

Оригинальные исследования / Original research



© КИТАЕВА Ю. С., ПРАСКУРНИЧИЙ Е. А.

УДК: 616-006.443

DOI: 10.20333/25000136-2023-1-31-36

Алгоритм оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани на фоне патогенетической терапии лимфомы Ходжкина

Ю. С. Китаева^{1,3}, Е. А. Праскурничий^{2,3}¹Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург 620102, Российская Федерация²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва 125993, Российская Федерация³Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва 123098, Российская Федерация

Цель исследования. Разработка алгоритма оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с ЛХ после проведения патогенетической терапии.

Материал и методы. Проведено ретроспективное одномоментное исследование, в которое включено 118 человек, из них 30 человек – группа контроля и 88 пациентов – с подтвержденным диагнозом ЛХ. Для построения модели прогнозирования снижения МПК использовались демографические и антропометрические данные, измерения денситометрии, результаты патогенетической терапии (курсы полихимиотерапии). Итоговым параметром данного исследования выступает необходимость проведения профилактики снижения МПК у пациентов с ЛХ, который на выходе модели принимает значения: 0 – профилактические мероприятия не показаны, 1 – профилактические мероприятия показаны.

Результаты. Дерево решений позволяет построить достаточно эффективную прогностическую модель, позволяющую спрогнозировать необходимость проведения профилактики остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии. Построенная модель может быть применена в клинической практике для оценки необходимости проведения профилактики у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию.

Заключение. Применение разработанного алгоритма у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии позволяет рассчитать вероятность развития костных осложнений и необходимость профилактических мероприятий остеопороза/остеопении. Данный метод способствует оптимизации принятия решений в проведении профилактических мероприятий.

Ключевые слова: Лимфома Ходжкина, денситометрия, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, факторы риска, алгоритм.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Китаева ЮС, Праскурничий ЕА. Алгоритм оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани на фоне патогенетической терапии лимфомы Ходжкина. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(1):31-36. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-31-36

Algorithm for assessment of risk factors for bone mineral density disorders in pathogenetic therapy for hodgkin's lymphoma

Y. S. Kitaeva^{1,3}, E. A. Praskurnichy^{2,3}¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg 620102, Russian Federation²Academy of Continued Medical Education, Moscow 125993, Russian Federation³State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan" of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow 123098, Russian Federation

The aim of the research. To develop an algorithm for assessing risk factors for bone mineral density disorders in patients with Hodgkin's lymphoma after pathogenetic therapy.

Material and methods. A retrospective single-stage study was conducted enrolling 118 subjects, of which 30 constituted the control group and 88 were patients with a confirmed diagnosis of LH. Demographic and anthropometric data, measurements of densitometry and pathogenetic therapy results (polychemotherapy courses) were used to build a model for predicting a decrease in BMD. The need to prevent a decrease in BMD in patients with LH was the final parameter of this study assuming either the value of 0 (preventive measures are not indicated) or 1 (preventive measures are indicated) at the output of the model.

Results. The decision tree makes it possible to build a fairly simple prognostic model that suggests the need for prevention of osteopenia/osteoporosis in patients with HL after pathogenetic therapy. The constructed prognostic model can be applied in clinical practice to diagnose the need for prophylaxis in patients with HL who have received pathogenetic therapy.

Conclusion. Application of the developed algorithm in patients with HL after pathogenetic therapy allows calculating the likelihood of bone complications development and the need for preventive measures against osteoporosis/osteopenia. This method contributes to the optimisation of decision-making in the field of taking preventive measures.

Key words: Hodgkin's lymphoma, densitometry, osteoporosis, bone mineral density, risk factors, algorithm.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kitaeva YS, Praskurnichy EA. Algorithm for assessment of risk factors for bone mineral density disorders in pathogenetic therapy for Hodgkin's lymphoma. *Siberian Medical Review.* 2023;(1):31-36. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-31-36

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – одно из немногих гематологических заболеваний, которое в современных условиях оказания медицинской помощи является потенциально излечимым [1]. Однако отдаленные последствия применения полихимиотерапии (ПХТ) остаются важным вопросом и в настоящее время.

