

УДК 616.71-007.234-06:616.151.5

©І. В. Жулкевич, Р. Й. Вибирана, К. В. Баранніков

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

КЗТОР “Тернопільська університетська лікарня”

ВІКОВА ДИНАМІКА ЗМІН СТАНУ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

ВІКОВА ДИНАМІКА ЗМІН СТАНУ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ – Вивчено вікову динаміку змін стану мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта в 134 хворих (жінок – 62, чоловіків – 72) на хронічну лімфоїдну лейкемію у двох вікових категоріях – до і старше 60 років, залежно від тривалості та стадії захворювання. Структурно-функціональний стан кісткової тканини вивчали за даними денситометричного дослідження поперекового відділу хребта на двофотонному кістковому рентгенівському абсорбціометрі DPX-A фірми “Lunar Corp”. Встановлено, що остеопенічний синдром є складовою частиною клінічного перебігу хронічної лімфоїдної лейкемії (ХЛЛ) – найменший його відсоток (25 %) простежують в категорії чоловіків до 60 років з тривалістю захворювання до 1 року, а найбільший (100 %) – у категорії жінок до і старше 60 років – в групах з тривалістю захворювання більше 5 років. Остеопенічні та остеопоротичні зміни кісткової тканини поперекового відділу хребта спостерігали як в групі чоловіків, так і жінок, хворих на ХЛЛ, до і старше 60 років.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ – Изучено возрастную динамику изменения состояния минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника в 134 больных (женщин – 62, мужчин – 72) хронической лимфоидной лейкемией в двух возрастных категориях – до и старше 60 лет, в зависимости от длительности и стадии заболевания. Структурно-функциональное состояние костной ткани изучали по данным денситометрического исследования поясничного отдела позвоночника на двофотонном костном рентгеновском абсорбциометре DPX-A фирмы “Lunar Corp”. Установлено, что остеопенический синдром является составной частью клинического течения хронической лимфоидной лейкемии (ХЛЛ) – меньший его процент (25 %) встречается в категории мужчин до 60 лет с длительностью заболевания до 1 года, а наибольший (100 %) – в категории женщин до и старше 60 лет – в группах с длительностью заболевания более 5 лет. Остеопенические и остеопоротические изменения костной ткани поясничного отдела позвоночника наблюдались как в группе мужчин, так и женщин больных ХЛЛ до и старше 60 лет.

AGE DYNAMICS OF BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA – It was studied the age dynamic of changes of bone mineral density of the lumbar spine in 134 patients (women – 62 men – 72) with chronic lymphoid leukemia in two age categories of patients – to and over 60 years depending on the duration and stage of disease. Structural-functional state of bone tissue was studied according to the densitometric study of lumbar spine bone X-rays on two-fotoned absorbcyometry DPX-A company “Lunar Corp”. It was found out that osteopenic syndrome is a part of the clinical course of CLL – its lowest percentage (25 %) found in this category of men to 60 years with disease duration to 1 year, and the highest (100 %) – in the category of women 60 and older than 60 years – in groups with disease duration more than 5 years. Osteopenic and osteoporotic bone changes of the lumbar spine was observed both in the group of men and women patients with CLL to and over 60.

Ключові слова: хронічна лімфоїдна лейкемія, остеопороз, вікова динаміка.

Ключевые слова: хроническая лимфоидная лейкемия, остеопороз, возрастная динамика.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, osteoporosis, age-related dynamics.

