

КОСТНА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ И НЕЙНИТЕ ДЕТЕРМИНАНТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ В ДЪЛГОТРАЙНА РЕМИСИЯ НА ХОЧКИНОВ ЛИМФОМ, ЛЕКУВАНИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ – ПИЛОТНО ПРОУЧВАНЕ ОТ ЕДИН ЦЕНТЪР

Милена Белчева¹, Ружа Панчева², Яна Бочева³, Боян Балеv⁴, Валерия Калева¹,
Виолета Йотова¹

¹Катедра по педиатрия, ФМ, Медицински университет – Варна

²Катедра по хигиена и епидемиология, ФОЗ, Медицински университет – Варна

³Катедра по обща медицина и клинична лаборатория, ФМ,
Медицински университет – Варна

⁴Катедра по образна диагностика и лъчетерапия, ФМ,
Медицински университет – Варна

BONE MINERAL DENSITY AND ITS DETERMINANTS IN LONG-TERM CHILDHOOD HODGKIN'S LYMPHOMA SURVIVORS – A PILOT STUDY

Milena Belcheva¹, Ruzha Pancheva², Yana Bocheva³, Boyan Balev⁴, Valeriya Kaleva¹,
Violeta Iotova¹

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

²Department of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Public Health,
Medical University of Varna

³Department of General Medicine and Clinical Laboratory, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

⁴Department of Diagnostics Imaging and Radiotherapy, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Цел: Оценка на костната минерална плътност (Bone mineral density, BMD) и нейните детерминанти при индивиди в дълготрайна ремисия на Хочкинов лимфом (ХЛ), лекувани в детска възраст и проследявани в един център.

Пациенти и методи: Проспективно са оценени 18 пациенти с ХЛ на възраст 18–34 г. (ср. възраст $26,2 \pm 3,9$ г.) и 25, съответстващи по възраст и пол, контроли. Измерени са антропометрични показатели и са проведени биохимични и хормонални изследвания. BMD, BMD Z-score и young-adult BMD T-score, както и костно минерално съдържание (Bone Mineral Content, BMC), мастна

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to evaluate bone mineral density (BMD) and its determinants in long-term survivors of childhood Hodgkin's lymphoma (HL), treated and followed up in a single center.

Methods: We compared 18 long-term survivors between 18 and 34 years of age (mean age 26.2 ± 3.9 yrs), to 25 age- and sex-matched controls and assessed their anthropometric features and biochemical and hormonal parameters. The participants' BMD, BMD Z-scores and young-adult T-scores, bone mineral content (BMC), fat mass (FM), lean mass (LM) and appendicular lean mass (ALM) were measured by whole body Dual-energy X-ray absorptiometry

маса (FM), мускулна маса (LM) и мускулна маса на крайниците (ALM) са оценени чрез цялотелесна Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Информация за физическата активност (ФА) е получена на базата на въпросници и интервю.

Резултати: Средно $12,3\pm 3,2$ г. (5-16 г.) след края на лечението преживелите ХЛ имат по-ниски BMD Z-score ($-0,03\pm 1,07$ vs $0,69\pm 1,19$, $p=0,04$) и BMD T-score ($-0,20\pm 0,92$ vs $0,48\pm 1,27$, $p=0,07$) в сравнение със здрави контроли. При пациентите е установена висока честота на хипергонадотропен хипогонадизъм (54,5%) при мъжете и тиреоидна дисфункция при 3/7 жени. Нито един от участниците няма BMD Z-score < -2. BMD Z-score < -1 се установява при 3/18 (16,7%) от пациентите в ремисия – мъже, подложени на интензивна терапия ($n=3$), с индуциран хипогонадизъм ($n=2$). Честотата ($1,6\pm 2,1$ vs $3,7\pm 3,4$ /седм., $p=0,02$) и продължителността (90 ± 127 мин/седм. vs 279 ± 419 мин/седм., $p=0,06$) на занимания със спорт са значително по-ниски при преживелите в сравнение с контролите, особено при жените. BMD корелира с LM, ALM, честотата и продължителността на седмичната спортна ФА. LM, по-голяма възраст при диагнозата и доза на проведената лъчева терапия са независими предиктори на КМП.