Среди множества осложнений патогенетической терапии пациентов с ЛХ часто наблюдается патология костного обмена с преобладанием остеопении/остеопороза [2] с высоким риском развития переломов. Ассоциированная с патогенетической терапией потеря минеральной плотности костной ткани (МПК) представляет собой длительно протекающее и маломанифестное состояние [2]. Остеопороз является мультифакторным заболеванием и у пациентов с гемобластомами после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток развивается в сроки от 13-26 мес. [3], существенно повышая риск низкоэнергетических переломов. Механизмы развития остеопороза у пациентов с ЛХ изучены недостаточно, однако по ряду литературных данных снижение МПК выступает как следствие нарушения формирования и разрушения костной ткани, а также её повышенной резорбции [1].

Проблемы диагностики и профилактики остеопороза представляются весьма актуальными для современной онкогематологии.

Целью работы явилась разработка алгоритма оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после программной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материал и методы

Для определения оценки факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани проведено проспективное одномоментное исследование, в которое включено 118 человек. Из них 30 человек составили группу контроля, а 88 – имели подтвержден-

ный диагноз ЛХ и были госпитализированы в отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «СОКБ №1» г. Екатеринбурга. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом №150 от 03.06.2022г. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты с установленным диагнозом ЛХ были разделены на две основные равные по числу участников (n=44) группы. При этом первая группа включала лиц, получивших стандартную ПХТ (15 мужчин (34%), 29 женщин (66%), медиана возраста 32.5 года). Вторая группа – пациентов, получивших стандартную ПХТ и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) – 22 мужчин (50%) и 22 женщин (50%), медиана возраста 28 лет. Третью группу – группу контроля – составили 30 здоровых добровольцев (12 мужчин (40%), 18 женщин (60%), медиана возраста 29 лет). Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам и морфологическим данным заболевания.

Метод биостатистического анализа включал рекурсивного разделения [5] переменных для предсказания необходимости профилактических мероприятий с построением «дерева решений» методом CHAID. Для определения, как изучаемые факторы влияют совместно на исход, был применен алгоритм машинного обучения «Дерево решений» (обучающая и тестовая выборки: случайный отбор 80% и 20% соответственно). Разработана модель «дерево решений», структура которого соответствует исходам необходимости проведения профилактических мероприятий. Начиная с корня дерева, данные расходятся по признаку, который ведет к наибольшему приросту информации [6]. Процедура повторяется до достижения результата (концевой вершины).

Для построения модели прогнозирования снижения МПК использовались такие данные, как демографические и антропометрические показатели,

Таблица 1

Демографические и антропометрические характеристики групп, включенных в исследование пациентов

Table 1

Demographic and anthropometric characteristics of the groups of patients enrolled into the study

Параметр	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа Контроль
Количество пациентов	n-44	n-44	n-30
Пол:			
Мужчины	15 (34.0 %)	22 (50.0 %)	12 (40.0 %)
Женщины	29 (66.0 %)	22 (50.0 %)	18 (60.0 %)
Возраст, лет	32.5 [27.0; 39.25]	28.0 [24.75; 31.0]	29.0 [28.0; 32.0]
Рост, см	168 [161.0; 173.0]	164.0 [158.75; 72.25]	168.5 [160.25; 173.5]
Вес, кг	69.5 [64.0; 81.0]	72.0 [59.75; 79.25]	69.0 [59.0; 73.75]
ИМТ	25.28 [22.3; 28.35]	24.82 [22.78; 29.9]	23.71 [21.64; 25.35]

результаты денситометрии и патогенетической терапии (курсы полихимиотерапии). Исходно были взяты следующие переменные для определения их влияния на переменную исхода – необходимость/отсутствие необходимости проведения профилактики: пол, стадия заболевания, результаты денситометрии, значение ТКИ, схемы химиотерапии, статус курения. Результатом применения указанной модели выступает один из вариантов принятия решения (итоговый параметр): 0 – профилактические мероприятия не показаны, 1 – профилактические мероприятия показаны.

