагеновых структур [36].

Стоит помнить, что адипоциты в большом количестве содержатся также и в костном мозге. Они могут подавлять остеобластогенез и активировать остеорезорбцию, так как костномозговые адипоциты, как и любые другие, выделяют провоспалительные цитокины, способные стимулировать остеокласты [37]. Известно, что жировая инфильтрация в костном мозге не способствует сохранению МПК и нормальному ремоделированию костной ткани. Накопление адипоцитов в костном мозге может быть связано с высоким риском низко-энергетических переломов [38].

Таким образом, согласно современным представлениям, роль низкой массы тела у мужчин и женщин в процессах разряжения МПК и увеличении риска остеопоротических переломов не столь колоссальна. При этом, напротив, отношение массы тела к риску переломов у взрослых с ожирением до сих пор не определено [34], но знания о том, что избыток липидной ткани приводит к снижению МПК, продолжают накапливаться.

Курение

В последние десятилетия проведено множество исследований о влиянии курения на состояние костной ткани и возникновение переломов в широкой популяции людей [38].

Во многих исследованиях при участии женщин разных возрастных групп доказано, что курение способствует снижению МПК в постменопаузальном периоде, тогда как в пременопаузальном различия незначительны [38]. В то же время курение в молодом возрасте у женщин ведет к быстрой по-

тере костной массы в период менопаузы [38]. При этом у лиц мужского пола курение способствует снижению МПК независимо от возраста [38].

В одной из последних исследовательских работ в качестве маркера остеорезорбции изучался дезоксипиридинолин утренней мочи и остеокальцин – как маркер костеобразования. В группе курильщиков достоверно чаще наблюдалось сочетание низких значений как остеокальцина, так и дезоксипиридинолина. Таким образом, было выявлено угнетающее влияние курения на оба механизма ремоделирования [39].

Механизмы влияния курения табака на снижение костной массы на сегодняшний день полностью не изучены [38]. Как было отмечено ранее, в поддержании костной массы важную роль играют эстрогены. Курение же оказывает антиэстрогенное действие: оно изменяет метаболизм эстрадиола в печени таким образом, что большинство эстрогенов превращается в неактивное вещество 2-гидрокси-эстрон [40]. Изменение печеночного метаболизма эстрогенов может происходить за счет активации системы цитохрома Р450 под воздействием нескольких компонентов дыма, включая никотин [41]. Таким образом, у курящих женщин менопауза наступает чаще, а эстрогенов вырабатывается меньше, чем у некурящих.

Также проводились исследования, изучающие зависимость между курением, минеральной плотностью бедренной кости и риском переломов костей скелета. Полученные данные свидетельствовали о том, что риск развития остеопороза увеличивается как у курящих женщин, так и у курящих мужчин; при этом у женщин риск остеопороза значительно превышал таковой у мужчин [38].

Таким образом, на основании многих полученных данных не вызывает сомнений тот факт, что хроническая интоксикация никотином оказывает значимое влияние на костный метаболизм, способствуя активации процессов костного ремоделирования и снижения МПК с развитием остеопороза.

Алкоголь

Еще один фактор привычной интоксикации, влияющий на состояние костной ткани, – злоупотребление алкоголем. Хроническая интоксикация этанолом вызывает прогрессирующее нарушение формирования органической матрицы кости и ее минерализации [42]. При этом существует несколько гипотетических вариантов патогенеза алкогользависимого остеопороза. Некоторые авторы приписывают решающую роль прямому токсическому действию этанола на клетки остеобластического ряда [43]. Другие исследователи считают алкогользависимый остеопороз следствием эндокринных, сосудистых, алиментарных и иных нарушений, имеющих неспецифическую природу и возникающих в результате отравления организма этанолом [44].

Роль токсического влияния этанола на остеобласты кроется в увеличении вязкости цитоплазмы, нарушении архитектоники цитоплазматической мембраны, дезорганизации полирибосомальных комплексов и критическом снижении коллагеносинтетической функции [45]. Также у пациентов с алкогольной зависимостью

продуцируются обладающие цитотоксическим эффектом антитела к модифицированному ацетальдегидом коллагену I типа и отмечается повышенная концентрация интерлейкина-6, стимулирующего ранние этапы гемопоэза и остеокластогенеза [42].

Таким образом, существует ряд механизмов, оказывающих пагубное влияние на костную микроархитектонику кости при усиленном потреблении вредных веществ. Тем не менее, согласно некоторым данным, привычные интоксикации не влияют на величину МПК, однако, выявлена взаимосвязь с увеличением частоты переломов, в частности, тел позвонков [45], что подчеркивает роль пагубных привычек среди факторов высокого риска развития остеопороза.

Гиподинамия

Немаловажным фактором снижения МПК является гиподинамия и длительная иммобилизация. Это хорошо известные причины быстрой и значительной потери минералов из костной ткани. Скорость деминерализации при иммобилизации в 5-20 раз больше, чем вследствие любых других [46].

При механической нагрузке происходит активация синтеза костной массы в точках воздействия на костные мышечные волокна [46]. При гиподинамии потеря костной массы преимущественно обусловлена локальным торможением остеобластического гистогенеза на ранних стадиях трансформации клеток-предшественников в преостеобласты вследствие дефицита механической стимуляции, а также повышением остеорезорбции, относительным или абсолютным [46, 47].

Дефицит двигательной активности также оказывает влияние на эндокринологический статус. В условиях длительной гипокинезии может происходить изменение активности кальцитропных гормонов (паратгормона и кальцитонина) [48]. В одном из исследований, посвященном изучению эффективности определенного препарата-регулятора кальциевого обмена, в контрольной группе на четвертом месяце гиподинамии в сыворотке крови увеличилась концентрация паратгормона и отмечалась выраженная тенденция к снижению концентрации кальцитонина. Такие изменения способны провоцировать экскрецию кальция из лабильного депо кости поверхностными остеоцитами, а также активировать процессы костной резорбции [49]. Таким образом, помимо недостатка механической стимуляции, одним из механизмов снижения МПК при гиподинамии также является отрицательный кальциевый баланс.

