

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45

УДК 616-006.441-06:616.71-007.234

EDN: LHFKGU

Ю.С. Китаева*^{1,3}, Е.А. Праскурничий²¹ — ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия² — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия³ — ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
Екатеринбург, Россия

ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ

Y.S. Kitaeva*^{1,3}, E.A. Praskurnichiy²¹ — Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yekaterinburg, Russia² — «State Scientific Center of the Russian Federation — A.I. Burnazyan Federal Medical
Biophysical Center» of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia³ — Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia

Predictors of Bone Mineral Density Reduction in Patients with Hodgkin's Lymphoma Associated with Pathogenetic Therapy

Резюме

Лимфома Ходжкина чаще встречается в популяции молодых пациентов. Увеличение общей и безрецидивной выживаемости увеличивает вероятность развития постцитостатических осложнений в виде снижения минеральной плотности костной ткани и связанных с этим низкоэнергетических переломов. **Целью работы** является оценка факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина после стандартной полихимиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материал и методы. В исследование включены 118 человек, из них 88 человек — пациенты с лимфомой Ходжкина и 30 человек — группа контроля. Исследуемая группа пациентов с лимфомой Ходжкина разделена на 2 группы: пациенты, получившие стандартную полихимиотерапию, и пациенты, получившие стандартную полихимиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Для всех пациентов измерения минеральной плотности кости проводились с использованием сканера HologicDiscovery QDR (США) в поясничном отделе позвоночника (L2 — L4) и в области бедра (общая площадь бедра и шейки бедра). Были выбраны минимальные измерения минеральной плотности костной ткани и Т-критериев в области бедра и шейки бедра, для молодых пациентов подсчитан Z-критерий. **Результаты.** По результатам денситометрии в обеих исследуемых группах не наблюдалось снижение минеральной плотности костной ткани ниже возрастной нормы. У 13 пациентов (30 %), получивших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, выявлено снижение Т-критерия, что соответствует остеопении и остеопорозу. В группе стандартной ПХТ снижение Т-критерия наблюдается у 6 пациентов (14 %): до остеопении — у 3 пациентов (7 %), до остеопороза — у 3 пациентов (7 %). Все пациенты с лимфомой Ходжкина, включенные в исследование, получали высокие дозы глюкокортикостероидов. Не выявлено зависимости снижения МПК, Z-критерия и риска низкоэнергетического перелома от стадии и варианта заболевания. **Заключение.** Высокая частота встречаемости снижения плотности костной ткани с учетом благоприятного прогноза для жизни пациентов с лимфомой Ходжкина указывает на необходимость разработки схем профилактики развития остеопороза и остеопении.

Ключевые слова: Лимфома Ходжкина, денситометрия, остеопороз, минеральная плотность костной ткани

*Контакты: Юлия Сергеевна Китаева, e-mail: JKhema@yandex.ru

*Contacts Yulia S. Kitaeva, e-mail: JKhema@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4092-6305>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 27.04.2022 г.

Принята к публикации 03.11.2022 г.

Для цитирования: Китаева Ю.С., Праскурничий Е.А. ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(1): 36-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45. EDN: LHFKGU

Abstract

Hodgkin's lymphoma is more common in the younger patient population. An increase in overall and recurrence-free survival increases the likelihood of developing post-cytostatic complications in the form of a decrease in bone mineral density and associated low-energy fractures. **The aim of the work** is to evaluate risk factors for bone mineral density decrease in patients with Hodgkin's lymphoma after standard polychemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Material and Methods:** The study included 118 people, of which 88 people were patients with Hodgkin's lymphoma and 30 people were the control group. The study group of patients with Hodgkin's lymphoma was divided into 2 groups: patients who received standard polychemotherapy and patients who received standard polychemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. For all patients, measurements of bone mineral density were performed using the HologicDiscovery QDR scanner (USA) in the lumbar spine (L2–L4) and in the thigh region (total area of the thigh and femoral neck). The minimum measurements of bone mineral density and T-scores in the hip and femoral neck were selected, and the Z-score was calculated for young patients. **Results:** According to the results of densitometry in both study groups, there was no decrease in bone mineral density below the age norm. In 13 patients (30 %) who received autologous hematopoietic stem cell transplantation, a decrease in T-score was found, which corresponds to osteopenia and osteoporosis. In the standard PCT group, a decrease in the T-criterion was observed in 6 patients (14 %): to stagnation — in 3 patients (7 %), to osteoporosis — in 3 patients (7 %). All patients with Hodgkin's lymphoma included in the study received high doses of glucocorticosteroids. There was no correlation between the decrease in BMD, Z-criterion and the risk of low-energy fracture on the stage and variant of the disease. **Conclusion:** The high incidence of bone density reduction, taking into account a favorable prognosis for the life of patients with Hodgkin's lymphoma, indicates the need to develop schemes for the prevention of osteoporosis and osteopenia.

Key words: *Hodgkin's lymphoma, densitometry, osteoporosis, bone mineral density*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.04.2022

Accepted for publication on 03.11.2022

For citation: Kitaeva Y.S., Praskurnichiy E.A. Predictors of Bone Mineral Density Reduction in Patients with Hodgkin's Lymphoma Associated with Pathogenetic Therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(1): 36-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45. EDN: LHFKGU

ЛХ — лимфома Ходжкина, МПК — минеральная плотность костной ткани, ПХТ — полихимиотерапия, аутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ГКС — глюкокортикостероиды, PR — частичная ремиссия, CR — полная ремиссия, PD — прогрессирование, SD — стабилизация, DXA-сканирование костей — двухэнергетическая абсорбциометрия костной ткани

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) представляет собой злокачественное заболевание лимфатической системы, возникающее при нарушении лимфопоэза В-лимфоцитов в лимфатическом узле и имеющее характерное лимфогенное метастазирование [1]. Заболевают лица любого возраста, при этом пик заболеваемости приходится на период 20-35 лет [2].

