



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-173-180  
 УДК 616.71-007.234-07:616-006.441-053.81  
 EDN: EEXQLQ



**К. М. Бадыкова\*<sup>2</sup>, Ю. С. Китаева<sup>1,2</sup>, Е. А. Праскурничий<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>— ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>3</sup>— ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## ОСОБЕННОСТИ ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

**K. M. Badykova\*<sup>2</sup>, Ju. S. Kitaeva<sup>1,2</sup>, E. A. Praskurnichij<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>— Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>— Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>3</sup>— The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

## Features of Densitometric Assessment of Bone Tissue in Young Patients with Hodgkin's Lymphoma

### Резюме

Лимфома Ходжкина встречается преимущественно у лиц в возрасте от 15 до 45 лет. Применение в качестве патогенетической терапии цитостатических препаратов может вызывать осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата, такие как остеопения и остеопороз. На сегодняшний день актуальным остается вопрос применения денситометрического исследования у пациентов молодого возраста. Цель. Изучить особенности денситометрической оценки костной ткани у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина. Материалы и методы. В исследование включены 63 пациента с установленным диагнозом лимфомы Ходжкина после патогенетической терапии и 30 человек, составляющих группу контроля. Всем пациентам проведено исследование минеральной плотности костной ткани посредством двухэнергетической абсорциометрии в трех областях: проксимальном отделе бедра, шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Также для каждого пациента был подсчитан Z-критерий. С целью выявления оптимальных областей денситометрического измерения применен метод однофакторного регрессионного анализа. Результаты. Согласно результатам денситометрии снижение минеральной плотности костной ткани более распространено в исследуемой группе по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов с лимфомой Ходжкина минеральная плотность снижается одинаково в проксимальном отделе и шейке бедра. Тем не менее, проявления остеопороза более выражены в шейке бедра, тогда как явления остеопении преобладают в проксимальном отделе. Однако, снижение Z-критерия в поясничном отделе позвоночника наблюдается чаще, чем в шейке и проксимальном отделе бедра. Заключение. Ранняя диагностика осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата у молодых пациентов позволит проводить своевременную профилактику остеопороза.

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

### 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 01.12.2023 г.

Принята к публикации 04.04.2024 г.

\*Контакты: Ксения Михайловна Бадыкова, e-mail: badykova.gem@gmail.com

\*Contacts: Kseniya M. Badykova, e-mail: badykova.gem@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-5049-1626>

**Для цитирования:** Бадыкова К. М., Китаева Ю. С., Праскурничий Е. А. ОСОБЕННОСТИ ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 173-180. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-173-180. EDN: EEXQLQ

## Abstract

Hodgkin's lymphoma occurs mainly in people aged 15 to 45 years. The use of cytostatic drugs as pathogenetic therapy can cause complications from the musculoskeletal system, such as osteopenia and osteoporosis. To date, the issue of the use of densitometric examination in young patients remains relevant. **The aim of the work.** To study the features of densitometric assessment of bone tissue in young patients with Hodgkin's lymphoma. **Materials and methods.** The study included 63 patients with an established diagnosis of Hodgkin's lymphoma after pathogenetic therapy and 30 people who make up the control group. All patients underwent a study of bone mineral density by means of two-energy absorptiometry in three areas: the proximal femur, femoral neck and lumbar spine. The Z-criterion was also calculated for each patient. In order to identify the optimal areas of densitometric measurement, the method of one-factor regression analysis was applied. **Results.** According to the results of densitometry, a decrease in bone mineral density is more common in the study group compared with the control group. At the same time, in patients with Hodgkin's lymphoma, mineral density decreases equally in the proximal femur and femoral neck. Nevertheless, the manifestations of osteoporosis are more pronounced in the femoral neck, whereas the phenomena of osteopenia prevail in the proximal region. However, a decrease in the Z-criterion in the lumbar spine is observed more often than in the neck and proximal femur. **Conclusion.** Early diagnosis opens up the possibility of early prevention of osteoporosis in young patients.