ВСТУП Хронічна лімфоїдна лейкемія (ХЛЛ) – індолентна лімфоїдна пухлина В-клітинного походження, при якій відбувається злаякісна проліферація малих, морфологічно зрілих В-лімфоцитів з тенденцією до їх накопичення в кістковому мозку, периферичній крові та лімфоїдних органах. ХЛЛ є найпоширенішою лімфопроліферативною пухлиною серед людей старшого віку, середній вік хворих складає приблизно 65 років і тільки 10–15 % пацієнтів – молодші 50 років. Захворюваність на ХЛЛ характеризується нерівномірною розповсюдженістю і складає 25–30 % всіх лейкозів та 9 % усіх злаякісних новоутворень в країнах Європи та Північної Америки (від 1,5 до 4,2 на 100 тис. населення) та 3–5 % у країнах Азії [2, 5]. Щорічно в США виявляють до 8500 нових випадків цього захворювання [8]. Чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1. В останні 10–15 років спостерігають значний прогрес у лікуванні ХЛЛ – досягнуто можливостей повної ремісії та зростання безрецидивного і, як наслідок, загального виживання та ставить про якість життя хворих на ХЛЛ.

Проте фактично не вивчено розповсюдженості остеопоротичних уражень кісткової тканини в хворих на ХЛЛ у різних вікових групах, що унеможливує своєчасну діагностику остеопенічного синдрому в даній категорії хворих і проведення адекватного лікування.

Метою роботи було на основі даних двофотонної денситометрії вивчити розповсюдженість змін мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ХЛЛ. Визначити розповсюдженість, частоту виникнення та основні фактори ризику вторинного остеопорозу при ХЛЛ у чоловіків і жінок різних вікових груп – до і старше 60 років.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 134 хворих на ХЛЛ, з них 72 – чоловіків (середній вік – $(64,58 \pm 1,84)$ року) і 62 жінки (середній вік – $(61,72 \pm 1,52)$ року). Тривалість ХЛЛ визначали від часу верифікації захворювання і вона складала від 0 до 134 місяців.

Структурно-функціональний стан кісткової тканини вивчали за даними денситометричного дослідження поперекового відділу хребта на двофотонному кістковому рентгенівському абсорбціометрі DPX-A фірми “Lunar Corp.” (США). Структурно-функціональні характеристики кісткової тканини оцінювали за стандартними денситометричними критеріями [10] та критеріями ВООЗ [9].

У зв'язку з тим, що оригінальна денситометрична характеристика кісткової тканини поперекового відділу хребта базується на узагальненій оцінці за 102 стандартними показниками в межах даної статі, ми обмежились аналізом інтегральних показників у ділянці L_1-L_4 – Bone mineral content (BMC) – вміст мінералів у досліджуваній ділянці кісткової тканини, що на 95,0 %

визначається рівнем кальцію; – Bone mineral density (BMD) – мінеральна щільність досліджуваної ділянки кісткової тканини поперекового відділу хребта, г/см². Показник Young-adult (% і T-score) визначається за математичними моделями, що створені для різних вікових груп на основі популяційних досліджень і відображає порівняння мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у пацієнта до стандартного середнього популяційного показника, якого досягає здорова людина у віці 19–20 років, який визначається в % і ум. од. стандартного відхилення (Т). Коефіцієнт Т вказує на ступінь ризику виникнення переломів.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, прийнято наступні межі коливань мінеральної щільності кісткової тканини (табл. 1):

Таблиця 1. Межі коливань даних денситометричних досліджень

Результат денситометричного дослідження	Стан мінеральної щільності кісткової тканини
T > 1	Підвищена МЩКТ
-1 < T < 1	Норма
-2,5 < T < -1	Зменшена МЩКТ (остеопенія)
T < -2,5	Остеопороз

Діагноз ХЛЛ встановлювали за клініко-лабораторними критеріями згідно з стандартами діагностики і лікування [3]. Стадію захворювання визначали за Binet J.-L. [4]. Поділяли хворих за стадією перебігу захворювання, який наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Розподіл хворих за стадіями хронічної лімфоїдної лейкемії

Група обстежених хворих	Стадія перебігу ХЛЛ	
	II ст.	III ст.
Чоловіки (n=72)	38	34
Жінки (n=62)	30	32

Таблиця 3. Структурно-функціональний стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію залежно від тривалості захворювання