Заключение: Пациентите в дълготрайна ремисия на ХЛ имат по-нисък съобразен с възрастта BMD Z-score около периода на индивидуалния максимум в сравнение със здрави контроли. Мъжете, лекувани с интензивна терапия, имат влошено костно здраве в контекста на хипогонадизъм и намалена двигателна активност. Активно и насочено проследяване на костната минерална плътност, лечение на хормоналните нарушения и стимулиране на ФА имат потенциал за предотвратяване и отсрочване на остеопорозата и свързаната с нея инвалидизация.

Ключови думи: костна минерална плътност, Хочкинов лимфом, дълготрайна ремисия

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните десетилетия лечението на Хочкиновия лимфом (ХЛ) се счита за един от успешно решените проблеми в детската онкология. Постигнатата висока преживяемост и оздравяване обаче са на цената на значими късни странични ефекти от терапията. Използваните в лечебните протоколи глюкокортикоиди (ГК), химиотерапия (ХТ) и лъчетерапия (ЛТ) предизвикват преки или опосредствани чрез хормонал-

(DEXA). Their physical activity (PA) was assessed through the means of questionnaires and semi-structured interviews.

Results: An average of 12.3 ± 3.2 yrs after treatment completion, HL survivors had lower BMD Z-scores and BMD young-adult T-scores (-0.03 ± 1.07 vs 0.69 ± 1.19 , $p=0.04$ and -0.20 ± 0.92 vs 0.48 ± 1.27 , $p=0.07$, respectively). Hypergonadotropic hypogonadism was found in 54.5% of male survivors, and 3 out of 7 female survivors presented with thyroid dysfunction. No participant had SDS_{BMD} lower than -2. The frequency rate of BMD Z-scores < -1 among survivors was 16.7% (3/18). All HL survivors with a BMD Z-score < -1 were males. They were treated with more intensive therapy ($n=3$) and 2 of them presented with treatment-induced hypogonadism. Compared to controls, survivors, especially women, exhibited lower physical sports activity frequency and duration (1.6 ± 2.1 vs 3.7 ± 3.4 /week, $p=0.02$ and 90 ± 127 vs 279 ± 419 min/week, $p=0.06$). BMD positively correlated with LM, ALM and physical activity parameters. Lean mass, older age at diagnosis and the dose of the radiotherapy delivered during treatment were all independent predictors of BMD in HL survivors.

Conclusion: Compared to controls, long-term childhood HL survivors have lower BMD Z-scores and BMD T-scores at an age close to their individual bone mass peak. Males treated with intensive therapy present with deteriorated bone health in the context of therapy-induced hypogonadism and low physical activity. The timely detection of low BMD, treating hormonal dysfunctions and increasing PA are effective means to preventing and delaying late morbidity.

Keywords: bone mineral density, Hodgkin's lymphoma, long-term survivors

ни нарушения въздействия върху развиващите се тъкани и органи в детския организъм в период, който ги прави особено уязвими. При продължително проследяване на пациентите с иначе успешно лечение се установява значим здравен риск, свързан с вторични неоплазми, кардиометаболитни промени и сърдечно-съдова патология, тиреоидна дисфункция, намален фертилитет и хипогонадизъм (1,2). Данните в литературата за отражението на терапията върху кост-

ното здраве на преживелите са относително малко и противоречиви (3-5).