**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 01.12.2023

Accepted for publication on 04.04.2024

**For citation:** Badykova K. M., Kitaeva Ju. S., Praskurnichij E. A. Features of Densitometric Assessment of Bone Tissue in Young Patients with Hodgkin's Lymphoma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 173-180. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-173-180. EDN: EEXQLQ

## Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественным новообразованием лимфоидной ткани, основным морфологическим субстратом которого являются малигнизированные В-лимфоциты. Развивается ЛХ преимущественно в возрасте от 15 до 45 лет [1, 2]. На сегодняшний день данное заболевание сравнительно хорошо отвечает на проводимую терапию: стойкой ремиссии достигают более 90 % пациентов [3].

Однако стоит помнить о том, что в терапии ЛХ применяется широкий спектр цитостатических препаратов и глюкокортикоидов, оказывающих негативное влияние на отдельные органы и системы [4]. Одним из поздних осложнений проводимой противоопухолевой терапии является нарушение костного ремоделирования [5]. Под воздействием патогенетической терапии, включающей аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), возникает нарушение минерального состава вещества кости и изменение ее микроархитектоники, что влечет за собой снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) вплоть до развития остеопороза, в том числе у пациентов молодого возраста [6].

Как известно, остеопороз является заболеванием, при котором нарушаются метаболические процессы в костной ткани, приводящие к снижению физической прочности кости и возникновению переломов даже при минимальной травме [7]. Данное осложнение приводит к снижению качества жизни и инвалидизации пациентов молодого возраста с ЛХ.

Развитие остеопоротического процесса у данной категории пациентов основано на нарушении обменных процессов в костной ткани, приводящих к изменению

костной массы и микроархитектоники, повышению хрупкости кости. В основе сложного механизма снижения МПК лежит нарушение активности остеобластов и остеокластов, определяющее смещение баланса в сторону остеорезорбции. Основным фактором, влияющим на состояние костной ткани у пациентов с ЛХ молодого возраста, является применение цитостатических препаратов и глюкокортикоидов, которые регулируют активность гормонов и цитокинов, вовлеченных в процессы костного ремоделирования. При этом на дифференцировку остеобластов и остеокластов оказывают влияние медиаторы: остеопротегрин (OPG) и лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора (RANK) [8]. Взаимодействие лигандов RANK на поверхности остеобластов и остеокластов определяет функции и дифференцировку этих клеток. Влияние OPG заключается в ингибировании этого взаимодействия, индукции снижения активности остеокластов. Нарушение баланса между RANK/OPG лежит в основе развития остеопоротического процесса в костной ткани [8]. Однако, многие механизмы снижения МПК у лиц молодого возраста с ЛХ до сих пор не вполне объяснимы и, вероятно, связаны со снижением образования костной ткани с одной стороны, и повышением резорбционных процессов в кости с другой [6].

В последние годы наблюдается рост травматических повреждений у лиц молодого возраста, однако исследования по распространенности низкоэнергетических переломов у молодых пациентов крайне немногочисленны. Так, в своем исследовании Levine J. и соавторы (2023) продемонстрировали значительную распространенность низкоэнергетических переломов у лиц 25-40 лет [9].

Вопросы ранней диагностики остеопоротических изменений костной ткани имеют важное значение в медико-социальном и экономическом отношении из-за высокой стоимости лечения и реабилитации пациентов после переломов костей [10]. В свою очередь, ЛХ имеет высокую социальную значимость, поскольку заболевание дебютирует преимущественно в молодом и трудоспособном возрасте.

На сегодняшний день подавляющее большинство работ по проблемам остеопороза направлено на изучение его диагностики, профилактики и лечения у пожилых пациентов, тогда как вопросам снижения МПК у лиц молодого возраста уделяется недостаточно внимания. При остеопорозе нет четкой клинической картины, являющейся характерной для данного заболевания, кроме факта об уже совершившимся переломе при минимальной травме [11]. Учитывая факторы риска развития остеопороза, в том числе указание на применение патогенетической терапии у молодых пациентов с ЛХ, необходимо проведение ранней диагностики состояния костной ткани и проведение своевременных профилактических мероприятий снижения МПК. Однако, диагностические особенности остеопоротических изменений у данной категории пациентов молодого возраста в настоящее время не определены.