Вікова категорія	До 60 років						Старше 60 років					
	жінки			чоловіки			жінки			чоловіки		
	20		40		20		40					
Стать												
n=120	20			40			20			40		
	до року	1-5 років	до року	1-5 років	до року	1-5 років	до року	1-5 років	до року	1-5 років	до року	1-5 років
Вік (роки)	47,57 ±4,11	53,82 ±0,57	58,00 ±1,15	52,00 ±1,27	54,33 ±0,88	58,00 ±1,00	71,66 ±1,87	70,66 ±1,53	71,66 ±1,04	70,15 ±1,99	69,25 ±1,47	66,50 ±2,21
Тривалість захворювання (міс.)	4,14 ±1,30	28,50 ±3,55	85,33 ±12,72	4,35 ±2,24	25,19 ±1,77	101,00 ±31,00	3,67 ±0,94	32,00 ±3,16	118,75 ±18,68	5,07± 1,17	34,39± 4,15	81,00 ±5,74
BMC L ₁ -L ₄ (г)	57,82 ±4,73	54,44 ±2,61	54,41 ±2,28	70,81 ±2,75	64,58 ±3,79	62,26 ±0,30	52,14 ±3,25	48,74 ±3,67 ^Δ	46,75 ±3,19 ^Δ	64,66 ±3,79 [*]	67,82 ±5,81	74,13 ±2,29 [*]
BMD L ₁ -L ₄ (г/см ²)	1,04 ±0,06	1,00 ±0,03	0,99 ±0,03	1,15 ±0,02	1,03 ±0,04	1,08 ±0,01	1,00± 0,09	0,91 ±0,04 ^Δ	0,89 ±0,03 ^Δ	1,05± 0,03 [*]	1,05 ±0,04	1,14 ±0,02 [*]
T-score L ₁ -L ₄	-1,14 ±0,47	-1,48 ±0,28 ^Ω	-1,63 ±0,30 ^Ω	-0,56 ±0,120	-1,47 ±0,38 ^Ω	-1,10 ±0,10 ^Ω	-1,43 ±0,33 ^Δ	-2,27 ±0,37 ^Δ	-2,38 ±0,27 ^Δ	-1,41± 0,30 [*]	-1,38± 0,33	-0,68 ±0,19 [*]
Young Adult (%)	88,43 ±4,73	85,10 ±2,86	83,66 ±2,97	94,56 ±2,01	85,33± 3,85 ^Ω	89,00 ±1,00 ^Ω	85,47 ±3,37	76,80 ±3,84 ^Δ	75,42 ±2,77 ^Δ	85,92± 3,01	86,44± 3,24 [*]	93,50 ±1,89 [*]
Остеопороз (%)	14,29	0	33,37	6,25	14,29	0	20,00	40,00	41,67	23,08	31,25	0
Остеопенія (%)	42,86	90,00	66,67	18,75	38,10	50,00	40,00	33,33	58,33	38,46	18,75	0
Остеопенічний синдром (%)	57,14	90,00	100,00	25,00	52,39	50,00	60,00	73,33	100	61,54	50,00	0
Норма (%)	42,86	10,00	0	75,00	47,62	50,00	40,00	26,67	0	38,46	50,00	100

Примітки:

1. ^Δ – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих за тривалістю захворювання (чоловіки та жінки) за критерієм Брауна–Форсайта;

2. ^{*} – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між категоріями чоловіків до і старше 60 років за критерієм Брауна–Форсайта;

3. ^Ω – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між категоріями жінок до і старше 60 років за критерієм Брауна–Форсайта.