Цел на настоящото изследване е оценка на костната минерална плътност (КМП) и нейните детерминанти при индивиди в дълготрайна ремисия на Хочкинов лимфом, лекувани в детска възраст и проследявани в един център.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проспективно са оценени 18 пациенти с ХЛ на възраст 18 – 34 г. (средна възраст 26,2±3,9 г, медиана 26,5 г.) Средната възраст при диагнозата е 12,9±3,3 г. Към момента на диагнозата 8 болни (44,4%) са в напреднал (3–4) клиничен стадий на заболяването. Шестнадесет (88,9%) от пациентите с ХЛ са лекувани с ХТ и ЛТ; двама (11,1%) – само с ХТ. Химиотерапията при 6 от болните е проведена в по-ранен период и е по тип COPP/ABVD (6–13 курса, средно 9,3 курса); оста-

Табл. 1. Инициална характеристика на заболяването и понесени терапевтични въздействия при пациентите с ХЛ

	ХЛ (n=18)
Възраст при Дг (год., ср. стойност (SD), медиана)	12,9 (3,3) 12,9
Рискова група	
висок риск (n (%))	8 (44,4)
стандартен риск (n (%))	10 (55,6)
Терапевт. протокол	
COPP/ABVD (n (%))	9 (50)
HD GPOG (n (%))	9 (50)
Лъчетерапия	
да (n (%))	16 (88,9)
не (n (%))	2 (11,1)
Глюкокортикоиди*	
< 3600 мг/м ² (n (%))	6 (33,3)
≥ 3600 мг/м ² (n (%))	12 (66,7)
Период на проследяване	
5 – 10 год. (n (%))	5 (27,8)
15 – 15 год. (n (%))	9 (50)
> 15 год. (n (%))	4 (22,2)

* - кумулативна доза

налите болни са лекувани по протоколи GPOH-HD. Средната доза на лъчетерапия е 31,6±5,8 Gy. Единадесет от пациентите са облъчени в областта на шия+медиастинум (n=8), само медиастинум (n=1) или само шия (n=2); четирима – в областта на абдомен (абдоминални, тазови и ингвинални лимфни вериги), успоредно с ЛТ на шия или медиастинум. Дозите на лъчетерапия не се различават между двата пола. На облъчване върху тазови/ингвинални полета са подложени трима мъже и една жена. Трима от пациентите са лекувани по повод рецидив, двама от тях с миелоаблативен режим. Средният период на проследяване след края на лечението е 12,3±3,2 г. (5-16 г.). Инициалната характеристика на заболяването и понесените терапевтични въздействия са представени на Табл. 1.

Контролната група е набрана измежду сиблинги на участниците, студенти по медицина и лекари, и включва 25 здрави индивиди, съответстващи по възраст и пол. Общата характеристика на участниците е представена на Табл. 2.

При еднодневно посещение в клиниката са изследвани антропометрични показатели. Ръстът е отчетен с точност до 0,5 cm на стенен ръстomer, без обувки. Теглото е измерено с точност до 100 g, на електронна теглилка, с леко долно облекло. И за двата показателя е използвана усреднената стойност от три последователни измервания. BMI е изчислен и представен по стандартния начин (kg/m²).

На гладно (след 12-ч. нощно гладуване) са взети кръвни проби за биохимични и хормонални изследвания (калций (Ca), фосфор (Ph), витамин D, IGF-1, TSH, FT4, LH, FSH, тестостерон, PTH). При всеки от участниците е изчислен стандартизиран IGF-1 Z-score. Хипогонадизъм при мъжете е дефиниран по следния начин: 1. *Хипогонадотропен хипогонадизъм* – при серумни нива на гонадотропини (GT) под долна граница на нормата или неадекватно повишение спрямо нивото на периферни стероиди и ниво на тестостерон <8 nmol/l; 2. *Хипергонадотропен хипогонадизъм* –

Табл. 2. Обща характеристика на участниците

	ХЛ (n=18)	Контроли (n=25)
Възраст (год., ср.стойност (SD), медиана)	26,2 (3,9) 26,5	25,1 (4,2) 27,3
Пол		
М: Ж (%)	61:39	52:48
Антропометрични показатели		
Ръст (cm) (ср.стойност (SD))	170,68 (8,72)	172,22 (8,72)
Тегло (kg) (ср.стойност (SD))	72,01 (20,94)	66,80 (13,89)
BMI (kg/m ²) (ср.стойност (SD))	24,41 (5,28)	22,38 (3,43)

при ниво на GT (LH и/или FSH) над горна граница на нормата при данни за нарушена сперматогенеза. При участниците от женски пол гонадната функция е оценена на базата на менархе, регулярност на менструалния цикъл и провеждана заместителна хормонална терапия. Бъбречната функция е преценена на базата на изследвано съотношение албумин/креатинин в сутрешна урина – абнормност не е установена при нито един от участниците.