Таким образом, дальнейшее изучение вопросов патогенеза снижения МПК, а также идентификация факторов риска развития остеопороза у лиц молодого возраста сохраняют свою актуальность.

**Цель исследования:** изучить особенности денситометрической оценки костной ткани у пациентов молодого возраста с лимфомой Ходжкина.

## Материалы и методы

Было проведено одномоментное поперечное исследование, которое включило в себя 63 пациента с установленным диагнозом ЛХ (30 мужчин и 33 женщины, медиана возраста 30 лет), получивших стандартную полихимиотерапию при дополнении последней аутоГСК (таблица 1). Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев (12 мужчин, 18 женщин, медиана возраста 30 лет). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

<sup>1</sup> ABVD (доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 15 дни, блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в дни 2 и 15, винбластин 6мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 10 мг) в дни 1 и 15, дакарбазин 375мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 15)

<sup>2</sup> BEACOPP-14 (циклофосфан 650 мг/м<sup>2</sup> в день 1, адриабластин 25 мг/м<sup>2</sup> в день 1, вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–3, прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–7 или дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в день 1, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–7, блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в день 8, винクリстин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2мг) в день 8)

<sup>3</sup> escBEACOPP (циклофосфан 1250 мг/м<sup>2</sup> в день 1, адриабластин 35 мг/м<sup>2</sup> в день 1, вепезид 200 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–3, прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–7 или дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в день 1, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–14, блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в день 8, винクリстин 1,4 мг/ м<sup>2</sup> (суммарно не более 2мг) в день 8)

<sup>4</sup> COPDAC (преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–15, винクリстин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в дни 1 и 8, дакарбазин 250 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–3, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 8)

<sup>5</sup> DHAP (дексаметазон 40мг в дни 1–4, цитарabin 2000мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки на день 2, цисплатин 100мг/м<sup>2</sup> 24-часовой инфузией в день 1)

<sup>6</sup> Гемзар-содержащий протокол IGEV (гемзар 800мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 5, ифосфамид 2000мг/м<sup>2</sup> в дни 1–4, винорельбин 20мг/м<sup>2</sup> в день 1, преднизолон 100мг/м<sup>2</sup> или дексаметазон 40 мг в дни 1–5)

Критериями включения в исследование являлись: 1) наличие достоверного диагноза ЛХ (подтверждение гистологическим и иммуногистохимическим исследованием); 2) наличие показаний для проведения стандартной патогенетической терапии и аутоГСК. Критериями исключения из исследования были следующие: 1) ревматические и эндокринные заболевания (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка); 2) заболевания органов пищеварения (синдром мальабсорбции, печеночная недостаточность); 5) онкологические заболевания в анамнезе.

Как видно из таблицы 1, исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела. Диагноз ЛХ был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата лимфатического узла.

В группе пациентов с ЛХ превалировала II стадия заболевания; III и IV стадии наблюдались в меньшем числе случаев. В клиническом статусе пациентов с ЛХ доминировали симптомы опухолевой интоксикации. В соответствии с гистологическим вариантом ЛХ распределение в группе выглядело следующим образом: наибольшее количество пациентов имело вариант нодулярного склероза, в малом количестве были представлены смешанно-клеточный вариант и вариант лимфоидного истощения.

Пациенты с ЛХ при выборе патогенетической терапии нуждаются в индивидуальном подходе и всестороннем изучении основного и сопутствующих заболеваний, а также их комплексной диагностике. По данным нашего исследования, в структуре коморбидности у этой категории пациентов молодого возраста, получивших противоопухолевую терапию по поводу ЛХ, наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы и заболевания желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем, более половины пациентов не имели какой-либо сопутствующей патологии в дебюте основного заболевания.