Генетическая предрасположенность

Как было отмечено ранее, остеопороз является мультифакторным заболеванием и одним из этиологических аспектов его развития является генетическая предрасположенность.

Результаты ряда исследований показывают, что около 80% изменчивости МПК в популяции определяется генетическими факторами [50], а такие предикторы остеопоротических переломов, как геометрия кости и костный обмен, генетически детерминированы [51].

Наиболее полно изучено влияние генетических факторов на формирование пика костной массы. Так, в исследованиях, использующих близнецовый метод показано, что монозиготные близнецы имеют меньше различий в пиковой костной массе, чем дизиготные [52]. Вместе с тем установлено, что люди с наличием остеопороза в семейном анамнезе имели относительно низкие показатели МПК [53]. В пользу генетической природы заболевания также свидетельствуют половые и расовые различия в частоте и проявлениях остеопороза [54], семейная предрасположенность к привычным переломам и высокая конкордантность заболевания у монозиготных близнецов [556].

Таким образом, влияние генетических факторов на МПК и развитие остеопороза чрезвычайно велико. Влияние генетического фактора на состояние костной ткани сегодня находится на пике интереса крупных научных исследований: открыто несколько генов, потенциально определяющих склонность к остеопорозу [56].

Опухолевый процесс

Выше были описаны некоторые неспецифические факторы риска снижения МПК, которые зачастую также имеют место у пациентов с ЛХ. Однако не стоит забывать и о непосредственном влиянии опухолевого процесса на состояние костной микроархитектоники.

Опухолевые клетки обладают высокой активностью и продуцируют большое количество биологически-активных веществ, в том числе цитокинов. Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции иммунологических реакций в организме. Для цитокинов характерна способность проявлять множество биологических эффектов по отношению к различным клеткам-мишеням [57]. Развитие дисбаланса в системе цитокинов с неопределенной реализацией их биологических функций является основополагающей характеристикой развития злокачественных новообразований [58] и может отражаться на метаболизме костной ткани, как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях [59].

К сожалению, в литературе существует не так много работ, посвященных оценке цитокинового профиля при развитии гемобластозов. Согласно современным исследованиям, наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются цитокины: IL-1 β , IL-2, IL-4 и IL-6, а также TNF- α и интерферон- γ (IFN- γ) [58].

Известно, что IL-1 (α и β) оказывает мощный стимулирующий эффект на резорбтивные процессы, что объясняется как прямым действием на остеокласты, так и опосредованной стимуляцией продукции цитокин-лиганда RANKL, направляющего терминальную дифференцировку остеокластов и стимулирующего резорбтивную активность зрелых остеокластов [60].

TNF- α обладает прямым и опосредованным стимулирующим действием на остеокластогенез, по-

вышая восприимчивость остеокластов различным проостеокластогенным факторам, а также выступая в качестве промотора и аддитивного кофактора резорбтивного компонента костного метаболизма [61]. TNF- α также ингибирует дифференцировку остеобластов и формирование костной ткани [61].

IL-6 оказывает воздействие на пролиферацию и дифференцировку различных клеток, и регулирует дифференцировку преостеокластов в зрелые остеокласты [62].

IL-4 индуцирует хемотаксис остеобластов и напрямую стимулирует пролиферацию предшественников остеобластов, однако в то же время подавляет их дифференцировку [63].

IFN- γ снижает интенсивность остеокластогенеза, способствуя апоптозу остеокластов и стимулируя выработку остеобластами оксида азота-II, а также ингибирует TNF- α -индуцированный синтез остеокластов [64, 65].

Патогенетическая терапия

В качестве патогенетической терапии ЛХ применяются различные режимы химиотерапии, включающие высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) и широкий спектр цитостатических препаратов.

Глюкокортикостероиды. В большую часть схем патогенетической терапии ЛХ входят системные ГКС. Ни для кого не секрет, что одним из наиболее тяжелых осложнений подобной терапии является глюкокортикостероидиндуцированный остеопороз.

Стероидные гормоны имеют прямое отрицательное влияние на остеобластогенез и усиливает апоптоз остеобластов, а также ингибируют синтез остеобластами коллагена I типа — главного компонента костного матрикса. ГКС воздействуют на синтез и активность многих локальных факторов, влияющих на остеобласты, в том числе цитокинов, (интерлейкинов и факторов роста), влияние которых на процессы костеобразования и остеорезорбции освещены разобрали выше.

ГКС увеличивают активность информационной РНК RANK-L, повышают экспрессию колониестимулирующего фактора макрофагов (в присутствии которого RANK-L связывается с RANK, что приводит как к остеокластогенезу и подавлению нормального апоптоза остеокластов), а также ингибируют продукцию остеобластами OPG [66], который является растворимым рецептором-ловушкой, связывающей и нейтрализующей RANK-L, ингибируя остеокластогенез [67].

Опосредовано ГКС влияют на костную ткань путем подавления синтеза половых гормонов, а также уменьшая абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивая его выведение почками [68].

Полихимиотерапия. К сожалению, к настоящему времени полного понимания механизма влияния химиотерапии на состояние костной ткани нет. Предполагается, что цитостатические препараты нарушают метаболизм костной ткани в результате уменьшения количества остеобластов [68]. Повреждающее действие цитостатических препаратов на костный мозг оказывает негативное влияние на

клетки, участвующие в трансформации костной ткани, что в свою очередь вызывает нарушение процессов ее ремоделирования [69].