Разработаны блоки для ввода анамнестической информации и сведений о проведенных курсах ПХТ (режим, количество), показаниях для проведения

аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), денситометрических данных, трабекулярном костном индексе (ТКИ) поясничного отдела позвоночника (использовался для оценки риска низкоэнергетических переломов).

Результаты и обсуждение

Избранный алгоритм позволил определить анализируемые факторы риска снижения МПК в зависимости от их влияния на исход и необходимость проведения профилактических мероприятий. Дерево решений дает возможность построить достаточно эффективную прогностическую модель, позволяющую предположить необходимость профилактических мероприятий остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии (рис.).

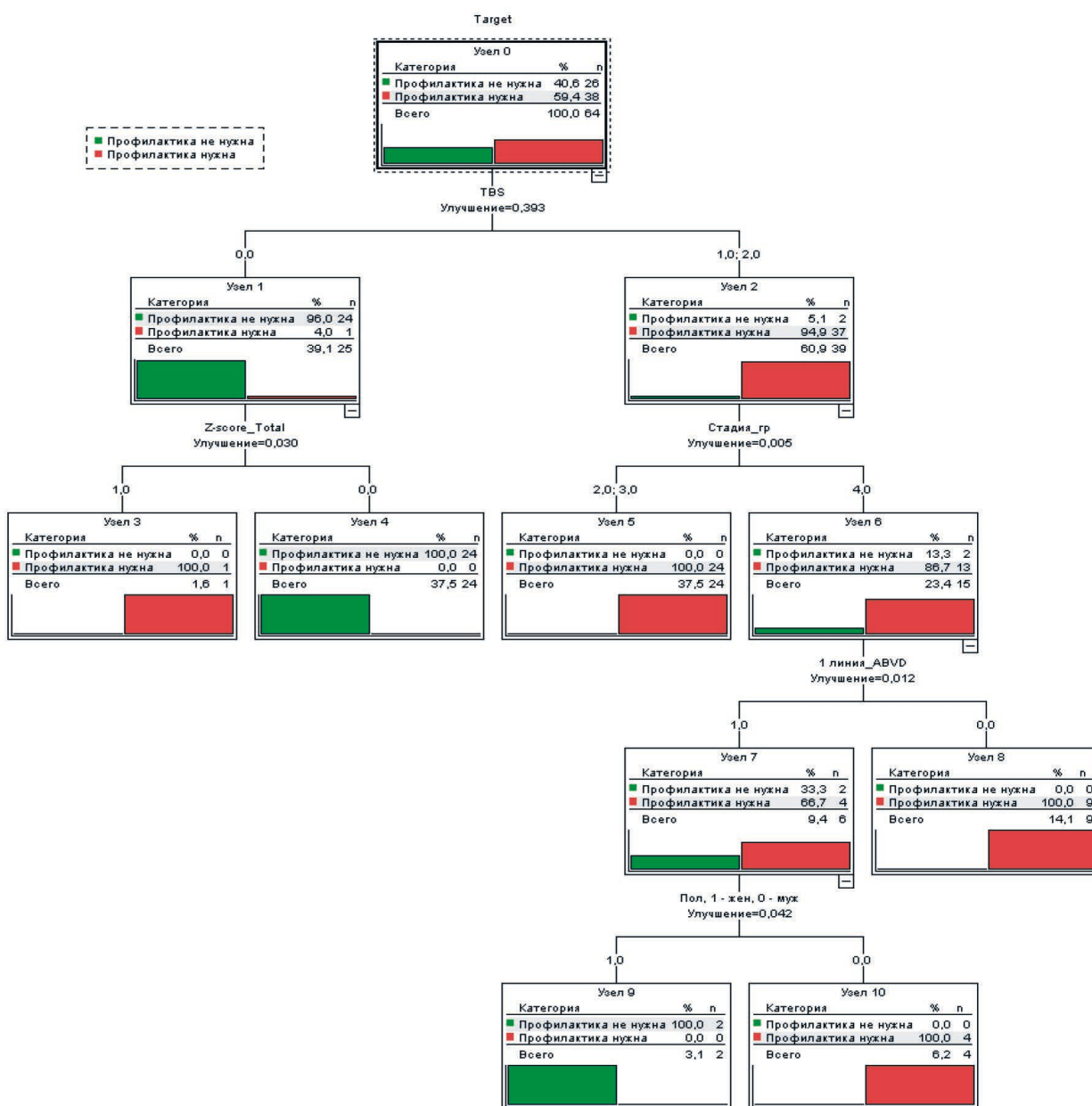


Рисунок. Дерево решений (необходимость профилактических мероприятий).
 Figure. Decision tree (the need for preventive measures).