Все пациенты исследуемой группы получили стандартную патогенетическую терапию согласно распространенности опухолевого процесса и ответа на проводимую патогенетическую терапию. В первой линии применялись схемы полихимиотерапии ABVD<sup>1</sup>, BEACOPP-14<sup>2</sup>, escBEACOPP<sup>3</sup>, COPDAC<sup>4</sup>. В качестве терапии второй и последующих линий — escBEACOPP, DHAP<sup>5</sup>, гемзар-содержащие схемы<sup>6</sup>, бендамустин, иммунотерапия и другие [1]. Согласно

**Таблица 1. Характеристика исследуемых групп**  
**Table 1. Characteristics of the studied groups.**

Характеристики/ Characteristics	Группа пациентов с Лимфомой Ходжкина/ A group of patients with Hodgkin's Lymphoma	Группа контроля/ Control Group	p
<b>Количество пациентов / Number of patients</b>	n=63	n=30	-
<b>Пол / Gender:</b>			
Мужской/Male	30 (48.0 %)	12 (40.0 %)	0.490
Женский/Female	33 (52.0 %)	18 (60.0 %)	
<b>Медиана возраста, лет / Median age, years</b>	30 [17;45]	30 [25;38]	1.000
<b>Индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup> / Body Mass Index, kg/m<sup>2</sup></b>	25 [18;38]	24 [18;33]	0.328
<b>Стадия лимфомы Ходжкина /</b> <b>Stage of Hodgkin's lymphoma:</b>			
II	22 (35.0 %)	-	<0.001
III	20 (32.0 %)	-	
IV	21 (33.0 %)	-	
<b>Симптомы опухолевой интоксикации /</b> <b>Symptoms of tumor intoxication:</b>			
A	22 (35.0 %)	-	<0.001
B	41 (65.0 %)	-	
<b>Морфологический вариант лимфомы Ходжкина /</b> <b>Morphological variant of Hodgkin's lymphoma:</b>			
Нодулярный склероз / Nodular sclerosis	59 (94.0 %)	-	<0.001
Смешано-клеточный / Mixed cellularity	3 (5.0 %)	-	
Лимфоидное истощение / Lymphocyte depletion	1 (2.0 %)	-	
<b>Хронические заболевания / Chronic diseases:</b>			
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	2 (3.0 %)	-	
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта /			
Chronic diseases of the gastrointestinal tract	3 (5.0 %)	2 (7.0 %)	p=0.453
Гипертоническая болезнь / Hypertension	6 (10.0 %)	3 (10.0 %)	
Хронический гастрит / Chronic gastritis	10 (16.0 %)	4 (13.0 %)	

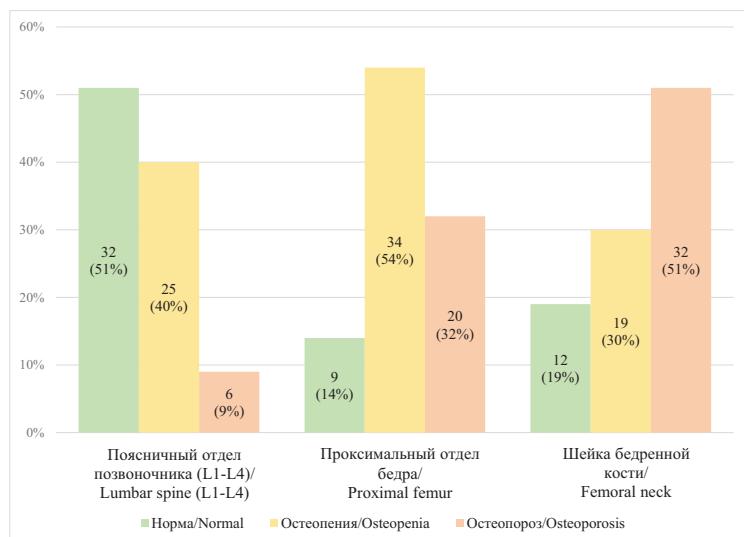
данным клинических рекомендаций, в настоящее время для пациентов с ЛХ, имеющих рефрактерное или рецидивное течение заболевания, показано проведение аутоТГСК [6, 12]. В качестве протокола кондиционирования перед аутоТГСК использовалась схема BEAM<sup>7</sup>. Все пациенты исследуемой группы получили в качестве консолидирующего этапа лечения данный вид терапии. Средняя продолжительность полихимиотерапии составила 10.5 [4; 53] месяцев. На остаточную массу опухоли пациенты с ЛХ лучевую терапию не получали.