Статистичний аналіз та візуалізацію отриманих даних виконували за допомогою поширеної програми – статистичного пакета “OpenStat” (версія 3.5.5) і “Statgraphics” (версія 3.0), за рекомендаціями для статистичного дослідження біомедичних даних [7]. Визначення необхідного об’єму статистичної вибірки проводили за принципами J. H. Steiger та J. C. Lind [13]. Для спростування чи підтвердження “нульової” гіпотези обрали критерій непараметричної статистики згідно з рекомендаціями [1]. За основний критерій статистичного аналізу отриманих даних ми обрали робастний критерій Брауна–Форсайта, який є статистичним еталоном для дослідження масивів даних з нерівними об’ємами [6] і дозволяє (за відсутності заперечень у структурі статистичних даних до використання останнього) з високим рівнем передбачення значущих відхилень проводити статистичне дослідження в умовах зменшення об’єму вибірки [12], що особливо важливо при медико-біологічних дослідженнях.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в дослідженні дані наведено в таблицях 3 та 4. За результатами первинного денситометричного обстеження виявлено загальне зменшення вмісту мінералів і мінеральної щільності кісткової тканини як у групі чоловіків, так і жінок, хворих на ХЛЛ, при збереженні загальної тенденції вищого рівня вивчених показників у групі чоловіків, хворих на ХЛЛ.

Аналізуючи вік обстежених нами чоловіків та жінок в обох вікових категоріях до і старше 60 років, слід зазначити їх тотожність в групах з II та III стадіями захворювання. Проте, оцінюючи тривалість захворювання в різних вікових категоріях у групах чоловіків і жінок, слід зазначити достовірну суттєву різницю у групі жінок з III стадією ХЛЛ порівняно з чоловіками в категорії до і старше 60 років.

Рівень вмісту мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта в групі жінок у вікових кате-

Таблиця 4. Структурно-функціональний стан кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію залежно від стадії захворювання

Вікова група	До 60 років				Старше 60 років			
	жінки		чоловіки		жінки		чоловіки	
Стать	20		40		42		32	
n=134								
Стадія захворювання	II ст.	III ст.	II ст.	III ст.	II ст.	III ст.	II ст.	III ст.
Вік (роки)	52,19±1,20	51,83±3,86	53,17±0,76	55,30±1,05	70,55±1,22	71,44±1,22	70,43±1,42	67,29±1,39
Тривалість захворювання (міс.)	19,25±4,66	47,00±16,61	21,75±5,11	21,40±3,79	30,30±6,72	58,52±14,01	22,76±1,42	35,00±8,82
BMC L ₁ -L ₄ (г)	56,79±2,92	56,95±3,20	69,45±2,40 ^Δ	61,18±6,06	54,76±4,49	49,85±2,41 ¹	71,10±3,68 ^Δ	73,72±8,20 ^{Δ*}
BMD L ₁ -L ₄ (г/см ²)	1,05±0,04	1,04±0,06	1,11±0,03 ^Δ	1,03±0,09	0,99±0,05	0,96±0,03	1,12±0,04 ^Δ	1,12±0,06 ^{Δ*}
T-score L ₁ -L ₄	-1,13±0,30	-1,17±0,52	-0,76±0,22 ^Δ	-1,55±0,74 ^Δ	-1,56±0,45 ^Ω	-1,83±0,28 ^Ω	-0,80±0,36 ^Δ	-0,79±0,55 ^Δ
Young Adult (%)	88,68±3,11	88,17±5,33	91,31±2,07	84,70±7,31	83,75±4,59	81,32±2,89 ^Ω	91,90±3,58	92,28±5,42 ^Δ
Остеопороз (%)	6,25	0	6,45	20,00	30,00	32,00	19,05	28,57
Остеопенія (%)	62,50	100	41,94	30,00	30,00	44,00	24,81	14,29
Остеопенічний синдром (%)	68,75	100	54,39	50,00	60	76,00	43,86	42,86
Норма (%)	31,25	0	51,61	50,00	40,00	24,00	57,14	57,14

Примітки:

- ^Δ – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між групами хворих з II та III стадіями ХЛЛ (чоловіки та жінки) за критерієм Брауна–Форсайта;
- ^{*} – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між категоріями чоловіків до і старше 60 років за критерієм Брауна–Форсайта;
- ^Ω – достовірність (0,001<p<0,05) різниці між категоріями жінок до і старше 60 років за критерієм Брауна–Форсайта.