Наиболее вероятно необходимость профилактики снижения МПК у пациентов мужского пола с продвинутыми стадиями заболевания (III-IV стадия), проводимой ПХТ (курсы ПХТ, кроме АВВД), а также уровнем ТКИ (с промежуточным или высоким риском переломов).

Менее вероятно необходимость профилактических мероприятий у пациентов с ТКИ низкого риска переломов, а также у пациентов женского пола, со II стадией заболевания, получивших курсы ПХТ по схеме АВВД.

Для оценки эффективности модели прогнозирования профилактических мероприятий пациентам с ЛХ после стандартной ПХТ и ПХТ+аутоТГСК и качества построенной модели, определения ее информативности (точности прогноза) нами рассчитана вероятность прогноза потребности профилактики остеопороза/остеопений (0 – не нужна, 1 - нужна). После этого полученные результаты были сопоставлены с реальными данными в каждом конкретном наблюдении (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, 71 пациент (80%) включен в апробацию модели прогноза необходимости

профилактики остеопении/остеопороза. В данной группе у 38 пациентов (54%) имелись показания для проведения профилактических мероприятий. Все пациенты с III - IV стадией заболевания, получившие ПХТ и аутоТГСК и имеющие ТКИ промежуточного и высоко риска развития переломов, нуждаются в профилактике снижения МПК. Не показано проведение профилактических мероприятий остеопении/остеопороза 33 пациентам (66%).

В целях валидации модели прогноза необходимость профилактических мероприятий у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии оценена у 17 (20%) пациентов (табл. 3). При этом было констатировано, что 11 человек (65%) данной категории пациентов нуждаются в профилактических мероприятиях снижения МПК, а 6 (35%) – в данных мероприятиях не нуждаются.

После оценки эффективности построенной модели проведено изучение ее информативности с расчётом параметров чувствительности и специфичности (табл. 4).

Таблица 2

Сводная характеристика результатов апробации модели прогноза наличия необходимости профилактики (0 – не нужна, 1 – нужна)

Table 2

Summary of the results of testing the prediction model of the need for prevention measures (0 – not required, 1 – required)

Предсказанный результат	Наблюдаемый результат		Всего больных
	Есть	Нет	
Есть	38	1	39
Нет	0	32	32
Итого	38	33	71

Таблица 3

Сводная характеристика результатов валидации модели прогноза наличия необходимости профилактики (0 – не нужна, 1 – нужна)

Table 3

Summary of the results of validation of the prediction model of the need for prevention (0 – not required, 1 – required)

Предсказанный результат	Наблюдаемый результат		Всего больных
	Есть	Нет	
Есть	11	0	11
Нет	0	6	6
Итого	11	6	17

Таблица 4

Информативность модели наличия необходимости проведения профилактики (0 – не нужна, 1 – нужна)

Table 4

Informativeness of the model of the need for prevention (0 – not required, 1 – required)

Критерии качества модели	Показатель	Валидация
Чувствительность	100,0%	100,0%
Точность	98,6%	100,0%
Специфичность	97,0%	100,0%
Гипердиагностика	3,0%	0,0%
Гиподиагностика	0,0%	0,0%

Полученная прогностическая модель обладает отличным качеством (90-100%). Модель имеет высокие значения точности (98,6%), специфичности (97,0%) и чувствительности (100,0%). Чувствительность указывает на качество работы модели по прогнозированию пациентов, которым требуются профилактика остеопении/остеопороза. Модель правильно распределила всех пациентов, которым требуются профилактические мероприятия по снижению МПК. При этом модель не провоцирует гиподиагностику.

Проведенная валидация показала, что параметры точности, специфичности и чувствительности указанной модели достигают 100,0%.