В течение последнего времени заболеваемость ЛХ существенно не изменилась, однако снизилась летальность и увеличилась продолжительность жизни пациентов [3]. Прогноз выживаемости с данным заболеванием при использовании современных методов лечения является относительно благоприятным. У большинства больных после применения стандартной полихимиотерапии (ПХТ) первой линии возможно излечение [2].

Современным и весьма эффективным методом лечения при рецидивном или рефрактерном течении

ЛХ является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), применение которой сопровождается увеличением количества излечившихся пациентов. Однако повышение показателя выживаемости при ЛХ сопряжено с ростом вероятности развития осложнений (в том числе инвалидизирующих и жизнеугрожающих), проводимой ранее цитостатической терапии. Среди множества отдаленных осложнений ПХТ и аутоТГСК выявляется патология опорно-двигательного аппарата, развивающаяся в результате метаболических костных поражений — остеопороза и связанных с ним низкоэнергетических переломов [2,3]. Механизмы развития остеопороза у пациентов с ЛХ изучены недостаточно. В ряде литературных источников снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) представлено как следствие нарушения формирования и разрушения костной ткани, повышенной резорбции костей, в результате действия таких факторов, как применение

цитостатических препаратов, глюкокортикостероидов (ГКС), нутритивный дефицит, гиподинамия. [3,4]. В этом контексте проблемы диагностики и профилактики остеопороза представляются весьма актуальными для онкогематологии.

Цель исследования: оценить факторы риска снижения МПК у пациентов с лимфомой Ходжкина после стандартной ПХТ и аутоТГСК.

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 118 человек, из них 30 человек — группа контроля и 88 пациентов, поступивших в отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» с подтвержденным диагнозом ЛХ.

Пациенты с установленным диагнозом были разделены на две основные равные по числу участников (n=44) группы: первая группа — лица, получившие стандартную ПХТ (15 мужчин (34 %), 29 женщин (66 %), медиана возраста 32.5 года), вторая группа — пациенты, получившие стандартную ПХТ и 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.

Критериями включения в исследование являлись: 1) достоверный диагноз лимфомы Ходжкина; 2) показания к проведению стандартной ПХТ и/или ПХТ+аутоТГСК. Критериями исключения из

исследования: 1) заболевания эндокринной системы (гиперкортицизм, тиреотоксикоз и др.); 2) ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка); 3) заболевания органов пищеварения (синдром мальабсорбции, состояния после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте, печеночная недостаточность); 4) онкологические заболевания в анамнезе; 5) алкоголизм и наркомания.

Диагноз ЛХ устанавливался на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биопсированного лимфатического узла.

Морфологически выделяют две формы данного заболевания: классическая ЛХ и нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием, которая встречается только в 5 % всех случаев заболевания [1]. В свою очередь классическая ЛХ имеет 4 гистологических варианта с единым иммунофенотипом: нодулярный склероз (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и вариант с лимфоидным истощением [1]. Неблагоприятные варианты с лимфоидным истощением и нодулярным склерозом II типа встречаются не более чем в 10 % случаев [1, 2].

В сформированных группах пациенты разделились в зависимости от гистологического варианта заболевания. Наибольшее количество имело нодулярный склероз — 40 пациентов (91 %) в первой группе и 41 пациент (93 %) — во второй. В малом количестве были представлены вариант с лимфоидным истощением — 1 пациент (2 %) во второй группе и смешанноклеточный вариант — 4 пациента (9 %) и 2 пациента (5 %) в первой и второй группах соответственно. Вариант с преобладанием лимфоидной ткани обнаружен не был (таблица 1).

Таблица 1. Характеристики во всех изучаемых группах
Table1. Characteristics in all study groups

Категории/ Categories	Группа ПХТ/ PCT Group (n=44)	Группа ПХТ + аутоТГСК/ The PCT + autoTGSK Group (n=44)	Группа контроля/ Control Group (n=30)
Стадия/Stage			
I	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
II	22 (50.0 %)	13 (30.0 %)	–
III	7 (16.0 %)	14 (32.0 %)	
IV	15 (34.0 %)	17 (39.0 %)	
A/B			
A	11 (25.0 %)	11 (25.0 %)	–
B	33 (75.0 %)	33 (75.0 %)	
Вариант/Variant			
нодулярный склероз/ nodular sclerosis	40 (91.0 %)	41 (93.0 %)	
смешанно-клеточный/ mixed-cell	4 (9.0 %)	2 (5.0 %)	–
лимфоидное истощение/ lymphoid depletion	0 (0.0 %)	1 (2.0 %)	
Пол/Gender			
Женский/ Female	22 (50 %)	29 (66 %)	18 (60 %)
Мужской/ Male	22 (50 %)	15 (34 %)	12 (40 %)

В зависимости от стадии заболевания распределение в группах выглядело следующим образом: в первой — преобладали пациенты со II стадией заболевания, во второй — с III и IV — стадиями заболевания. По данным трепанобиопсии подвздошной кости в первой группе опухолевое поражение костного мозга констатировано у 3 пациентов (7%), во второй — у 12 пациентов (27%).

Соотношение бессимптомных форм (А) и интоксикационных форм (В) в обеих группах было одинаково и составило: 11 человек (25%) с А-формой и 33 человека (75%) с В-формой соответственно. Тем самым отмечено преобладание формы (В) в каждой из групп.