горіях до і старше 60 років був достовірно нижчий, ніж в групах чоловіків у відповідних вікових категоріях.

Оцінюючи вміст мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта в категорії до і старше 60 років, слід відмітити достовірне зниження цього показника у жінок з III стадією ХЛЛ та його зростання в категорії чоловіків старше 60 років з III стадією захворювання порівняно з групою чоловіків до 60 років. Подібний висновок ми отримали при статистичному аналізі рівня мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта. Показник T-score був достовірно сталим в групі жінок категорії до 60 років і чоловіків старше 60 років з II та III стадіями ХЛЛ і достовірно зменшився в групі чоловіків з II та III стадіями ХЛЛ у категорії до 60 років та жінок старше 60 років.

Вміст мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта в категорії жінок до і старше 60 років

при тривалості захворювання до 1 року достовірно не відрізнявся та був достовірно знижений у жінок старше 60 років при тривалості захворювання 1–5 років та більше 5 років порівняно з жінками до 60 років.

Оцінюючи отримані дані про розповсюдження остеопенічного синдрому (сумарне значення остеопоротичних і остеопенічних змін) кісткової тканини поперекового відділу хребта в різних вікових категоріях та групах хворих залежно від стадії захворювання, слід визначити, що найменше його значення (25 %) зустрічається в категорії чоловіків до 60 років з тривалістю захворювання до 1 року, а найбільше (100 %) – в категорії жінок до і старше 60 років – в групах з тривалістю захворювання більше 5 років (рис. 1). Особливо слід відмітити, що найменший, виявлений нами відсоток розповсюдження остеопенічного синдрому, перевищує середньопопуляційний рівень розповсю-

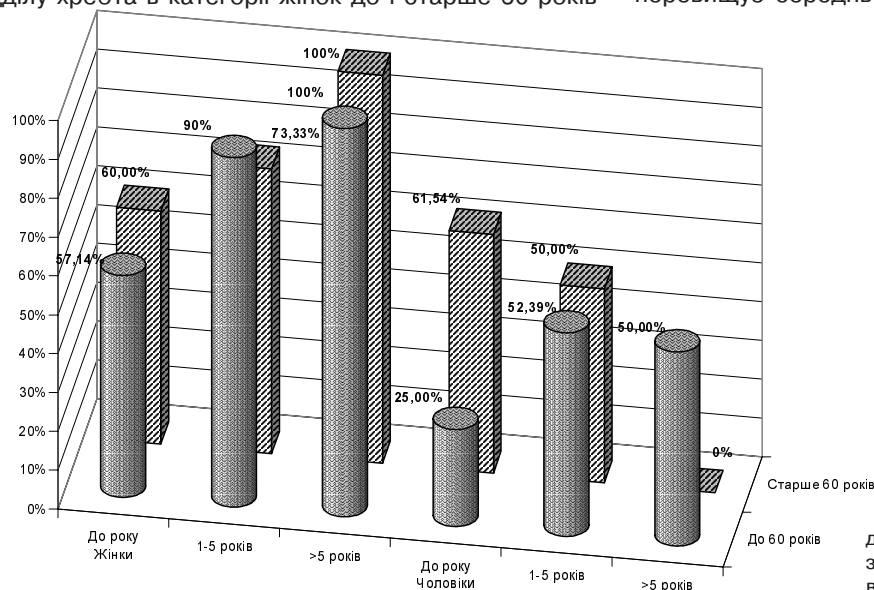


Рис. 1. Структура остеопенічного синдрому в хворих на ХЛЛ різних вікових груп залежно від статі та тривалості захворювання.