Чрез въпросник и интервю е събрана информация за предходни фрактури и текущ прием на медикаменти. Нито един от изследваните не е лекуван за нисък ръст. Нито един участник не приема добавки, съдържащи Ca/витамин D. Една от преживелите ХЛ жени получава заместителна терапия с L-Тругохин; една от контролите приема орални контрацептиви.

Информация за двигателната активност, свързана с ежедневните дейности и в свободното време (вид, продължителност, честота, интензитет), е получена на базата на въпросници и структурирано интервю с всеки от участниците. Изчислени са Godin leisure-time activity score (GLAs) (6), кратността и средната седмична продължителност на умерена/интензивна спортна физическа активност (ФА) и усредненото време, прекарано в интензивна и умерена физическа активност, свързана с обичайните ежедневни дейности, спорт и активно придвижване за седмица (мин/седмично), обозначено като „активно време/седмично“. „Интензивна“ и „умерена“ ФА са дефинирани чрез използваните от WHO (7) и в Godin leisure-time exercise questionnaire определения. Оценката на ниво на ФА е на базата на обичайните ежедневни дейности и тяхната продължителност, преценени с метаболитна константа, специфична за съответната ФА. ФА е преценена като адекватна на препоръките при интензивна/умерена активност в продължение на 150 мин/седмично.

Чрез целотелесна Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) Lunar Prodigy апаратура са измерени костното минерално съдържание (Bone Mineral Content, BMC) и КМП (Bone Mineral Density, BMD) за цяло тяло. Използвани са BMC, BMD и BMD age-matched Z-score, отчетени от апарата на базата на референтни и стандартизирани по възраст и пол стойности, предоставени от производителя (USA, Combined NHANES/Lunar Total Body Reference Population (v.112)), без допълнително съотнасяне към ръста. Нормален Z-score е дефиниран при стойности ≥ -1 . Поради младата възраст на участни-

ците, малкия им брой и липсата на индивиди с ниска за възрастта КМП ($SDS_{BMD} \leq -2$), при анализа е използвана категорията „умерен дефицит на КМП“, дефиниран като стойности на $BMD_{SDS} < -1$ и ≥ -2 . За 16 преживели и 25 контроли над 20-г. възраст е анализиран и young-adult T-score, без да бъде интерпретиран като „остеопения“/„остеопороза“ съгласно препоръките на International Society for Clinical Densitometry, ISCD (8) и на Българското дружество по ендокринология, БДЕ (9). Анализирани са и отчетените от апарата целотелесна мастна маса (FM), мускулна маса (Lean mass, LM) и е калкулирана мускулната маса на крайниците (Appendicular Lean Mass (ALM), като еквивалент на скелетната мускулатура. За да се неутрализира ефектът от размера на тялото върху последните показатели, те са представени като индекси (kg/m^2): FMI, LMI, ALMI.