Основной механизм снижения МПК связан преимущественно с гонадотоксическим действием химиотерапевтических препаратов, заключающимся в угнетении продукции половых гормонов. Химиотерапия может вызывать временное или постоянное бесплодие или раннюю менопаузу [70-72]. Потеря костной массы, связанная с вызванной химиотерапией менопаузой, в несколько раз выше, чем при естественной менопаузе у женщин в постменопаузе [73]. При действии на яичники и яички эти эффекты дозозависимы, при этом наиболее выраженное влияние оказывает прокарбазин.

Между тем, еще до начала лечения до 28 % мужчин, больных ЛХ, имеют нарушенный сперматогенез [74]. У мужчин стандартная схема первой линии — ABVD — малогонадотоксична: активность сперматозоидов восстанавливается практически у всех пациентов [75]. Химиотерапия по схемам COPP, MOPP вызывает бесплодие с более высокой частотой — 77-100 %. У женщин схемы MOPP, COPP примерно в 77 % случаев вызывают олиго- или аменорею с низкой (0—20 %) частотой восстановления в будущем. Однако у женщин, так же, как и у мужчин, 6 циклов по схеме ABVD не имеют значительной гонадотоксичности [76, 77].

Один из механизмов развития остеопоротических изменений на фоне химиотерапии связан с миелосупрессией, которая, по данным исследователей, приводила к потере костной массы у мышей из-за повышенной резорбции кости, обусловленной повышением уровня воспалительных цитокинов [78].

Тем не менее, непосредственный патогенез влияния цитостатиков на состояние костной системы весьма разнообразен, но до конца не изучен, что оставляет широкие возможности для будущих исследований.