Для оценки состояния костной ткани всем пациентам было проведено исследование МПК посредством двухэнергетической абсорциометрии костей на аппарате «Hologic» (Hologic Inc, Bedford, United States) в трех областях: проксимальном отделе бедра, шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Наличие или отсутствие остеопении/остеопороза было оценено в зависимости от уровня снижения минеральной плотности костной ткани по результатам исследования, также рассчитывался Z-критерий (показатель относительно возрастной нормы).

Сбор и систематизация материала, визуальное представление полученных данных было выполнено при

помощи электронных таблиц Microsoft Excel, статистический анализ — посредством языка Питон и его инструментов (Statsmodels.api, Sklearn, Imblearn и Scipy). Для оценки соответствия количественных показателей нормальному распределению применялся критерий Шапиро-Уилка. Дальнейшие вычисления проводились с помощью методов непараметрической статистики, так как по результатам анализа исследуемые данные не имеют нормального распределения. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — квартили (Me [Q1; Q3]). Для сопоставления несвязанных выборок использован U-критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в абсолютных числах с указанием процентов. Данные в группах сравнивались при помощи критерия Хиквадрат Пирсона, а если число ожидаемых наблюдений было менее 10, то использовался критерий Фишера. Анализ данных выполнен при помощи метода однофакторной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

<sup>7</sup> BEAM (карбумустин 60 мг/м<sup>2</sup> или ломустин 100 мг/м<sup>2</sup> в день 1, цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 2–5, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 2–5, мелфалан 30 мг/м<sup>2</sup> в день 6)



**Рисунок 1. Распространенность снижения минеральной плотности костной ткани в группе пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в разных областях измерения**

**Figure 1. The prevalence of decreased bone mineral density in the group of patients with Hodgkin's lymphoma who received autologous hematopoietic stem cell transplantation in addition to standard polychemotherapy in different measurement areas**

Примечание: все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза на основании показателей минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при  $p < 0.05$

**Note:** all differences in the incidence of osteopenia/osteoporosis based on bone mineral density indicators in patients with Hodgkin's lymphoma who received autologous hematopoietic stem cell transplantation in addition to standard polychemotherapy are significant at  $p < 0.05$

## Результаты

Нами проведена оценка состояния костной ткани посредством двухэнергетической абсорбциометрии всем пациентам с ЛХ, получившим дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутоТГСК, а также всем добровольцам из группы контроля. Результаты исследования представлены в таблице 2.

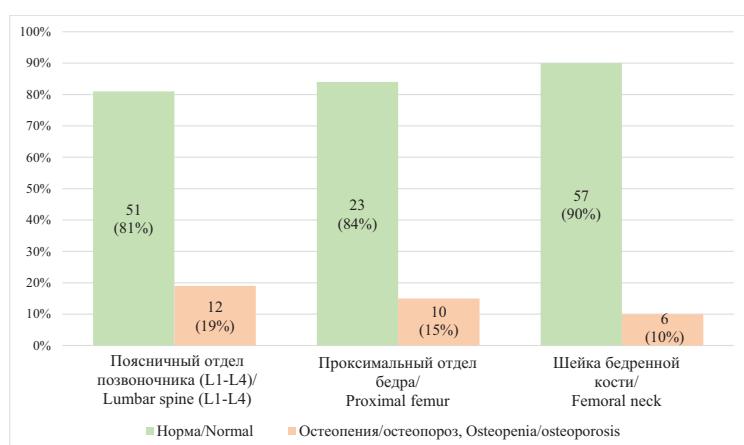
Как видно из таблицы 2, значения МПК у пациентов с ЛХ значительно снижены во всех областях измерения по сравнению с группой контроля ( $p \leq 0.05$ ). У пациентов группы ЛХ достоверно чаще показатели Z-критерия снижены до остеопении/остеопороза в поясничном отделе позвоночника ( $p \leq 0.05$ ). В группе контроля снижение данного показателя не отмечено.

Оценка распространенности остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутоТГСК, проведена на основании показателей МПК и Z-критерия в трех областях измерения и представлена на рисунке 1.