Вопросы патогенетического взаимоотношения ЛХ и снижения МПК во многом остаются открытыми. Значение самого заболевания в повышении риска остеопороза/остеопении и связанных с ним переломов представляется спорным. Вероятно, основную роль в данном отношении играет патогенетическая терапия.

Программное лечение ЛХ позволило добиться более 90 % излеченности пациентов [1,7]. Однако в контексте улучшения результатов терапии заболевания перед врачом встает вопрос об обеспечении адекватного качества жизни пациентов, а также профилактики отдаленных осложнений терапии, включая остеопоротические изменения костной ткани. В этой связи вопрос рутинной диагностики состояния костной ткани после применения ПХТ остается открытым.

Технология «дерева решений» позволяет быстро отобрать из множества признаков небольшое число значимых показателей, на основании которых строится алгоритм профилактики снижения МПК [8]. В настоящее время данная методика широко применяется с целью верного принятия решений [9]. В медицине возможности использования декларированы [10], однако в литературе эти публикации единичны и недостаточно корректны [11]. По данным зарубежных источников, данные подходы применяются достаточно широко [12] для прогнозирования результатов проводимой терапии [13].

Разработанная нами модель оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с ЛХ после программной ПХТ и аутоТГСК характеризуется высокими параметрами чувствительности, точности и специфичности. При этом если достигающая уровня 100% чувствительность свидетельствует о ценности данной модели в определении прогноза потребности в профилактике остеопении / остеопороза, то специфичность указывает на качество работы модели по предсказанию пациентов, которым не требуется профилактика. Модель верно предсказала показания к профилактике остеопороза у 97% всех пациентов, которым реально требуется назначение данных мероприятий, и опреде-

лила 3% пациентов, которым профилактика не нужна. Незначительный гипердиагностический эффект данной модели не носит критический характер, тем более что в клинической практике более важно не пропустить случаи, требующие целенаправленной профилактики, чем проявить некоторую избыточность последней.

Таким образом, построенная прогностическая модель может быть применена в клинической практике для определения показаний для проведения профилактики остеопороза/остеопении у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию.

Заключение

Применение у пациентов с ЛХ после патогенетической терапии алгоритма профилактических мероприятий остеопороза/остеопении позволяет рассчитать вероятность развития данного осложнения. Указанный метод способствует оптимизации принятия решений в области профилактических мероприятий, в частности снижения риска развития нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов с ЛХ после программной ПХТ и аутоТГСК.

Литература / References

1. Войтко МС, Пospelova ТИ, Климонтов ВВ, Файзуллина ОН, Мезит ЕВ. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (1): 43-49. [Voitko MS, Pospelova TI, Klimontov VV, Fayzullina ON, Mezit EV. Assessment of bone mineral density in patients with lymphoma. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (1): 43-49. (In Russian)]
2. Скворцова ЮВ, Балашов ДН, Масчан АА. Остеопения и остеопороз после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенности нарушений костного минерального обмена у детей. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017; 16 (4): 98-106. [Skvortsova YuV, Balashov DN, Maschan AA Osteopenia and osteoporosis after allogenic transplantation of hematopoietic stem cells, features of bone mineral metabolism disorders in children. *Problems of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2017; 16 (4): 98-106. (In Russian)]
3. Скворцова ЮВ, Балашов ДН, Скоробогатова ЕВ, Шеховцева ЖБ, Воронин КА, Масчан АА. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 459-468. [Skvortsova YuV, Balashov DN, Skorobogatova EV, Shekhovtseva JB, Voronin KA, Maschan AA. Violation of bone mineralization after allogenic hematopoietic stem cell transplantation in children: a single-center cohort study. *Pediatric Pharmacology*. 2017; 14 (6): 459-468. (In Russian)]