Заключение

На сегодняшний день проблема развития остеопороза у пациентов с ЛХ является очень актуальной и мало изученной. Существует большое количество неспецифических факторов риска снижения МПК, такие как пол, образ жизни, привычные интоксикации. Однако, у пациентов с ЛХ существует так же и ряд специфических факторов, многократно увеличивающие риски возникновения остеопороза у данной категории пациентов. Это такие факторы, как применение в качестве патогенетической терапии высокотоксичных цитостатических препаратов, обладающих разнонаправленным воздействием на весь организм, использование ГКС в стандартных схемах ПХТ, и, конечно же, сам опухолевый процесс, оказывающий непосредственное влияние на равновесие процессов костного ремоделирования. В совокупности все эти факторы формируют высокий риск развития остеопороза у когорты пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, и при отсутствии официальных рекомендаций по диагностике и профилактике определяют значительную актуальность данной проблемы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: ООО Ре Медиа, 2021. 96 с.
2. Ковригина А.М. Лимфома Ходжкина: вопросы этиологии и патогенеза (литературный обзор) // Российский биотерапевтический журнал. 2005. №4. С.10-18.
3. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.С., Михайлова Н.Б., Мякова Н.В., Румянцев А.Г. и др. Лимфома Ходжкина // Современная онкология. 2018. Т.22. №2. С.6-33.
4. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017. 423 p.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2022. 252 с.
6. Engert A., Plutschow A., Eich H. Lohri A., Dorken B., Borchmann P., et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma // The New England Journal of Medicine. 2010. V.363. No.7. P. 640-652.
7. Glossman J.P., Josting A., Diehl V. New Treatments for Hodgkin's Disease // Current Treatment Options in Oncology. 2002. V.3. No.4. P. 283-90.
8. Даниленко А.А. Отдаленные последствия лучевой и химиолучевой терапии первичных больных лимфомой Ходжкина: Дис... докт. мед. наук. Обнинск, 2017.
9. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатия. 2021. Т.24. №2. С. 4-47.
10. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis // Endocrine Practice. 2016. V.22. No.4. P.1-42.
11. Мирина Е.Ю. Остеопороз. Принципы диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. 2012. №13. С. 638.
12. Камиллов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Еникеев Д.А. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и её регуляция // Фундаментальные исследования. 2014. Т.7. №4. С. 836-842.
13. Пикалюк В.С., Мостовой С.О. Современные представления о биологии и функции костной ткани // Таврический медико-биологический вестник. 2006. Т.9. №3. С.186-194.
14. Щербак И.Г., Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования // Морфология. 2005. Т.127. №2. С.78-82.
15. Harada S., Rodan G.A. Control of Osteoblast Function and Regulation of Bone Mass // Nature. 2003. V.423. No.6937. P. 349-355.
16. Аврунин А.С., Тихилов Р.М. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры // Морфология. 2011. Т.139. №1. С. 86-95.
17. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63. №6. С. 392-426.
18. Свешников А.А. Минеральная плотность костей скелета, масса мышц и проблемы профилактики переломов: Монография. М.: Российская академия естествознания, 2013. 365 с.
19. Кузнецова И.В., Чилова Р.А. Менопаузальный остеопороз в практике врача-гинеколога // Медицинский совет. 2021. №12. С. 320-331.
20. Постникова С.Л. Особенности постменопаузального остеопороза // Лечебное дело. 2004. № 4. С. 41-45.
21. Ершова О.Б., Синицына О.С., Белова К.Ю., Ганерт О.А., Романова М.А., Назарова А.В. Влияние гормонального статуса на развитие остеопороза и переломов костей у мужчин (обзор литературы) // Медицинский совет. 2013. №3. С. 72-75.
22. Leder B.Z., LeBlanc K.M., Schoenfeld D.A., Eastell R., Finkelstein J.S. Differential Effects of Androgens and Estrogens on Bone Turnover in Normal Men // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003. V.88. No.1. P. 204-210.
23. Mohr B.A., Guay A.T., O'Donnell A.B., McKinlay J.B. Normal, Bound and Nonbound Testosterone Levels in Normally Ageing Men: Results From The Massachusetts Male Ageing Study // Clinical Endocrinology (Oxford). 2005. V.62. No.1. P. 64-73.
24. Litman H.J., Bhasin S., Link C.L., Araujo A.B., McKinlay J.B. Serum Androgen Levels in Black, Hispanic, and White Men // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006. V.91. No.11. P. 4326-34.
25. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Остеопороз у мужчин: состояние проблемы, факторы риска, диагностика, современные подходы к лечению // Травма. 2018. Т.19. №5. С. 5-19.
26. Muller M., den Tonkelaar I., Thijssen J.H., Grob-bee D.E., van der Schouw Y.T. Endogenous Sex Hormones in Men Aged 40-80 Years // The European Journal of Endocrinology. 2003. V.149. No.6. P. 583-589.
27. Meier C., Nguyen T.V., Handelsman D.J., Schindler C., Kushnir M.M., Rockwood A.L., et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Fracture Risk in Older Men. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study // Archives of Internal Medicine. 2008. V.168. No.1. P. 47-54.
28. Крутикова Н.Ю., Ефременкова А.С. Современные представления о влиянии жировой ткани на регуляцию костного метаболизма // Практическая медицина. 2020. Т.18. №6. С.69-72.
29. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johanson H., Johnell O., Delmas P. Body Mass Index as a Predictor of Fracture Risk: a Meta-Analysis // Osteoporosis International. 2005. V.16. No.11. P. 1330-8.
30. Михайлин А.И. К вопросу об оценке риска развития остеопороза // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А.Семашко. 2012. №4. С. 101-103.
31. Asomaning K., Bertone-Johnson E.R., Nasca P.C., Hooven F., Pekow P.S. The Association Between Body Mass Index and Osteoporosis in Patients Referred for a Bone Mineral Density Examination // J. Women's Health. 2006. V.15. No.9. P.1028-34.
32. Шишкова В.Н. Ожирение и остеопороз // Остеопороз и остеопатия. 2011. №1. С. 21-26.
33. Xiang B.Y., Huang W., Zhou G.Q., Hu N., Chen H., Chen C. Body Mass Index and the Risk of Low Bone Mass-Related Fractures in Women Compared with Men: a Prisma-Compliant Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies // Medicine (Baltimore). 2017. V.96. No.12. P. e5290.
34. Reid I.R. Relationships among Body Mass, its Components, and Bone // Bone. 2002. V.31. No.5. P. 547-55.
35. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 456 с.
36. Papakitsou E.F., Margioris A.N., Dretakis K.E. Trovas G., Zoras U., Lyritis G., et al. Body Mass Index (BMI) and Parameters of Bone Formation and Resorption in Postmenopausal Women // Maturitas. 2004. V. 47. No.3. P. 185-93.
37. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Obesity is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue // The Journal of Clinical Investigation. 2003. V.112. No.12. P. 1796-1808.
38. Ганиева И.И., Карабиненко А. А., Еремина С. С., Урванцева О. М., Сторожак Г. И. Влияние курения на костную ткань. Состояние проблемы // Лечебное дело. 2013. №1. С. 4-8.
39. Родионова С.С., Хакимов У.Р. Влияние курения на метаболизм костной ткани при идиопатическом остеопорозе у мужчин // Остеопороз и остеопатия. 2020. №2. С. 135.
40. Michnovicz J.J., Herschcopf R.J., Naganuma H., Bradlow H.L., Fishman J. Increased 2-Hydroxylation of Estradiol as a Possible Mechanism for the Anti-Estrogenic Effect of Cigarette Smoking // The New England Journal of Medicine. 1986. V.315. No.21. P.1305-1309.
41. Conney A.H. Pharmacological Implications of Microsomal Enzyme Induction // Pharmacological Reviews. 1967. V. 19. No.3. P. 317-366.
42. Горячев Д.Н., Мухамеджанова Л.Р. Механизмы развития алкогользависимого остеопороза // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93. №1. С. 120-122.
43. Баженов Ю.И., Баженова А.Ф., Волкова Я.Ю. Влияние этанола на физиологические функции организма // Вестник Ивановского государственного университета. 2002. №3. С. 3-14.
44. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза у мужчин // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. №23. С. 56-59.
45. Родионова С.С., Хакимов У.Р., Морозов А.К., Кривова А.В. Курение и злоупотребление алкоголем как факторы риска низкоэнергетических переломов при первичном остеопорозе у мужчин // Анализ риска здоровью. 2020. № 2. С.126-134.
46. Свешников А.А., Смотрова Л.А., Овчинников Е.Н. Механизмы дегенерализации костной ткани // Гений ортопедии. 2005. №2. С. 95-99.
47. Оганов В.С. Исследования по гравитационной физиологии скелета и проблема остеопороза // Российский физиологический