В первую линию лечения пациентов с распространенными стадиями ЛХ наиболее часто используется схема АВВД и усиленный вариант схемы BEACOPP — escBEACOPP. У большинства пациентов в группе с аутоТГСК была проведена ПХТ по схеме BEACOPP — 32 пациента (73%), по схеме АВВД — 11 пациентов (25%), по схеме COPDAC — 1 пациент (2%). В группе ПХТ большинство пациентов получили лечение по схеме escBEACOPP — 40 пациентов (91%), АВВД получил 3 пациент (7%), схему Gemr получил также 1 пациент (2%).

Выбор количества курсов определялся в зависимости от распространенности опухолевого процесса и полученного ответа на лечение. В среднем количество проведенных курсов составило 4 (от 2 до 8). Средняя продолжительность ПХТ составила 6 ± 2 месяца в группе аутоТГСК и 8 ± 2 месяца в группе ПХТ. Пациенты не получали лучевую терапию на остаточную опухоль.

В результате проведения 1 линии ПХТ более, чем у половины пациентов второй группы — 32 пациентов (73%) отмечено становление частичной ремиссии (PR). У 8 пациентов (18%) произошла стабилизация процесса (SD). Прогрессирование заболевания (PD) произошло у 4 представителей группы (9%). В первой группе у 33 пациентов (75%) достигнута полная ремиссия (CR) после 1 линии проводимой терапии, у 11 пациентов (25%) — PR.

После проведения рестадирования у пациентов, не достигших CR, были проведены курсы терапии резерва (от 2 до 7), среднее количество которых составило 4 курса; в группе ПХТ потребности в проведении курсов терапии резерва не возникло.

Наибольшее количество пациентов второй группы получило курсы терапии резерва по схемам: DHAP — 34 пациента (77%), escBEACOPP — 10 пациентов (23%), DexaBEAM — 4 пациента (9%), гемзар-содержащие курсы — 9 пациентов (20%), HdCph, BEACOPP, BEACVPP получили по 1 пациенту (2%) каждой схемы лечения.

В целом, проведение курсов терапии резерва позволило улучшить результаты лечения: у 34 пациентов (77%) была достигнута PR, что на 6% выше, чем при использовании 1 линии терапии. SD установлена у 3 пациентов (7%), что меньше на 62% относительно 1 линии. CR констатирована у 6 пациентов (14%), что выше на 67%, чем после 1 линии. PD зафиксировано только у 1 пациента (2%), что меньше на 75% в сравнении с полученным ранее результатом лечения.

В настоящее время в качестве стандарта лечения пациентам, имеющих рецидивное или рефрактерное течение ЛХ, показано проведение аутоТГСК. Все пациенты второй группы получили данный вид лечения. По сведениям ряда исследователей, применение аутоТГСК позволяет увеличить от 30% до 65% долговременную безрецидивную выживаемость при ЛХ. Согласно полученным нами данным, проведение аутоТГСК сопровождалось достижением CR у 29 пациентов (65% случаев), а PR — у 15 пациентов (35% случаев).

Все пациенты основных исследуемых групп не получали остеотропной терапии остеопороза в качестве профилактических мероприятий или схем. Объем проводимой терапии определялся в соответствии с ответом на основную патогенетическую терапию. Пациенты получали сопроводительную терапию ингибиторами протонной помпы, диуретические препараты.

Проводимая противоопухолевая программная терапия была сопряжена с рядом побочных эффектов, среди которых были проанализированы потенциальные факторы риска снижения МПК, повышающие риск развития переломов. Было показано, что после проведения ПХТ и аутоТГСК развиваются изменения гормонального статуса, в частности снижение андрогенной функции у мужчин и фертильной функции у женщин [5], а также манифестируют заболевания кишечника. Кроме того, длительная иммобилизация после аутоТГСК, снижение массы тела, являются факторами риска нарушения костной резорбции [3,4].

Нарушение костной ткани оценивается на основании измерения МПК при двухэнергетической абсорбциометрии (DXA-сканирование кости). Оценка денситометрических показателей и костной ткани проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «HOLOGIC» (Hologic Inc, Bedford). Костную массу рассчитывают по содержанию минералов на единицу площади кости (МПК, г/см²), процентное отношение к нормативным показателям у пациентов соответствующего пола и возраста и пиковой костной массе [6]. Одновременно рассчитывали Z-критерий — относительно возрастной нормы и T-критерий — относительно пика костной массы [6].

Значение показателей DXA-сканирования костей зависит от возраста, пола и наступления менопаузы. Нормой T-критерия считают ≥ -1.0 , снижением МПК, или остеопенией, — T критерий от -1.0 до -2.5 , остеопороз — T критерий менее -2.5 стандартных отклонений. У молодых людей норма Z критерия > -2.0 , снижением МПК, или остеопенией — Z критерий ≤ -2.0 . При наличии у молодых пациентов в анамнезе переломов нижних конечностей, компрессионных переломов позвоночника, двух и более переломов трубчатых костей рук, а также Z критерия ≤ -2.0 — говорят о снижении МПК и/или развитии остеопороза [6].

Хотя T-критерий и рекомендован для оценки остеопении и остеопороза у пациентов старше 50 лет [6], тем не менее, в немногочисленных источниках в этих целях допускается использование данного показателя

и у более молодых пациентов при наличии дополнительных факторов риска снижения МПК [5,7]. У пациентов с гемобластозом, получающих патогенетическую терапию, в качестве подобных факторов выступают снижение андрогенной и фертильной функции, длительный прием глюкокортикостероидов, цитостатической терапии [7]. В этой связи в ходе настоящего исследования Т-критерий использовался в качестве дополнительного параметра, характеризующего риск снижения МПК.

В ходе исследования проводилось анкетирование пациентов, с целью выявления факторов риска, а именно: наличие предшествующих переломов, переломов бедра у родителей, курение, употребление алкоголя, заболеваний в анамнезе, способствующих развитию вторичного остеопороза (сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, и т.д.).