Как показано на рисунке 1, снижение МПК наблюдается у 31 пациента (49 %) в поясничном отделе позвоночника, из которых у 6 пациентов (9 %) — до степени остеопороза и 25 пациентов (40 %) — до степени остеопении. Снижение данного показателя в шейке бедренной кости отмечено у 51 пациента (81 %), из которых у 32 (51 %) — до степени остеопороза и у 19 пациентов (30 %) — до остеопении. В области проксимального отдела бедра снижение МПК до остеопении диагностировано у 34 пациентов (54 %), до остеопороза — у 20 пациентов (32 %). Иными словами, в равной степени происходит снижение МПК у пациентов с ЛХ в двух областях измерения: в проксимальном отделе и шейке бедренной кости. Тем не менее проявления остеопороза в большей степени выражены в шейке бедренной кости, тогда как явления остеопении преобладают в проксимальном отделе бедра.

Нами оценена распространённость остеопении/остеопороза на основании показателей Z-критерия в трех областях измерения у пациентов с ЛХ, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутоТГСК (рисунок 2).

Как показано на рисунке 2, среди пациентов с ЛХ в области шейки бедренной кости снижение Z-критерия выявлено у 6 человек (10 %), в проксимальном отделе бедра — у 10 человек (16 %), в поясничном отделе позвоночника — у 12 человек (19 %). Таким образом, снижение Z-критерия до остеопении/остеопороза в поясничном отделе позвоночника наблюдается на 3 % чаще, чем в проксимальном отделе бедра, и на 9 % чаще, чем в области шейки бедренной кости.



**Рисунок 2. Распространенность снижения Z-критерия в группе пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в разных областях измерения**

**Figure 2. The prevalence of a decrease in the Z-criterion in a group of patients with Hodgkin's lymphoma who received autologous hematopoietic stem cell transplantation in addition to standard polychemotherapy in different measurement areas**

Примечание: все различия по частоте случаев остеопении/остеопороза на основании показателей Z-критерия у пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших дополнительно к стандартной полихимиотерапии аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значимы при  $p < 0.05$

**Note:** all differences in the incidence of osteopenia/osteoporosis based on the Z-criterion in patients with Hodgkin's lymphoma who received autologous hematopoietic stem cell transplantation in addition to standard polychemotherapy are significant at  $p < 0.05$

**Таблица 2. Параметры минеральной плотности костной ткани у пациентов исследуемых групп**  
**Table 2. Parameters of bone mineral density in patients of the studied groups**

Область измерения/ Measuring area	Группа пациентов с Лимфомой Ходжкина/ A group of patients with Hodgkin's Lymphoma	Группа контроля/ Control Group	p
Количество пациентов/ Number of patients	63	30	-
Минеральная плотность костной ткани, г/см <sup>2</sup> / Bone mineral density, g/cm <sup>2</sup>	Шейка бедренной кости/ Femoral neck 0.92 [0.54;1.22]	0.99 [0.98;1.14]	0.003
Z -критерий/ Z -criterion	Проксимальный отдел бедра/ Proximal femur 0.87 [0.62;1.07]	1.00 [0.95;1.22]	0.001
	Поясничный отдел позвоночника (L1-L4)/ Lumbar spine (L1-L4) 1.01 [0.66;1.18]	1.04 [0.96;1.16]	0.027
	Шейка бедренной кости/ Femoral neck -0,66 [-2.7;2.5]	-0,42 [-1.8;2.6]	0.351
	Проксимальный отдел бедра/ Proximal femur -0.82 [-2.7;1.9]	-0,36 [-2.3;1.4]	0.333
	Поясничный отдел позвоночника (L1-L4)/ Lumbar spine (L1-L4) -0.77 [-3.3;1.7]	-0.33 [-2;1.4]	0.030

**Таблица 3. Определение значимости области денситометрического исследования у пациентов с лимфомой Ходжкина**

**Table 3. Determination of the significance of the area of densitometric examination in patients with Hodgkin's lymphoma**