- журнал. 2003. Т. 89. №3. С.347-345.
48. Орлов О.И. Профилактика нарушений обмена кальция и систем его регуляции при длительной гипокинезии с участием человека // Остеопороз и остеопатии. 2007. №3. С. 21-23.
 49. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Ядров М.Е. Метаболизм кальция и костный гомеостаз // Фарматека. 2016. Т.16. №3. С.16-21.
 50. Harris S.S., Nguyen T.V., Kelly P.J., Eisman J.A., Howard G.M. Genetic and Environmental Correlation between Bone Formation and Bone Mineral Density: a Twin Study // Bone. 1998. V. 22. No.2. P. 141-145.
 51. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Бубнов О.Ю., Васильева Т.Г., Белых О.А. Генетика остеопороза: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2005. Т.42. №4. С.170-174.
 52. Короткова Т.А. Влияние генетических и внешнесредовых факторов на формирование пика костной массы у подростков // Остеопороз и остеопатии. 2004. №3. С.34-37.
 53. Мякоткин В.А. Беневолентская Л.И. Генетика остеопороза // Вестник Российской академии наук. 2008. №6. С.27-29.
 54. McGuigan F. E., Murray L., Gallagher A., Davey-Smith G., Neville S.E., Van't Hof R. Genetic and Environmental Determinants of Peak Bone Mass in Young Men and Women // Journal of Bone and Mineral Research. 2002. V.17. No.7. P. 1273-9.
 55. Efsthadiadou Z., Tsatsoulis A., Ioannidis J.P. Association of Collagen Ialpha 1 Sp1 Polymorphism with the Risk of Prevalent Fractures: a Meta-Analysis // Journal of Bone and Mineral Research. 2001. V.16. No.9. P.1586-92.
 56. Баранова И.А. Факторы риска остеопороза // Практическая пульмонология. 2004. №4. С. 18-22.
 57. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины: Монография. СПб.: Фолиант, 2008. 549 с.
 58. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Обголец Ю.Н., Нечунаева И.Н. Клиническое значение некоторых цитокинов и их прогностическая роль у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т.7. №3. С. 63–69.
 59. Чукичев А.В., Долгушин И.И., Злакоманова О.Н., Чепуров Ю.И. Дисбаланс цитокинов и состояние маркеров костного метаболизма в посттравматическом периоде у детей // Детская хирургия. 2007. №6. С. 9-13.
 60. Nakamura I., Jimi E. Regulation of Osteoclast Differentiation and Function by Interleukin-1 // Vitamins and Hormones. 2006. No.74. P. 357-370.
 61. Коршунова Е.Ю., Дмитриева Л.А., Лебедев В.Ф. Цитокиновая регуляция метаболизма костной ткани // Политравма. 2012. №3. С. 82-86.
 62. Manolagas S.C., Jilka R.L. Bone Marrow, Cytokines, and Bone Remodeling. Emerging Insights into The Pathophysiology of Osteoporosis // The New England Journal of Medicine. 1995. V. 332. No.5. P. 305-311.
 63. Ura K., Morimoto I., Watanabe K. Interleukin (IL)-4 and IL-13 Inhibit the Differentiation of Murine Osteoblastic MC3T3-E1 Cells // Endocrine Journal. 2000. V. 47. No.3. P. 293-305.
 64. Kohara H., Kitaura H., Fujimura Y., Yoshimatsu M., Morita Y., Eguchi T., et al. IFN-Gamma Directly Inhibits TNF-Alpha-Induced Osteoclastogenesis In Vitro and in Vivo and Induces Apoptosis Mediated by Fas/Fas Ligand Interactions // Immunology Letters. 2011. V.137. No.1–2. P. 53–61.
 65. Van't Hof R.J., Ralston S.H. Cytokine-induced Nitric Oxide Inhibits Bone Resorption by Inducing Apoptosis of Osteoclast Progenitors and Suppressing Osteoclast Activity // Journal of Bone and Mineral Research. 1997. V. 12. No.11. P.1797–804.
 66. Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L., Lacey D.L., Dunstan C.R., Spelsberg T.C., et al. Stimulation of Osteoprotegerin Ligand and Inhibition of Osteoprotegerin Production by Glucocorticoids in Human Osteoblastic Lineage Cells: Potential Paracrine Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // Endocrinology. 1999. V.140. No.10. P.4382-9.
 67. Баранова И.А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение // Современная ревматология. 2008. №1. С.31-39.
 68. Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W. In Vitro Effects of Combination Chemotherapy on Osteoblasts: Implications for Osteopenia in Childhood Malignancy // Bone. 2002. V.31. No.2. P.319-326.
 69. Войтко М.С., Поспелова Т.И., Климонтов 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.
 70. Behringer K., Breuer K., Remeke T. May M., Nogova L. Klimm B., et al. Secondary Amenorrhea after Hodgkin's Lymphoma is Influenced by Age at Treatment, Stage of Disease, Chemotherapy Regimen, and the Use of Oral Contraceptives During Therapy a Report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group // Journal of Clinical Oncology. 2005. V.23. No.30. P. 7555-64.
 71. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I. Fertility after Treatment for Hodgkin's Disease // Annals of Oncology. 2002. V.13. No1. P.138-1347.
 72. Sklar C. Maintenance of Ovarian Function and Risk of Premature Menopause Related to Cancer Treatment // Journal of the National Cancer Institute. 2005. No.34. P. 25-7.
 73. Shapiro C.L., Manola J., Leboff M. Ovarian Failure after Adjuvant Chemotherapy is Associated with Rapid Bone Loss in Women with Early-Stage Breast Cancer // Journal of Clinical Oncology. 2001. V.19. No.14. P. 3306-11.
 74. Redmann J.R., Bajorunas D.R., Goldstein M.C., Evenson D.P., Gralla R.J., Lacher M.J., et al. Semen Cryopreservation and Artificial Insemination for Hodgkin's Disease // Journal of Clinical Oncology. 1987. No.5. P.233-8.
 75. Viviani S., Santoro A., Ragni G. Bonfante V., Bestetti O., Bonadonna G. Gonadal Toxicity after Combination Chemotherapy for Hodgkin's Disease. Comparative Results of MOPP vs ABVD // European Journal of Cancer. 1985. No.21. P.601-5.
 76. Kreuser E.D. Impact of Chemotherapy and Radiation on Gonadal and Sexual Functions in Patients Treated for Malignant Tumors. 21st ESMO Congress. Vienna, Austria, 1996. P. 79-83.
 77. Chapman M., Perry M.C. Gonadal Toxicity and Teratogenicity. The Chemotherapy Source Book. Baltimore: Williams and Wikins, 1992. P. 710-53.
 78. Quach J.M., Askmyr M., Jovic T., Baker E.K., Walsh N.C. Harrison J.S., et al. Myelosuppressive Therapies Significantly Increase Pro-Inflammatory Cytokines and Directly Cause Bone Loss // Journal of Bone and Mineral Research. 2015. V.30. No.5. P. 886-97.