У мужчин старше 50 лет и женщин в менопаузе признаки остеопороза чаще выявляются в области шейки бедренной кости, а у лиц моложе 50 лет — в поясничном отделе позвоночника [3, 8].

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей и Scipy. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для чего использовался критерий Шапиро-Уилка. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) (Me [Q1; Q3]). Для сравнения несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (%). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия показателей и выявленные связи считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

По результатам денситометрии, в обеих исследуемых группах не наблюдалось снижение МПК ниже нормы, по сравнению с группой контроля, как показано в таблице 2.

У 11 пациентов (25 %), получивших аутоТГСК, выявлено снижение Т-критерия, что соответствует остеопении (значение Т-критерия от -1.0 до -2.5), у 2 пациентов (5 %) Т-критерий, равный -2.6 и -3 соответственно.

Таблица 2. Параметры минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах
Table 2. Parameters of bone mineral density in the studied groups

Параметры/ Parameters	Группа ПХТ/ PCT Group	Группа ПХТ + аутоТГСК/ The PCT+autoTGSK Group	Группа Контроль/ Control Group	Р
Количество пациентов/ Number of patients	n=44	n=44	n=30	–
МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	1.0 [0.97; 1.05]	0.93 [0.82; 1.03]	1.03 [0.0; 0.0]	–
Z-критерий/ Z-criterion	-0.4 [-2.8; 0.2]	-1.1 [0.5; -3.2]	-0.3[0.2; -1.9]	p2-1: < 0.001* p2-3: =0.0167* p1-3: =0.056
Т-критерий L1-L4/ T-criterion L1-L4	-0.5 [-1.1; -0.2]	-1.27 [-0.4; -3]	0.0 [0.0; 0.0]	p2-1: =0.0235* p2-3: < 0.001* p1-3: =0.0128*
Т-критерий шейка бедра/ T-criterion hip neck	-0.5 [-1.1; -0.2]	-0.12 [-0.2; -2]	0.0 [0.0; 0.0]	p2-1: =0.025* p2-3: < 0.001* p1-3: =0.0486*
Т-критерий общий/ The T-criterion is general	-0.7 [-0.1; -1.2],	-0.39 [-0.1; -1.6]	0.0 [0.0; 0.0],	p2-1: =0.0018* p2-3: < 0.001* p1-3: =0.0414*

Примечание: p1-2 — отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 — отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 — отражает различия между 1 и 3 группами;
* отмечены статистически значимые различия при $p \leq 0,05$
Note: p1-2 — reflects the differences between groups 1 and 2, p2-3 — reflects the differences between groups 2 and 3, p1-3 — reflects the differences between groups 1 and 3;
* statistically significant differences were noted at $p < 0.05$

В группе пациентов, получивших стандартную ПХТ, снижение Т-критерия выявлено у 6 пациентов (14%): до остеопении — у 3 пациентов (7%), до остеопороза — у 3 пациентов (7%). Значения МПК в группах лечения статистически значимо не различались. В группе контроля МПК, Z-критерий и Т-критерий регистрировались в пределах нормальных значений.

Снижение МПК во второй группе пациентов оказалось на 12 % выше, чем в сравниваемой группе. При этом степень снижения МПК не зависела от продолжительности заболевания, количества курсов ПХТ, однако проведение аутоТГСК вызывала выраженное снижение МПК.

Взаимосвязь ИМТ, количества курсов ПХТ, дозы ГКС, числа курящих пациентов показано в таблице 3.

При анализе распространенности факторов риска снижения МПК значимых различий ИМТ, числа курящих пациентов в исследованных группах не выявлено (таблица 3). В обеих группах преобладали лица с избыточной массой тела — 21 пациент (48 %) и 24 пациента

(55 %) соответственно. Дефицит массы тела у данных пациентов выявлен только у 2 пациентов (4.5 %) первой группы.

В силу определенных различий используемых дозировок ГКС для достижения ремиссии у пациентов с ЛХ представлялось логичным изучить значения МПК в группах, отличающихся в зависимости от использованной суммарной дозы препаратов данной группы. К сожалению, в группе ПХТ подобный анализ оказался весьма затруднителен в силу включения в нее единичного случая использования суммарной дозы ГКС менее 7 тыс. мг и проблематичности сравнения с подгруппой численностью 43 человека. Тем не менее, в группе пациентов с ЛХ, получивших дополнительно к ПХТ аутоТГСК, детализация данного вопроса оказалась вполне состоятельной и продемонстрировала однозначное усугубление снижения МПК при использовании высоких дозировок ГКС при изучении данного параметра в любой из исследованных анатомических областей (таблица 4).

Таблица 3. Факторы риска снижения МПК в исследованных группах
Table 3. Risk factors for a decrease in BMD in the studied groups

Факторы/ Factors	Группа ПХТ/ PCT Group (n=44)	Группа ПХТ+ аутоТГСК/ The PCT+autoTGSK Group (n=44)	Группа Контроль/ Control Group (n=30)	p
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	25.28 [22.3; 28.35]	24.82 [22.78; 29.9]	23.71 [21.64; 25.35]	p2-1: =0.3567 p2-3: =0.0391 p1-3: =0.0770
Количество курсов ПХТ/ Number of PCT courses	6±2	8±2	–	p1-2: < 0.001*
ГКС/ GCS: до/up to 7000 мг/mg более/more than 7000 мг/mg	1 (2 %) 43 98 %)	11 (25 %) 33 (75 %)	–	p1-2: =0.0058*
Курящие, чел/ Smokers, people	16(36 %)	13 (30 %)	6 (20 %)	p2-3: =0.1825 p2-3: =0.2885 p1-3: =0.3109