4. Dmitrienko A, Gary G Koch. Analysis of Clinical Trials Using SAS. SAS Institute. NC, USA. 2017. 72p.
5. Suzuki S, Ukiya T, Kawachi Y, Ishii H, Sugihara N. Decision tree analysis for factors associated with dental caries in school-aged children in Japan. *Community Dental Health Journal*. 2018; 35(4): 247-251.
6. Кротова ОС, Пианзин АИ, Хворова ЛА, Жариков АВ. Некоторые математические подходы в построении моделей прогнозирования стадий компенсации и декомпенсации сахарного диабета у детей и подростков. *Некоторые математические подходы в построении моделей*. 2018; 4 (15): 83-87. [Krotova OS, Piyanzin AI, Khvorova LA, Zharikov AV. Some mathematical approaches in constructing models for predicting stages of compensation and decompensation of diabetes mellitus in children and adolescents. *Some Mathematical Approaches in the Construction of Models*. 2018; 4 (15): 83-87. (In Russian)]
7. Войтко МС, Пospelова ТИ, Климонтов ВВ, Мезит ЕВ. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных с лимфомой Ходжкина (обзор литературы). *Сибирский научный журнал*. 2018; 38 (4): 65-72. [Voitko MS, Pospelova TI, Klimontov VV, Mezit EV. Factors influencing bone tissue remodeling in patients with Hodgkin's lymphoma (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38 (4): 65-72. (In Russian)]
8. Платонов АЕ, Сарксян ДС, Малеев ВВ. Применение метода дерева решений для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций. *Терапевтический архив*. 2013; (11): 21-26. [Platonov AE, Sarksyian DS, Maleev VV. Application of the decision tree method for constructing an algorithm for differential diagnosis of natural focal infection. *Therapeutic Archive*. 2013; (11): 21-26. (In Russian)]
9. Наркевич АН, Виноградов КА, Гржибовский АМ. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: деревья классификации. *Экология человека*. 2021; (3): 54-64. [Intelligent data analysis methods in biomedical research: classification trees. *Human Ecology*. 2021; (3): 54-64. (In Russian)]
10. Наркевич АН, Виноградов КА. Настольная книга автора медицинской диссертации: пособие. М.: Инфра-М 2019. 454с. [Narkevich AN, Vinogradov KA. A ref-

erence book of the author of a medical dissertation: manual. М.: Инфра-М 2019. 454p. (In Russian)]

11. Семеряков ЕГ, Берестнева ОГ, Макарова ЛС. Математические методы в задачах медицинской диагностики. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; (6): 21-29. [Semeryakova EG, Berestneva OG, Makarova LS. Mathematical methods in problems of medical diagnostics. *Modern Problems of Science and Education*. 2012; (6): 21-29. (In Russian)]
12. Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J., Lakhampaul M, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Buntinx F, Berger M, Aertgeerts B, Oostenbrink, Mant D. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technology Assessment*. 2012; 16 (15): 1-100.
13. Distinguin L, Blanchard M, Rouillon I, Parodi M, Loundon N. Pediatric cochlear reimplantation: Decision-tree efficacy. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2018; 135(4): 243-247.

Сведения об авторах

Китаева Юлия Сергеевна, аспирант, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна; адрес: Российская Федерация, 123098, г. Москва, ул. Живописная, д. 46; Свердловская областная клиническая больница № 1; адрес: Российская Федерация, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; тел.: +7(922)1158364; e-mail: JKhema@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4092-6305>

Праскурничий Евгений Аркадьевич, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна; адрес: Российская Федерация, 123098, г. Москва, ул. Живописная, д. 46; тел.: +7(916)5248481; e-mail: praskurnichey@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9523-5966>

Author information

Yulia S. Kitaeva, graduate student, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; Address: 46, Zhivopisnaya Str., Moscow, Russian Federation 123098; Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1; Address: 185, Volgogradskaya Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620102; Phone: +7(922)1158364; e-mail: JKhema@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4092-6305>

Evgeniy A. Praskurnichy, Dr. Med. Sci., Professor, Russian Federal Academy of Continued Medical Education; Address: 2/1, Barricade Str., Moscow, Russian Federation 125993; Address: 46, Zhivopisnaya Str., Moscow, Russian Federation 123098; Phone: +7(916)5248481; e-mail: praskurnichey@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9523-5966>

Дата поступления 05.07.2022
Дата рецензирования 29.10.2022
Принята к печати 20.12.2022

Received 05 July 2022
Revision Received 29 October 2022
Accepted 20 December 2022