Область измерения/ Measuring area	Группа пациентов с Лимфомой Ходжкина/ A group of patients with Hodgkin's lymphoma	Группа контроля/ Control Group	p
Количество пациентов/ Number of patients	n=63	n=30	-
Шейка бедренной кости/ Femoral neck	0.8 [0.69; 0.95]	0.8 [0.75; 0.92]	0.687
Проксимальный отдел бедра/ Proximal femur	0.87 [0.76; 0.92]	0.91 [0.85; 0.99]	0.014
Поясничный отдел позвоночника (L1-L4)/ Lumbar spine (L1-L4)	1.01 [0.89; 1.14]	1.03 [0.96; 1.07]	0.475

**Таблица 4. Результаты однофакторной логистической регрессии**  
**Table 4. Results of one-factor logistic regression**

Область измерения	B	Exp (B) [95 % CI]	p	Pseudo R-squ
Шейка бедренной кости/ Femoral neck	0.184	1.202 [0.074, 19.6]	0.897	0.000
Проксимальный отдел бедра/ Proximal femur	5.020	151.411 [3.164,245.634]	0.011	0.062
Поясничный отдел позвоночника (L1-L4)/ Lumbar spine (L1-L4)	0.215	1.24 [0.083, 18.545]	0.876	0.000

Как известно, предпочтительной областью измерения для диагностики снижения МПК у пациентов молодого возраста с ЛХ является поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел бедренной кости [13]. Процессы ремоделирования костной ткани наиболее интенсивно происходят в трабекулярной ткани, из которой преимущественно состоят позвонки и длинные трубчатые кости [13].

С целью выявления оптимальных областей денситометрического измерения для диагностики снижения МПК был применен метод однофакторного регрессионного анализа, представленный в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, измерение МПК в проксимальном отделе бедренной кости показывает статистически значимые различия в измерениях у пациентов из группы с ЛХ и у группы контроля ( $p=0.014$ ). Следовательно, у пациентов с ЛХ риск снижения МПК статистически значимо выше в проксимальном отделе бедра. Другими словами, измерение МПК в проксимальном отделе бедренной кости может служить основанием для подозрения в отношении остеопоротического процесса.

Метод однофакторной логистической регрессии (таблица 4) показал, что снижение уровня МПК

в проксимальном отделе бедренной кости статистически значимо ( $p=0.011$ ) повышает шанс выявления/обнаружения остеопороза.

Как видно из таблицы 4, зависимость значения МПК от области измерения методом двухэнергетической абсорбциометрии имеет достаточную валидность в проксимальном отделе бедренной кости (коэффициент детерминации равен 0.062). Следовательно, у пациентов с ЛХ риск снижения МПК значительно выше в проксимальном отделе бедра.

Таким образом, снижение МПК и Z-критерия оказались более значительными при их определении в области проксимального отдела бедренной кости.

## Обсуждение

Нередко остеопороз рассматривается в качестве заболевания, характерного для людей исключительно старшего возраста, однако данное мнение ошибочно, так как развитие этой болезни встречается также у лиц молодого возраста и зависит от многих факторов, в том числе от генетических, гормональных и алиментарных причин. По данным эпидемиологического исследования выявлено, что снижение МПК диагностируется у 10-30% здоровых детей и подростков [11]. Происходит увеличение количества установленных случаев остеопороза не только среди лиц старшего возраста, но и у молодых людей, в том числе детей.

Представляет проблему также и отсутствие специализированных шкал или опросников для оценки риска развития остеопороза и низкоэнергетических переломов у молодых пациентов, не созданы протоколы диагностики и профилактики. Согласно результатам нашего исследования, снижение МПК выявляется и у людей молодой возрастной группы с частотой 50% и более в разных областях измерения. На сегодняшний день проблема остеопороза у молодых людей, получающих специальное лечение, остается весьма актуальной, так как может привести к ранней инвалидизации молодых пациентов.

Актуальность проблемы остеопороза прослеживается и при оценке прогноза пациентов с ЛХ. Выявлена ассоциативная зависимость денситометрических показателей и области измерения у молодых пациентов с ЛХ. Известно, что у молодых людей достоверная оценка степени развития остеопении/остеопороза основана на измерении МПК позвонков поясничного отдела. Связано это с тем, что ремоделированию в большей степени подвергается губчатая часть кости (позвонки состоят из нее на 95%), а кортикальный слой выражен незначительно [7,13]. При этом в костной ткани еще нет возрастных изменений, обусловленных длительным воздействием физических нагрузок и различных хронических заболеваний, влияющих на кровоснабжение и микроархитектонику кости [14].