Статистическата обработка е извършена с мощта на статистически пакет SPSS for Windows, ver. 20.0. Приложени са дескриптивен, вариационен и корелационен анализи; използвана е линейна регресия. За статистически достоверни са приемани разлики, при които $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Серумните нива на калций, фосфор и витамин D, както и на PTH, TSH, FT4, LH и SDS_{IGF-1} за цялата група на пациентите са сходни с тези на контролите (Табл. 3). При 6/11 (54,5%) от мъжете с ХЛ се установява хипергонадотропен хипогонадизъм с намален тестикуларен обем, репродуктивни проблеми и увеличени предимно за сметка на FSH гонадотропини, при вариращо ниво на тестостерон (средно $14,68 \pm 4,39$ nmol/l, граници $8,5-22,8$ nmol/l). Серумното ниво на FSH е значително по-високо при мъжете с ХЛ ($15,55 \pm 10,34$ mIU/ml vs $3,97 \pm 1,98$ mIU/ml, $p=0,001$) в сравнение с контролите мъже и е в граници $3,4 - 31,7$ mIU/ml. Нито един от мъжете контроли няма прояви на хипогонадизъм. Хипогонадизъм не се установява при преживелите ХЛ жени. Серумното ниво на TSH е повишено над референтните стойности при 50% от жените, лекувани за ХЛ, срещу 0% при жените контроли ($p=0,004$), при сходни нива на FT4.

Сравнение на двигателната активност между лекуваните за ХЛ и контролите показва, че при съпоставим брой участници от двете групи с адекватна на препоръките ФА (74% vs 72%, $p=0,90$) и сходно ниво на ФА ($1,66 \pm 0,32$ vs $1,73 \pm 0,43$, $p=0,55$), значимо по-малък процент от преживелите практикуват редовно спорт (16% vs 44%, $p=0,04$), честотата на интензивна/умерена

Табл.3. Биохимични и хормонални маркери при преживелите ХЛ, съпоставени с контролите

Показател	Преживели ХЛ (n=18)	Контроли (n=25)	p
Ca mmol/l	2,46 (0,13)	2,45 (0,10)	0,81
P mmol/l	1,14 (0,16)	1,15 (0,18)	0,78
Vit D ng/ml	26,17 (12,02)	25,59 (10,56)	0,86
PTH pg/ml	36,82 (18,59)	32,69 (18,94)	0,47
SDS _{IGF-1}	2,75 (3,53)	1,97 (2,15)	0,37
TSH mIU/l	2,67 (1,42)	2,13 (1,13)	0,16
FT4 pmol/l	14,18 (1,60)	13,91 (1,58)	0,58
LH mIU/ml	10,42 (16,42)	5,49 (2,37)	0,21
FSH mIU/ml	19,66 (26,43)	4,79 (2,12)	0,02
Testosteron nmol/l	9,60 (7,38)	11,31 (11,49)	0,58

спортна ФА за седмица при тях е двукратно пониска ($1,6 \pm 2,1$ vs $3,7 \pm 3,4$, $p=0,02$) при по-кратка продължителност на заниманията (90 ± 127 мин/седм. vs 279 ± 419 мин/седм., $p=0,06$); GLAs също е по-нисък ($24,32 \pm 19,24$ vs $37,60 \pm 26,86$, $p=0,07$). Тези разлики са още по-изразени при жените, които имат по-редки спортни занимания за седмица ($0,87 \pm 1,13$ vs $2,42 \pm 1,93$, $p=0,05$) и близо два пъти по-нисък GLAs ($18,75 \pm 9,51$ vs $32,58 \pm 15,19$, $p=0,03$).

Показателите на КМП, мастната и мускулна маса при преживелите в сравнение с контролната група са представени на Табл. 4.

Антропометричните показатели и елементите на телесната композиция при преживелите ХЛ и контролите не показват значими различия. Лекуваните за ХЛ имат сходни ВМС, BMD и BMD T-score, но по-нисък BMD Z-score ($p=0,04$) в сравнение с контролите. При анализ на показателите на костното здраве между преживелите мъже и преживелите жени в сравнение със съответните контроли не се установяват значими различия. Нито един участник няма ниска за възрастта КМП (BMD Z-score <-2). Дефицит

на КМП (Z-score <-1) е налице при 3/11 (27,3%) от мъжете с ХЛ и при 1/13 (7,7%) от контролите мъже ($p=0,24$). Нито една от лекуваните жени няма BMD Z-score <-1. T-score <-1 се установява при трима (33%) от пациентите мъже срещу 0% при мъжете контроли ($p=0,02$) и 0% при пациентите жени ($p=0,10$). Двама от мъжете с дефицит на КМП имат и нисък T-score – съответно -1,1 и -2,3; във втория случай и анамнеза за множествена посттравматична фрактура след края на лечението.