REFERENCES

1. Demina E.A. Rukovodstvo po Lecheniyu Limfomy Xodzhkina = Hodgkin Lymphoma Treatment Guide. Moscow, Re Media Publ., 2021. 96 p. (In Russ.).
2. Kovrigina A.M. Hodgkin's Lymphoma: Issues of Etiology and Pathogenesis (Literature Review). Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapeutics. 2005;4:10-18 (In Russ.).
3. Demina E.A., Tumyan G.S., Moiseeva T.S., Mikhaylova N.B., Myakova N.V., Romyantsev A.G., et al. Hodgkin's Lymphoma. Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology. 2018;22:2:6-33 (In Russ.).
4. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. International Agency for Research in Cancer (IARC) Publ., 2017. 423 p.
5. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvenny'e Novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (Zabolevaemost' i Smertnost') = Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Incidence and Mortality). Moscow Publ., 2022. 252 p. (In Russ.).
6. Engert A., Plutschow A., Eich H. Lohri A., Dorken B., Borchmann P., et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. The New England Journal of Medicine. 2010;363;7:640-652.
7. Glossman J.P., Josting A., Diehl V. New Treatments for Hodgkin's Disease. Current Treatment Options in Oncology. 2002;3;4:283-90.
8. Danilenko A.A. Otdalennyye Posledstviya Luchevoy i Khimioterapii Pervichnykh Bol'nykh Limfomoy Khodzhkina = Remote Consequences Of Radiation And Chemoradiation Therapy in Primary Patients With Hodgkin's Lymphoma. Doctor's Thesis in Medicine. Obninsk Publ., 2017 (In Russ.).
9. Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M., et al. Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Osteoporosis. Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy. 2021;24;2:4-47 (In Russ.).
10. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurlley D.L., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocrine Practice. 2016;22;4:1-42.