Примечание: p1-2 — отражает различия между 1 и 2 группами, p2-3 — отражает различия между 2 и 3 группами, p1-3 — отражает различия между 1 и 3 группами;
* отмечены статистически значимые различия при p ≤0,05
Note: p1-2 — reflects differences between groups 1 and 2, p2-3 — reflects differences between groups 2 and 3, p1-3 — reflects differences between groups 1 and 3;
* statistically significant differences were noted at p <0.05

Таблица 4. Значения МПК в группах пациентов с ЛХ в соответствии с применяемой суммарной дозой ГКС
Table 4. BMD values in groups of patients with LH in accordance with the total dose of GCS used

Область оценки/ Evaluation Area	Параметр/ Parameter	Группа ПХТ/PCT Group			Группа ПХТ+аутоТГСК/ The PCT+autoTGSK Group		
		до/up to 7000мг /mg ГКС/GCS	Более/more than 7000мг/mg ГКС/GCS	p	до/up to 7000мг /mg ГКС/GCS	Более/more than 7000мг/mg ГКС/GCS	p
Количество пациентов в зависи- мости от полученной дозы ГКС/ The number of patients depending on the received dose of GCS		n=1	n=43	–	n=11	n=33	–
Шейка бедра/ Hip neck	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.81 [0.81;0.81]	0.82 [0.8;0.94]	0.3182	0.81 [0.76;0.88]	0.72 [0.64;0.78]	0.0122*
Общий/ General	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.91 [0.91;0.91]	0.95 [0.88;0.99]	0.3762	0.91 [0.89; 0.99]	0.86 [0.71;0.91]	0.0167*
L1-L4	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.99 [0.99;0.99]	1.0 [0.97; 1.05]	0.4686	0.98 [0.91; 1.07]	0.91 [0.82;1.02]	0.0307*

Примечание: p1-2 — отражает различия между 1 и 2 группами, p3-4 — отражает различия между 3 и 4 группами; * отмечены статистически значимые различия при p ≤0,05
Note: p1-2 — reflects the differences between groups 1 and 2, p3-4 — reflects the differences between groups 3 and 4; * statistically significant differences were noted at p <0.05

Результаты оценки корреляционной связи МПК в области исследования L1-L4 со стадией заболевания представлены на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, зависимости снижения МПК, Z-критерия и риска низкоэнергетического перелома от стадии заболевания значимых корреляционных связей выявить не удалось.

Как известно, развитие менопаузы является значимым фактором риска снижения МПК. Снижение

фертильной функции у женщин и андрогенной функции у мужчин обусловлено применением цитостатических препаратов. Алкилирующие агенты (циклофосфамид, пракарбазин) в схемах ПХТ вызывает цитостатическое повреждение яичников у женщин и приводит к снижению антимюллера гормона. ПХТ подавляет функцию яичников, приводит к вторичной менопаузе [3, 5, 7].

В связи с указанным обстоятельством нами проведена оценка плотности костной ткани у женщин

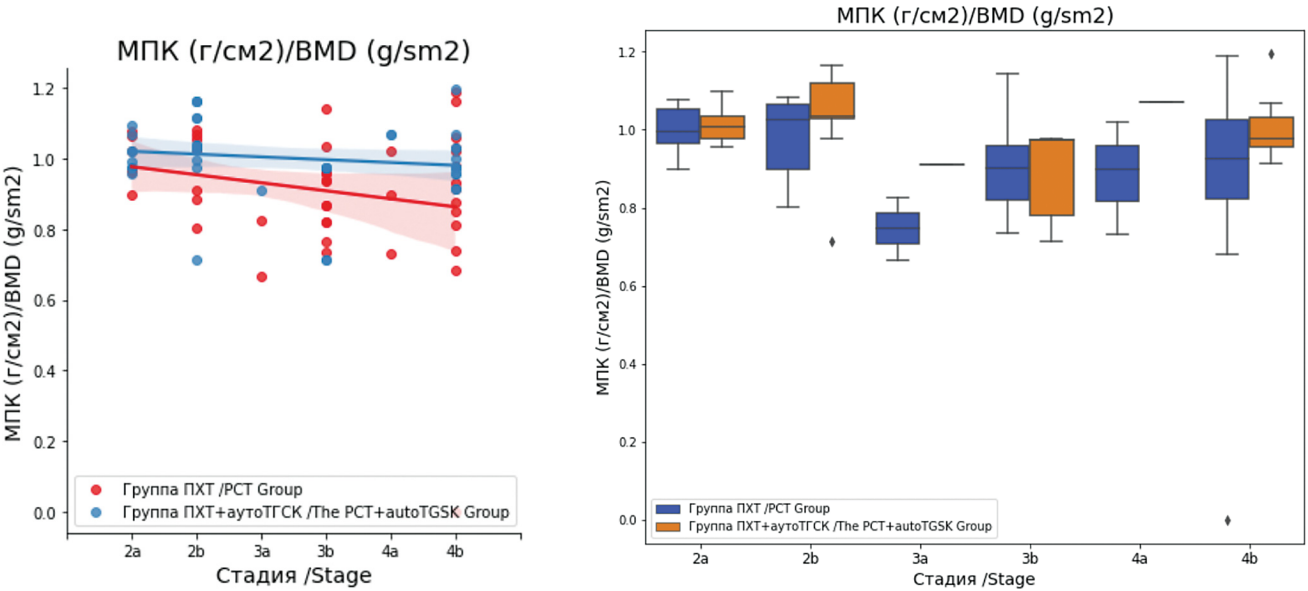


Рисунок 1. Корреляционная связь между минеральной плотностью костной ткани в области исследования поясничный отдел позвоночника (L1-L4) и стадией заболевания

Figure 1. Correlation between bone mineral density in the studied region of the lumbar spine (L1-L4) and the stage of the disease