При двама от тримата мъже с дефицит на КМП клиничният и хормонален статус обективизират хипергонадотропен хипогонадизъм (след интензивна конвенционална ХТ, а в един случай и абдоминална ЛТ; третият пациент е лекуван с миелоаблативна терапия и автоложна трансплантация на периферни стволови клетки).

При пациентите в ремисия на ХЛ се установява умерена положителна корелация на BMD с LM ($r=0,667$, $p=0,003$), ALM ($r=0,693$, $p=0,001$), честотата ($r=0,586$, $p=0,01$) и продължителността ($r=0,588$, $p=0,01$) на седмичната спортна ФА и

Табл. 4. Показатели на костна плътност и телесна композиция при участниците

Показател	Преживели ХЛ (n=18)	Контроли (n=25)	p
	ср. ст. (SD)	ср. ст. (SD)	
ВМС g	2810,8 (610,4)	2860,9 (551,9)	0,78
BMD g/m ²	1,17 (0,10)	1,21 (0,11)	0,17
BMD Z-score	-0,03 (1,07)	0,69 (1,19)	0,04
BMD T-score	-0,20 (0,92)	0,48 (1,27)	0,07
FMI kg/m ²	7,24 (4,00)	5,75 (3,31)	0,18
LMI kg/m ²	16,23 (2,68)	15,75 (2,92)	0,58
ALMI kg/m ²	7,65 (1,59)	7,26 (1,61)	0,44

слаба отрицателна връзка със серумното ниво на FSH ($r = -0,209$, $p = 0,40$).

При мултивариационен анализ със зависима променлива BMD, включващ пол, възраст при диагнозата, терапевтични въздействия (кумулятивна доза глюкокортикоиди, доза на лъчетерапия), параметри на телесната композиция (LM), наличие на хипогонадизъм и адекватна на препоръките физическа активност ($R^2 = 65\%$), независимите фактори, които в комбинация най-значимо предвиждат вариациите на BMD, са LM ($\beta = 0,831$, $t = 5,035$, $p < 0,0001$), възраст при диагнозата ($\beta = 0,755$, $t = 3,202$, $p = 0,006$) и доза на проведената лъчетерапия ($\beta = -0,673$, $t = -2,802$, $p = 0,013$).

ОБСЪЖДАНЕ

Анализът в цялата група преживели ХЛ показва липса на тежка абнормност в показатели на костното здраве при сравнение със здрави контроли и потвърждава наблюденията на други автори (5,10). Все пак, преживелите имат значимо по-нисък BMD Z-score от връстниците си и честота на умерен дефицит на КМП 16,7%, като са засегнати единствено мъже, на фона на висок процент, индуциран от терапията хипогонадизъм.

За разлика от други малигнени хемопатии, лечението на ХЛ е с кратка продължителност и включва по-малки кумулативни дози ГК. Дългосрочните последици върху костното здраве са сравнително по-редки и не толкова тежки. Ефектът от лечението върху костния метаболизъм при преживелите ХЛ се обяснява в две посоки. Първият възрастов пик на болестта съвпада с периода на най-интензивна минерализация на скелета и ГК интерферира с този процес. От друга страна, ендокринните последици (основно хипогонадизъм и хипотиреоидизъм), индуцирани от ХТ и ЛТ, нарушават трайно скелетното развитие, предизвикват ранна загуба на костна маса и инхибират репаративните процеси на костта.