дження даного синдрому в здорових чоловіків до 60 років. Водночас, при аналізі даних денситометрії кісткової тканини поперекового відділу хребта в категорії чоловіків старше 60 років з тривалістю захворювання більше 5 років є незрозумілим достовірне зростання вмісту мінералів, мінеральної щільності кісткової тканини та інтегральних показників стану кісткової тканини (T-score та Young Adult) і відсутність денситометричних проявів остеопенічного синдрому в даній групі. Оцінюючи цей факт, слід звернутися до дослідження французьких дослідників, проведеного в 90-х роках минулого століття, де виявлено позитивний вплив тривалого прийому хлорамбуцилу на стан мінеральної щільності кісткової тканини, а основним методом вивчення кісткової системи була саме двофотонна кісткова рентгенівська абсорбціометрія [11].

ВИСНОВКИ На основі паралельної оцінки денситометричних даних за статевою ознакою в категоріях хворих до і старше 60 років, залежно від тривалості та стадії ХЛЛ, ми прийшли до наступних висновків:

1. Рівень вмісту мінералів у кістковій тканині поперекового відділу хребта в групі жінок у вікових категоріях до і старше 60 років був достовірно нижчим, ніж в групах чоловіків у відповідних вікових категоріях.

2. Остеопенічні та остеопоротичні зміни кісткової тканини поперекового відділу хребта спостерігали як в групі чоловіків, так і жінок, хворих на ХЛЛ, до і старше 60 років.

3. Остеопенічний синдром є складовою частиною клінічного перебігу ХЛЛ – найменший його відсоток (25 %) відмічають у категорії чоловіків до 60 років з тривалістю захворювання до 1 року, а найбільший (100 %) – в категорії жінок до і старше 60 років – в групах з тривалістю захворювання більше 5 років.

Проте нез'ясованим залишається питання про відсутність денситометричних проявів остеопенічного синдрому в групі чоловіків старше 60 років з тривалістю захворювання на ХЛЛ більше 5 років, що і є перспективою подальших наших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Афифи А. Статистический анализ. Подход к использованию ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен. – М. : Мир, 1982. – 488 с.
2. Abraham B. Statistical methods for forecasting / B. Abraham, J. Ledolter. – New York: Wiley. – 2003. – 560 p.
3. Программное лечение заболеваний крови / под ред. В. Г. Савченко. – М. : Практика, 2012. – 1056 с.
4. Стандарти в гематології / за ред. Я. І. Виговської, В. Л. Новака. – Львів : ПП "Кварт", 2002 – 165 с.
5. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis / J.-L. Binet, A. Auquier, G. Dighiero [et al.] // *Cancer*. – 1981. – Vol. 48. – P. 198–206.
6. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2009, Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)-Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels / Ahmedin Jemal, P. Edgar Simard, Christina Dorell [et al.] / *JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published January 7, 2013 / Page 1 of 27*.
7. Brown M. B. Robust tests for the equality of variances / M. B. Brown, A. B. Forsythe // *Journal of the American Statistical Association*. – 1974. – Vol. 69. – P. 264–267.
8. Cleveland W. S. Visualizing data / W. S. Cleveland. – Murray Hill, NJ: AT&T, 1993. – 220 p.
9. Delgado J. Emerging therapies for patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia / J. Delgado, J. Briones, J. Sierra // *Blood Rev.* – 2009. – Vol. 23(5). – P. 217–224.
10. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry / D. T. Baran, K. G. Faulkner, H. K. Genant [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 1997. – Vol. 61. – P. 433–440.
11. DPX-IQ-Imaging Densitometer. Reference Manual. – Lunar Corporation, 1996.
12. Effect of chlorambucil on bone mineral density in the course of chronic lymphoid leukemia / J. Leone, J.P. Vilque, D. Jolly, [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 1998. – Vol. 61(2). – P. 135–139.
13. Olejnik S. F. Type I error rates and power estimates of selected parametric and nonparametric tests of scale / S. F. Olejnik, J. Algina // *Journal of Educational Statistics*. – 1987. – Vol. 12. – P. 45–61.
14. Steiger J. H. Statistically-based tests for the number of common factors / J. H. Steiger, J. C. Lind // Paper presented at the annual Spring Meeting of the Psychometric Society in Iowa City. May 30. – 1980.

Отримано 06.02.13