Таблица 5. Характеристика МПК у женщин в постменопаузе в исследуемых группах

Table 5. Characteristics of BMD in postmenopausal women in the study groups

Область оценки/ Evaluation Area	Параметры/ Parameter	Группа ПХТ/ PCT Group (n=11)	Группа ПХТ+аутоТГСК/ The PCT+autoTGSK Group (n=19)	p
Шейка бедра/ Hip neck	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.82 [0.72; 0.88]	0.7 [0.65; 0.78]	0.0509
	T-критерий/ T-criterion	0.0 [-1.15; 0.0]	-0.8 [-0.8; -0.8]	0.2755
	Z-критерий/ Z-criterion	-0.1 [-1.35; 0.35]	-1.2 [-1.7; -0.5]	0.0273*
Общий/ General	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.98 [0.79; 1.04]	0.85 [0.73; 0.91]	0.0194*
	T-критерий/ T-criterion	0.0 [-0.84; 0.4]	-0.2 [-0.2; -0.2]	0.2787
	Z-критерий/ Z-criterion	0.3 [-1.45; 0.7]	-0.7 [-1.6; -0.25]	0.0262*
L1-L4	МПК (г/см²)/ BMD (g/sm²)	0.97 [0.81; 0.99]	0.9 [0.75; 1.0]	0.2066
	T-критерий/ T-criterion	-0.4 [-2.1; 0.0]	-1.0 [-1.0; -1.0]	0.500
	Z-критерий/ Z-criterion	-0.8 [-1.95; -0.25]	-1.2 [-2.35; -0.15]	0.2518

Примечание: p1-2 — отражает различия между 1 и 2 группами; * отмечены статистически значимые различия при p ≤ 0,05

Note: p1-2 — reflects the differences between groups 1 and 2; * statistically significant differences were noted at p ≤ 0.05

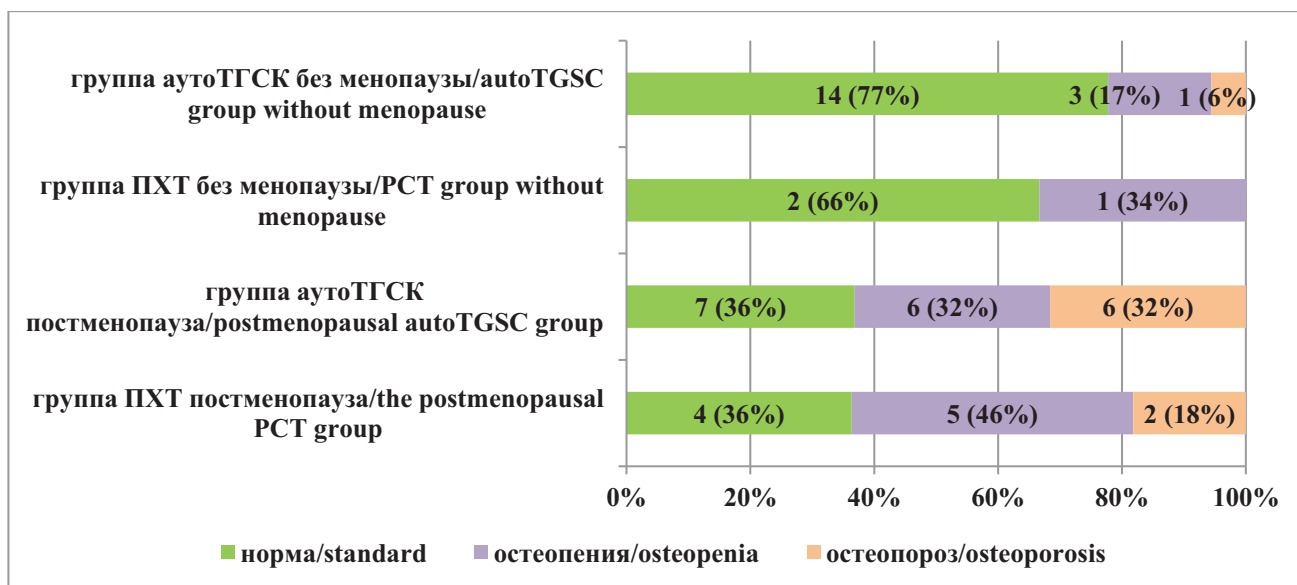


Рисунок 2. Распространенность остеопении/остеопороза на основании минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах пациенток без менопаузы и с менопаузой

Примечание: все различия по частоте случаев остеопении, остеопороза и регистрации нормальных значений в подгруппах пациенток с развившейся менопаузой и без такой достоверны при $p < 0,05$ в группах ПХТ и аутоТГСК

Picture 2. The prevalence of osteopenia/osteoporosis based on bone mineral density in the study groups of patients without menopause and with menopause

Note: all differences in the frequency of cases of osteopenia, osteoporosis and the registration of normal values in subgroups of patients with and without advanced menopause are significant at $p < 0.05$ in the groups of PCT and autoTGSC

в постменопаузе (отсутствие менструаций более 6 месяцев) в исследуемых группах, как показано в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, в группе аутоТГСК у женщин в постменопаузе наблюдается снижение МПК, по сравнению с группой стандартной ПХТ. У пациенток исследуемых групп не выявлено снижение Z-критерия. Уровни T-критерия у пациенток исследуемых групп значимо не различались. Существенных различий в денситометрических показателях поясничного отдела позвоночника в группах пациенток в период менопаузы не обнаружено.

Распространенность остеопении/остеопороза на основании МПК у женщин в менопаузе и без менопаузы в исследуемых группах показана на рисунке 2.