Подобно на докладваното от Kaste et al., в нашата серия средната възраст при диагнозата е по-малка при мъжете ($11,73 \pm 3,5$ г.) в сравнение с жените ($14,78 \pm 1,70$ г.), ($p = 0,02$). Доколкото при здрави деца и юноши, минерализацията е изпълнена в по-голямата си част към 14-ата година при момчетата и 12-ата при момичетата (11), може да се изведе хипотеза, че болните от мъжки пол в серията са лекувани точно около периода на максимално натрупване на костна минерална маса и са изложени на по-голям увреждащ ефект от ГК. Възрастта при диагнозата е независим фактор за КМП в нашата серия, но не потвърждава тази хипотеза. Не се потвърждава и наблюдавана-

та от някои автори обратна зависимост на КМП от възрастта при начало на лечението. По-голяма възраст при диагнозата сигнификантно повлиява SDS_{BMD} (редукция с 0,127 за всяка година) в краткосрочен интервал след завършено лечение според докладваното от Muszynska-Roslan et al. В серията на Kaste et al. момчета, диагностицирани на възраст над 14 г., имат 6,5 пъти по-висок риск за понижен Z-score $< -1,5$ между 5 и 12 г. след началото на терапията. В настоящата група кумулативната доза ГК не е независим фактор за ниска КМП, вероятно поради големия брой болни с продължително лечение.

Прави впечатление високият процент хипогонадизъм сред мъжете в нашата серия. Този късен ефект на алкилиращата терапия е добре познат при ХЛ и е причина за модификации в терапевтичните схеми при пациентите от мъжки пол (12-14). Гонадната токсичност е пропорционална на кумулативната доза алкиланти (15). Приложените дози при изследваните от нас пациенти са значителни поради продължителна конвенционална терапия в по-ранния времеви период и включването на трансплантационни режими през последните години. Не можем да интерпретираме еднозначно ролята на ХТ (хипогонадизъм) и ГК (намалена минерализация) по отношение на КМП на преживелите, тъй като повечето от болните са лекувани с комбинирана химио- и лъчетерапия. Ендокринопатия, вследствие директна лъчева увреда на гонадите или на щитовидната жлеза, е сравнително често усложнение в хода на лечението. Тестисите са силно радиочувствителен орган и облъчването в областта на тазовите и ингвинални лимфни вериги има потенциал за гонадна токсичност, както е случаят при един от мъжете с ниска КМП в нашата серия. Въпреки повишените нива на TSH при преживелите жени и субституираща хормонална терапия при една от тях, дисфункцията на щитовидната жлеза не се отразява на КМП в анализирания група.

В крайна сметка, трима пациенти, лекувани с интензивна или продължителна химиотерапия, един от които и с висока доза лъчетерапия върху ингвинални/тазови лимфни вериги, се представят с дефицит на КМП и понижен T-score в края на двадесетте си години.

Анализът в серията показва корелация между мускулната маса, показателите на ФА и КМП. Такава връзка е обективизирана както в млада (16), така и в напреднала възраст (17), при здрави индивиди и при различни заболявания, включително малигнени хемопатии (18). В този сми-

съл, въпреки че отговаря на минималната препоръчителна здравословна ФА, значително намалената двигателна активност на преживелите ХЛ в сравнение с връстниците им е рисков фактор за последващо задълбочаване на съществуващите абнормности в показателите на костното им здраве. Стимулиране и мотивиране на пациентите към здравословни поведенчески модели, интервенции, насочени към увеличаване на мускулната маса и мускулната сила, имат потенциала да отложат развитието на остеопороза и свързаните с нея усложнения.

Основна слабост на настоящото изследване е, че изследваната таргетна група е малка, което пречи да се направят категорични заключения и резултатите следва да се обсъждат като предварителни. Голям процент от участниците са лекувани в по-ранен период и с по-продължителна и интензивна терапия. Липсата в близкото минало на унифициран терапевтичен протокол за лечение на ХЛ в детска възраст в центровете в страната, по-големите дози лъчетерапия, използвани включително и при деца, и невъзможността за обективно верифициране на постигнатия клиничен ефект към тогавашния момент обясняват факта, че около 30% от пациентите с ХЛ в дълготрайна ремисия в тази серия са претретирани с конвенционалното си лечение. Интензитетът на терапевтичната експозиция обяснява по-високата честота на дефицит на КМП в сравнително млада възраст при изследваните.