11. Mirina E.Yu. Osteoporosis. Principles of Diagnosis and Treatment. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* = Russian Medical Journal. 2012;13:638 (In Russ.).
12. Kamilov F.X., Farshatova E.R., Enikeev D.A. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Tissue Remodeling and its Regulation. *Fundamental'nye Issledovaniya* = Fundamental Research. 2014;7:4:836-842 (In Russ.).
13. Pikalyuk V.S., Mostovoy S.O. Modern Concepts of Biology and Function of Bone Tissue. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik* = Tauride Medical and Biological Herald. 2006;9:3:186-194 (In Russ.).
14. Scherbak I.G., Avrunin A.S., Tixilov R.M., Abolin A.B. Levels of Organization of the Mineral Matrix of Bone Tissue and Mechanisms that Determine the Parameters of their Formation. *Morfologiya* = Morphology. 2005;127:2:78-82 (In Russ.).
15. Harada S., Rodan G.A. Control of Osteoblast Function and Regulation of Bone Mass. *Nature*. 2003;423:6937:349-355.
16. Avrunin A.S., Tixilov R.M. Osteocytic Remodeling of Bone Tissue: History of the Issue, Morphological Markers. *Morfologiya* = Morphology. 2011;139:1:86-95 (In Russ.).
17. Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., et al. Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Osteoporosis. *Problemy Endokrinologii* = Problems of Endocrinology. 2017;63:6:392-426 (In Russ.).
18. Sveshnikov A.A. Mineral'Naya Plotnost' Kostej Skeleta, Massa Myshts i Problemy' Profilaktiki Perelomov = Bone Mineral Density, Muscle Mass and Fracture Prevention Issues. Monograph. Moscow, The Russian Academy of Natural Sciences Publ., 2013. 365 p. (In Russ.).
19. Kuznetsova I.V., Chilova R.A. Menopausal Osteoporosis in the Practice of a Gynecologist. *Meditsinskiy Sovet* = Medical Advice. 2021;12:320-331 (In Russ.).
20. Postnikova S.L. Features of Postmenopausal Osteoporosis. *Lechebnoe Delo* = Medical Practice. 2004;4:41-45 (In Russ.).
21. Ershova O.B., Sinitsina O.S., Belova K.Yu., Ganert O.A., Romanova M.A., Nazarova A.V. The Influence of Hormonal Status on the Development of Osteoporosis and Bone Fractures in Men (Literature Review). *Meditsinskiy Sovet* = Medical Advice. 2013;3:72-75 (In Russ.).
22. Leder B.Z., LeBlanc K.M., Schoenfeld D.A., Eastell R., Finkelstein J.S. Differential Effects of Androgens and Estrogens on Bone Turnover in Normal Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88;1:204-210.
23. Mohr B.A., Guay A.T., O'Donnell A.B., McKinlay J.B. Normal, Bound and Nonbound Testosterone Levels in Normally Ageing Men: Results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2005;62;1:64-73.
24. Litman H.J., Bhasin S, Link C.L., Araujo A.B., McKinlay J.B. Serum Androgen Levels in Black, Hispanic, and White Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91;11:4326-34.
25. Golovach I.Yu., Egudina E.D. Osteoporosis in Men: State of the Problems, Risk Factors, Diagnostics, Modern Approaches to Individuals. *Travma* = Trauma. 2018;19;5:5-19 (In Russ.).
26. Muller M, den Tonkelaar I., Thijssen J.H., Grob-bee D.E., van der Schouw Y.T. Endogenous Sex Hormones in Men Aged 40-80 Years. *The European Journal of Endocrinology*. 2003;149;6:583-589.
27. Meier C., Nguyen T.V., Handelsman D.J., Schindler C., Kushnir M.M., Rockwood A.L., et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Fracture Risk in Older Men. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168;1:47-54.
28. Krutikova N.Yu., Efremenkova A.S. Modern Concepts of the Influence of Adipose Tissue on the Regulation of Bone Metabolism. *Prakticheskaya Meditsina* = Practical Medicine. 2020;18;6:69-72 (In Russ.).
29. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johanson H., Johnell O., Delmas P. Body Mass Index as a Predictor of Fracture Risk: a Meta-Analysis. *Osteoporosis International*. 2005;16;11:1330-8.
30. Mixaylin A.I. On the Issue of Assessing the Risk of Developing Osteoporosis. *Byulleten Natsionalnogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Obshchestvennogo Zdorov'ya imeni N.A.Semashko* = Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. 2012;4:101-103 (In Russ.).
31. Asomaning K., Bertone-Johnson E.R., Nasca P.C., Hooven F., Pekow P.S. The Association between Body Mass Index and Osteoporosis in Patients Referred for a Bone Mineral Density Examination. 2006;15;9:1028-34.
32. Shishkova V.N. Obesity and Osteoporosis. *Osteoporoz i Osteopatii* = Osteoporosis and Osteopathies. 2011;1:21-6 (In Russ.).
33. Xiang B.Y., Huang W., Zhou G.Q., Hu N., Chen H., Chen C. Body Mass Index and the Risk of Low Bone Mass-Related Fractures in Women Compared with Men: a Prisma-Compliant Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96;12:e5290.
34. Reid I.R. Relationships among Body Mass, its Components, and Bone. *Bone* 2002;31;5:547-55.
35. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Ozhirenie: Etiologiya, Patogenez, Klinicheskie Aspekty = Obesity: Etiology, Pathogenesis, Clinical Aspects. Moscow, MIA Publ., 2006. 456 p. (In Russ.).
36. Papakitsou E.F., Margioris A.N., Dretakis K.E. Trovas G., Zoras U., Lyrakis G., et al. Body Mass Index (BMI) and Parameters of Bone Formation and Resorption in Postmenopausal Women. *Maturitas*. 2004;47;3:185-93.
37. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Obesity is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112;12:1796-1808.
38. Ganieva I.I., Karabinenko A.A., Eremina C.S., Urvanceva O.M., Storozhakov G.I. The Impact of Smoking on Bone Tissue. The State of the Problem. *Lechebnoe Delo* = Medical Practice 2013;1:4-8 (In Russ.).
39. Rodionova S.S., Khakimov U.R. The Effect of Smoking on Bone Metabolism in Idiopathic Osteoporosis in Men. *Osteoporoz i Osteopatii* = Osteoporosis and Osteopathies. 2020;2:135 (In Russ.).
40. Michnovicz J.J., Hershcopf R.J., Naganuma H., Bradlow H.L., Fishman J. Increased 2-Hydroxylation of Estradiol as a Possible Mechanism for the Anti-Estrogenic Effect of Cigarette Smoking. *The New England Journal of Medicine*. 1986;315;21:1305-1309.
41. Conney A.H. Pharmacological Implications of Microsomal Enzyme Induction. *Pharmacological Reviews*. 1967;19;3:317-366.
42. Goryachev D.N., Mukhamedzhanova L.R. Mechanisms of Development of Alcohol-Dependent Osteoporosis. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal* = Kazan Medical Journal. 2012;93;1:120-122 (In Russ.).
43. Bazhenov Yu.I., Bazhenova A.F., Volkova Ya.Yu. The Effect of Ethanol on Physiological Functions of the Body. *Vestnik Ivanovskogo Gosudarstvennogo Universiteta* = Bulletin of Ivanovo State University. 2002;3:3-14 (In Russ.).
44. Nasonov E.L. Problems of Osteoporosis in Men. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* = Russian Medical Journal. 2003;11;23:56-59 (In Russ.).
45. Rodionova S.S., Khakimov U.R., Morozov A.K., Krivova A.V. Smoking and Alcohol Abuse as Risk Factors for Low-Energy Fractures in Primary Osteoporosis in Men. *Analiz Riska Zdorov'yu* = Health Risk Analysis. 2020;2:126-134 (In Russ.).
46. Sveshnikov A.A., Smotrova L.A., Ovchinnikov E.N. Mechanisms of Bone Tissue Demineralization. *Geniy Ortopedii* = Genius of Orthopedics. 2005;2:95-99 (In Russ.).
47. Oganov V.S. Research on Gravitational Physiology of the Skeleton and the Problem of Osteoporosis. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal* = Russian Physiological Journal. 2003;89;3: 347-345 (In Russ.).
48. Orlov O.I. Prevention of Calcium Metabolism Disorders and its Regulation Systems during Prolonged Hypokinesia with Human Participation. *Osteoporoz i Osteopatii* = Osteoporosis and Osteopathy. 2007;3:21-23 (In Russ.).
49. Karpova N.Yu., Rashid M.A., Kazakova T.V., Yadrov M.E. Calcium Metabolism and Bone Homeostasis. *Farmateka* = Pharmateka. 2016;16;3:16-21 (In Russ.).
50. Harris S.S., Nguyen T.V., Kelly P.J., Eisman J.A., Howard G.M. Genetic and Environmental Correlation Between Bone Formation and Bone Mineral Density: a Twin Study. *Bone*. 1998;22;2:141-145.
51. Gel'tser B.I., Kochetkova E.A., Bubnov O.Yu., Vasil'yeva T.G., Belykh O.A. Genetics of Osteoporosis: a Modern View of the Problem (Literature Review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2005;42;4:170-174 (In Russ.).
52. Korotkova T.A. The Influence of Genetic and Environmental Factors on the Formation of Peak Bone Mass in Adolescents. *Osteoporoz i Osteopatii* = Osteoporosis and Osteopathy. 2004;3:34-37 (In Russ.).
53. Myakotkin V.A. Benevolenskaya L.I. Genetics of Osteoporosis. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Nauk* = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2008;6:27-29 (In Russ.).
54. McGuigan F.E., Murray L., Gallagher A., Davey-Smith G., Neville C.E., Van't Hof R. Genetic and Environmental Determinants of Peak Bone Mass in Young Men and Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17;7:1273-9.
55. Efstathiadou Z., Tsatsoulis A., Ioannidis J.P. Association of Collagen Alpha 1 Sp1 Polymorphism with the Risk of Prevalent Fractures: a Meta-Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16;9:1586-92.
56. Baranova I.A. Risk Factors for Osteoporosis. *Prakticheskaya Pul'*