Как следует из рисунка 2, в исследуемых группах у женщин без менопаузы чаще МПК оставалась в пределах нормальных значений; реже имело место снижение параметра до уровня до остеопении и остеопороза. Указанные различия имели место как в группе ПХТ, так и в группе аутоТГСК.

В общей когорте пациентов, включенных в исследование, в группе со стандартной ПХТ переломы произошли у 11 пациентов (25%), из которых у 3 (7%) имели место переломы предплечья, у 8 (18%) — переломы лучевой кости и костей голеностопного сустава. У 11 пациентов (25%) из группы аутоТГСК встречались переломы лучевой, плечевой и костей голеностопного сустава, у 1 (2%) — переломы костей предплечья. У пациентов при боковой рентгенографии позвоночника

данных за компрессионные переломы позвонков не выявлены. Все переломы у пациентов обеих групп произошли в детском и юношеском возрасте в результате травмы.

Аваскулярный некроз головки бедренной кости выявлен на основании проведенного рентгенографического исследования костей у 2 пациентов (4%) в группе стандартной ПХТ и у 3 пациентов (7%) — в группе аутоТГСК. Аваскулярные некрозы находились в фазе стабилизации, оперативного лечения не требовали; пациентам проводилась консервативная терапия. Из-за относительно малой выборки пациентов и редкостью данного осложнения у представителей обеих исследуемых групп проанализировать риск их развития на фоне проводимой патогенетической терапии не представлялось возможным.

По данным анкеты, заполненной представителями обеих групп, лишь 6 пациентов (7%) не имели ни одного фактора риска, один фактор риска выделен у 10 пациентов (11%), два — у 28 пациентов (32%), три и более факторов риска — у 44 пациентов (50%).

Обсуждение

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

Программное лечение ЛХ позволило достигнуть успехов в ее терапии и добиться более 90 % излеченности пациентов [2, 3]. Однако в контексте улучшения результатов терапии заболевания перед врачами встает вопрос об обеспечении адекватного качества жизни пациентов, а также о профилактике отдаленных осложнений терапии, включая остеопоротические изменения костной ткани. В этой связи вопрос рутинной диагностики состояния костной ткани после применения ПХТ остается не решенным.

Согласно результатам исследования М. Войтко и соавт. (2019), использование ПХТ, высоких доз глюкокортикостероидов у половины пациентов с ЛХ приводит к отрицательному влиянию на костное ремоделирование, что выражается в нарушении обновления коллагена в кости, устранения микротрещин, снижения механических свойств коллагена и костной ткани [3, 9].

Остеопения и остеопороз как осложнения терапии лимфопролиферативных заболеваний чаще встречаются у пациентов с ЛХ [3]. Нарушения костной ткани у данной категории пациентов, ассоциированные с патогенетической терапией, являются клинически значимыми осложнениями [3, 5, 9].

По данным разных литературных источников, набор костной ткани приходится на 20-30 летний возраст, следовательно, пациенты этой возрастной группы более подвержены развитию остеопении и остеопорозу на фоне проводимой цитостатической терапии, терапии ГКС [5, 9, 10].

Отдаленные последствия после применения полихимиотерапии (ПХТ) остаются важной проблемой и в настоящее время. ЛХ развивается преимущественно в возрасте 16-35 лет, т.е. в момент пикового набора костной ткани. Вместе с тем нарушение формирования коллагенового хряща матрикса кости, процесса обновления кости, ангиопатии сосудов надкостницы после ПХТ приводят к нарушению качественных показателей кости [11, 12]. Применение цитостатических препаратов, глюкокортикостероидов, а также молодой возраст дебюта заболевания, вероятно, являются решающими факторами в развитии остеопороза у данной группы пациентов [2, 5, 10].

К основным факторам риска снижения МПК после стандартной ПХТ и аутоТГСК относят применение высокодозных режимов ПХТ, ГКС, длительную иммобилизацию, низкий индекс массы тела, нутритивный дефицит [3, 5, 10]. Основные доказательства патогенетического значения данных факторов в развитии снижения МПК продемонстрированы на модели первичного постменопаузального остеопороза. В настоящем исследовании в целом подтверждается роль патогенетической терапии, как фактора риска остеопоротических переломов у больных ЛХ, получающих патогенетическую терапию.

При этом наиболее важным фактором риска низкоэнергетических переломов при нарушении костной ткани у пациентов с ЛХ выступает длительное применение ГКС [2, 3, 5]. Высокие дозы ГКС, применяемые в схемах ПХТ, усугубляя процессы между костеобразованием и резорбцией, таким образом, повышают риск

развития нарушений костной ткани. Применение ГКС, с одной стороны, вызывает замедление образования костной ткани из-за более позднего созревания остеобластов, ингибирования активности простагландинов в отношении факторов роста и зрелых остеобластов, с другой — повышает резорбцию кости из-за снижения уровня кальцитонина и кальция [6].

Для пациентов, получающих часто высокие дозы ГКС, повторяющиеся курсы ГКС терапии оказывают отрицательное влияние на костную ткань, увеличивая риск переломов на 20 % [3, 5, 9]. Применение современных схем ПХТ, ТГСК повышает риск снижения МПК в несколько раз [3].

По данным исследования Kanis et. al. (2004) предшествующие переломы повышают риск последующих переломов одинаково часто как у мужчин, так и у женщин [11]. Имеются свидетельства того, что перелом в типичном месте (проксимальный отдел бедра, позвоночник, плечи) значительно повышает риск последующих переломов [11]. В исследуемых группах пациентов, предшествующие переломы у лиц, получивших стандартную ПХТ и дополнительно к ПХТ аутоТГСК, выявлены у равного количества пациентов (11 человек 25 %). Все переломы у пациентов исследуемых групп произошли в результате травм в детском и юношеском возрасте.