В съвременните протоколи интензивността на терапията е риск-адаптирана, с намалена продължителност на ХТ и стеснени индикации на ЛТ, което вероятно ще промени тежестта на дълготрайните късни ефекти по отношение на КМП. Но при една сравнително голяма група болни, успешно лекувани за ХЛ в миналото, насоченото и адаптирано спрямо терапевтичната експозиция проследяване е от критично значение за навременно откриване и лечение на индивидите с влошено костно здраве и предотвратяване на остеопорозата и свързаните с нея късна морбидност и инвалидизация.

ЛИТЕРАТУРА

- van Leeuwen FE, Ng AK. Late sequelae in Hodgkin lymphoma survivors. *Hematol Oncol* 2017;35(S1):60-66
- van Dorp W, van Beek RD, Laven JSE, Pieters R, de Munick Keizer-Schrama SMPF, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Human Reprod Update* 2012;18(1):12-28
- Sala A, Talsma D, Webber C, Pogsate S, Atkinson S, Barr R. *Eur J Cancer Care* 2007;16:373-379
- van Breek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Hakvoort-Cammel FG, van den Bos C, van der Pal HJH, Krenning EP, de Rijke YB, Pietrrs R, de Muinck Keizer-Schrema SMPF. Bone mineral density, growth, and thyroid function in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy only. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1904-1909
- Muszynska-Roslan K, Latoch E, Konstantynowicz J, et al. Bone mineral density in pediatric survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Advances Med Sci* 2014;59:200-205
- Godin G, RJ Shephard. Godin leisure-time exercise questionnaire. *Med Sci Sports Exerc* 1997;26 Suppl 6:S36-38
- Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization 2010 ISBN 9789241599979
- Grabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, Fuleihan GEH, Kecskemety HH, Jaworski M, Gordon CM; International Society for Clinical Densitometry Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The Revised 2013 ISCD Pediatric Official Position. *J Clin Densitom* 2014;17:225-242
- Препоръки за добра практика по остеопороза, БДЕ, София, 2013
- Kaste SC, Metzger ML, Minhas A, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma survivors at negligible risk for significant bone mineral density deficits. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(4):516-521
- Whiting SJ, Vatanparast H, Baxter-Jones A, et al. Factors that affect bone mineral accrual in the adolescent growth spurt. *J Nutr* 2004;134:696S-700S
- Clark ST, Radford JA, Crowther D, Swindell R, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of ChVPP and seven-drug hybrid regimen. *J Clin Oncol* 1995;13:134-139

13. Heikens J, Behrendt H, Adriaanse R, Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 1996;78:2020-2024
14. Schellong G, Treatment of children and adolescents with Hodgkin's disease: the experience of the German-Austrian Paediatric Study Group. *Baillieres Clin Hematol* 1996;9:619-634
15. van Beek RD, Smit M, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Inhibin B is superior to FSH as a serum marker for spermatogenesis in men treated for Hodgkin's lymphoma with chemotherapy during childhood. *Hum Reprod* 2007;22:3215-3222
16. Makovey J, Naganathan V, Sambrook P. Gender differences in relationships between body composition components, their distribution and bone mineral density: a cross-sectional opposite sex twin study. *Osteoporos INT* 2005;16(12):1495-14505
17. Gomez-Cabello A, Ara I, Gonzalez-Agüero A, et al. Effects of training on bone mass in older adults. *Sports Med.* 2012;42(4):301-325
18. Joyce ED, VG Nolan, Ness KK, et al. Association of muscle strength and bone mineral density in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92(6):873-879

Адрес за кореспонденция:

Милена Белчева
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
Клиника по детска хематология и онкология
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна 9010
e-mail: milenabeltcheva@yahoo.com