- monologiya = Practical Pulmonology. 2004;4:18-22 (In Russ.).
57. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny = Cytokines. Monograph. St. Petersburg, Foliant Publ., 2008. 549 p. (In Russ.).
 58. Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynev I.B., Obgol'ts Yu.N., Nechunayeva I.N. Clinical Significance of some Cytokines and their Prognostic Role in Patients with Non-Hodgkin's Malignant Lymphomas. Byulleten' Sibirskoy Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2008;7:3:63-70 (In Russ.).
 59. Chukichev A.V., Dolgushin I.I., Zlakomanova O.N., Chepurov Yu.I. Cytokine Imbalance and Bone Metabolism Markers in the Posttraumatic Period in Children. Detskaya Khirurgiya = Pediatric Surgery. 2007;6:9-13 (In Russ.).
 60. Nakamura I., Jimi E. Regulation of Osteoclast Differentiation and Function by Interleukin-1. Vitamins and Hormones. 2006;74:357-370.
 61. Korshunova E.Yu., Dmitrieva L.A., Lebedev V.F. Cytokine Regulation of Bone Tissue Metabolism. Politravma = Polytrauma. 2012;3:82-86 (In Russ.).
 62. Manolagas S.C., Jilka R.L. Bone Marrow, Cytokines, and Bone Remodeling. Emerging Insights into the Pathophysiology of Osteoporosis. The New England Journal of Medicine. 1995;332:5:305-11.
 63. Ura K., Morimoto I., Watanabe K. Interleukin (IL)-4 and IL-13 Inhibit the Differentiation of Murine Osteoblastic MC3T3-E1 Cells. Endocrine Journal. 2000;47:3:293-305.
 64. Kohara H., Kitaura H., Fujimura Y., Yoshimatsu M., Morita Y., Eguchi T., et al. IFN-gamma Directly Inhibits TNF-Alpha-Induced Osteoclastogenesis in Vitro and in Vivo and Induces Apoptosis Mediated by Fas/Fas Ligand Interactions. Immunology Letters. 2011;137:1-2:53-61.
 65. Van't Hof R.J., Ralston S.H. Cytokine-Induced Nitric Oxide Inhibits Bone Resorption by Inducing Apoptosis of Osteoclast Progenitors and Suppressing Osteoclast Activity. Journal of Bone and Mineral Research. 1997;12;11:1797-804.
 66. Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L., Lacey D.L., Dunstan C.R., Spelsberg T.C., et al. Stimulation of Osteoprotegerin Ligand and Inhibition of Osteoprotegerin Production by Glucocorticoids in Human Osteoblastic Lineage Cells: Potential Paracrine Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Endocrinology. 1999;140;10:4382-9.
 67. Baranova I.A. Glucocorticoid Induced Osteoporosis: Pathogenesis, Prevention, Treatment. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology. 2008;1:31-39 (In Russ.).
 68. Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W. In Vitro Effects of Combination Chemotherapy on Osteoblasts: Implications for Osteopenia in Childhood Malignancy. Bone. 2002;31;2:319-326.
 69. Voytko M.S., Pospelova T.I., Klimontov V.V., Mezit Ye.V. Factors Affecting Bone Remodeling in Patients with Hodgkin's Lymphoma (Literature Review). Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2018;38;4:65-72 (In Russ.).
 70. Behringer K., Breuer K., Remeke T., May M., Nogova L., Klimm B., et al. Secondary Amenorrhea after Hodgkin's Lymphoma is Influenced by Age at Treatment, Stage of Disease, Chemotherapy Regimen, and the Use of Oral Contraceptives During Therapy: A Report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2005;23;30:7555-64.
 71. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I. Fertility after Treatment for Hodgkin's Disease. Annals of Oncology. 2002;13;1:138-1347.
 72. Sklar C. Maintenance of Ovarian Function and Risk of Premature Menopause Related to Cancer Treatment. Journal of the National Cancer Institute. 2005;34:25-7.
 73. Shapiro C.L., Manola J., Leboff M. Ovarian Failure after Adjuvant Chemotherapy is Associated with Rapid Bone Loss in Women with Early-Stage Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2001;19;14:3306-11.
 74. Redmann J.R., Bajorunas D.R., Goldstein M.C., Evenson D.P., Gralla R.J., Lacher M.J., et al. Semen Cryopreservation and Artificial Insemination for Hodgkin's Disease. Journal of Clinical Oncology. 1987;5:233-8.
 75. Viviani S., Santoro A., Ragni G., Bonfante V., Bestetti O., Bonadonna G. Gonadal Toxicity after Combination Chemotherapy for Hodgkin's Disease. Comparative Results of MOPP vs ABVD. European Journal of Cancer. 1985;21:601-5.
 76. Kreuser E. D. Impact of Chemotherapy and Radiation on Gonadal and Sexual Functions in Patients Treated for Malignant Tumors. 21st ESMO Congress. Vienna, Austria, 1996:79-83.
 77. Chapman M., Perry M.C. Gonadal Toxicity and Teratogenicity. In: the Chemotherapy Source Book. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992:710-53.
 78. Quach J.M., Askmyr M., Jovic T., Baker E.K., Walsh N.C. Harrison J.S., et al. Myelosuppressive Therapies Significantly Increase Pro-Inflammatory Cytokines and Directly Cause Bone Loss. Journal of Bone and Mineral Research. 2015;30;5:886-97.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 13.06.2024. Принята к публикации: 11.07.2024.

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: 13.06.2024. Accepted for publication: 11.07.2024