Снижение плотности костной ткани оказалось более выражено в группе, получающей аутоТГСК, чем в группе стандартной ПХТ, что свидетельствует о соответствующем возрастании риска остеопороза. Подобная же закономерность наблюдается и при анализе рисков снижения МПК у женщин в постменопаузе [10]. У женщин в постменопаузе, которым проводится аутоТГСК, отмечается снижение МПК, что не прослеживается в группе стандартной ПХТ. При этом важно подчеркнуть, что в целом для пациентов с ЛХ на разных этапах лечения необходимо исследование костной ткани на более ранних сроках после терапии с целью оценки риска снижения МПК и своевременного начала профилактики и лечения остеопороза.

Заключение

Пациенты с ЛХ, получающие ПХТ, включающую ГКС, находятся в группе высокого риска развития остеопении и остеопороза. На снижение МПК у пациентов с ЛХ не влияют такие известные факторы, как стадия и вариант заболевания. Однако проведение аутоТГСК существенно повышает риск снижения МПК. Высокая частота встречаемости снижения плотности костной ткани с учетом благоприятного прогноза для жизни указывает на необходимость разработки схем профилактики развития остеопороза и остеопении у данной категории пациентов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Китаева Ю.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4092-6305>): участие в сборе и анализе данных, интерпретации результатов, раз-

работке концепции и дизайна исследования, обосновании и написании рукописи, проверке критически важного интеллектуального содержания; автор несет ответственность за все аспекты работы

Праскурничий Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): участие в анализе и интерпретации результатов, разработке концепции и дизайна исследования, проверке критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; автор несет ответственность за все аспекты работы

Contribution of the authors:

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

Kitaeva Y.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4092-6305>): participation in data collection and analysis, interpretation of results, development of the concept and design of the study, justification and writing of the manuscript, verification of critical intellectual content; the author is responsible for all aspects of the work

Praskurnichiy E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): participation in the analysis and interpretation of the results, development of the concept and design of the study, verification of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication; the author is responsible for all aspects of the work

Список литературы / References:

1. Демина Е.А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. 2018; 28–43.
Demina E.A. et al. Hodgkin's lymphoma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. 2018; 28–43 [In Russian].
2. Войтко М.С., Поспелова Т.И., Климентов В.В. и др. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных лимфомой Ходжкина (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2018; 38(4): 65–72. DOI: 10.15372/SSMJ20180408.
Voitko M.S., Pospelova T.I., Klimontov V.V. et al. Factors influencing bone tissue remodeling in patients with Hodgkin's lymphoma (literature review). Siberian Scientific Medical Journal. 2018; 38(4): 65–72. DOI: 10.15372/SSMJ20180408 [In Russian].
3. Войтко М.С., Поспелова Т.И., Климентов В.В., и др. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39(1): 43–49. DOI: 10.15372/SSMJ20190106.
Voitko M.S., Pospelova T.I., Klimontov V.V., et al. Assessment of bone mineral density in patients with Hodgkin's lymphoma. Siberian Scientific Medical Journal. 2019; 39(1): 43–49. DOI: 10.15372/SSMJ20190106 [In Russian].
4. Сковрцова Ю.В., Балашов Д.Н., Масчан А.А. 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. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-98-106.
Skvortsova Yu.V., Balashov D.N., Maschan A.A. Osteopenia and osteoporosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, features of bone mineral metabolism disorders in children. Issues of hematology, oncology and immunopathology in pediatrics. 2017; 16(4): 98–106. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-98-106 [In Russian].
5. Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Методы защиты и сохранения репродуктивной функции при противоопухолевом лечении. Онкопатология в акушерстве. 2014; 1: 43–49.
Shmakov R.G., Demina E.A. Methods of protection and preservation of reproductive function in antitumor treatment. Oncopathology in obstetrics. 2014; 1: 43–49 [In Russian].
6. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопения. 2021; 24(2): 4–47. DOI: doi.org/10.14341/osteo12930.
Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporosis and osteopenia. 2021; 24(2): 4–47. DOI: doi.org/10.14341/osteo12930 [In Russian].
7. Новикова В.А. Динамика изменения минеральной плотности костей у женщин репродуктивного периода с гипострогией медикаментозного генеза. Кубанский научный медицинский вестник. 2007; 4: 179–185.
Novikova V.A. Dynamics of changes in bone mineral density in women of the reproductive period with drug-induced hypoestrogenism. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2007; 4: 179–185 [In Russian].
8. Войтко М.С., Поспелова Т.И., Климентов В.В. Проблема остеопороза у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. 2019: 11–12.
Voitko M.S., Pospelova T.I., Klimontov V.V. The problem of osteoporosis in patients with advanced stages of Hodgkin's lymphoma. Topical issues of hematology and transfusiology. 2019: 11–12 [In Russian].
9. Сковрцова Ю.В., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В. и др. Нарушение минерализации костей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: одноцентровое когортное исследование. Педиатрическая фармакология. 2017; 14(6): 459–468. DOI: 10.15690/pf.v14i6.1829.
Skvortsova Yu.V., Balashov D.N., Skorobogatova E.V. et al. Violation of bone mineralization after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a single-center cohort study. Pediatric pharmacology. 2017; 14(6): 459–468. DOI: 10.15690/pf.v14i6.1829 [In Russian].
10. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медикосоциальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018; 24(1): 155–68.
Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., etc. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medico-social and economic aspects of the problem (literature review). Traumatology and orthopedics of Russia. 2018; 24(1): 155–68 [In Russian].
11. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., et.al. European guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos int 2018. 2018; 9(4): 399–428.
12. Pothuaud L., Carceller P., Hans D. Correlations between greylevel variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. Bone. 2008; 42(4): 775–787. DOI:10.1016/j.bone.2007.11.018.