В нашем исследовании более чем у 54% молодых пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, диагностируется снижение МПК до остеопении/остеопороза в проксимальном отделе бедренной кости. Как известно, бедренная кость, особенно ее

проксимальный отдел, подвергается самой большой осевой нагрузке. Поэтому в проксимальном отделе бедра более выражен кортикальный слой, представляющий собой плотное и прочное компактное вещество, а губчатая часть состоит из широких анастомозирующих между собой костных балок, располагающихся по линиям в направлении наибольшего механического напряжения, и содержит максимальное количество костной ткани [15]. Данные особенности определяют более высокую прочность бедренной кости, а также объясняют медленное ремоделирование костной ткани в указанной области [13]. Постепенное разряжение костной ткани и наиболее выраженные изменения ее микроархитектоники в области проксимального отдела бедра характерны для людей старшего возраста [14, 15].

Вопрос выбора областей денситометрического измерения для оценки состояния костной ткани у молодых пациентов с ЛХ, в настоящее время изучен недостаточно. Судя по немногочисленным литературным данным, посвященным изучению предикторов снижения минеральной плотности костной ткани и факторам, влияющим на костное ремоделирование у молодых пациентов с ЛХ, проблема требует дальнейшего изучения [6].

Как показало наше исследование, снижение МПК до остеопении/остеопороза широко распространено среди пациентов с ЛХ, получивших противоопухолевую терапию. Несмотря на то, что остеопоротические изменения в области проксимального отдела бедра наиболее характерны для пожилых людей, аналогичные результаты выявлены у молодых пациентов с ЛХ при исследовании костей. Вероятно, это связано с некоторыми патоморфологическими особенностями костной ткани при воздействии широкого спектра специфических и неспецифических факторов, влияющих на процессы костного ремоделирования, у пациентов, получивших противоопухолевую терапию [13, 15]. Таким образом, у молодых пациентов целесообразно исследование МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, как и у людей старшего возраста группы.

В целом, формирование единой системы подхода к диагностическому обследованию пациентов с ЛХ, получивших патогенетическое лечение, а также своевременной профилактике и лечению остеопении/остеопороза, является важным условием снижения риска развития низкоэнергетических переломов и сохранения высокого качества жизни среди лиц молодого возраста с ЛХ.

## Заключение

Пациенты молодого возраста с ЛХ значительно чаще имеют снижение денситометрических показателей в области проксимального отдела бедренной кости, что значительно повышает риск развития низкоэнергетических переломов у данной категории пациентов. При этом ранняя диагностика остеопоротических изменений позволит проводить своевременную профилактику данных осложнений и сохранить приемлемый уровень качества жизни у молодых пациентов.

**Вклад авторов:**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Бадыкова К. М. (ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-5049-1626>):**

участие в сборе и анализе данных, интерпретации результатов, разработке концепции и дизайна исследования, обосновании и написании рукописи; автор несет ответственность за все аспекты работы

**Китаева Ю. С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4092-6305>):**

участие в сборе и анализе данных, интерпретации результатов, разработке 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

**Badykova K. M. (ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0004-5049-1626>):**

participation in data collection and analysis, interpretation of results, development of the concept and design of the study, justification and writing of the manuscript; the author is responsible for all aspects of the work

**Kitaeva Ju. 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

**Praskurnichij E. A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>):**

participation in the analysis and interpretation of the results, the 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. Ansell S. M. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(11): 1478-1488. DOI: 10.1002/ajh.26717.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Москва, МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 252. [In Russian].  
Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow, P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022; 252 [In Russian].
3. Seam P., Janik J. E., Longo D. L. et all. The Role of Chemotherapy in Hodgkin's Lymphoma. *Cancer*. 2009; 15(2): 150-154. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181a27018.
4. Khan M.N., Khan A. A. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Current Oncology*. 2008; 15(1): 30-40. DOI: 10.3747/co.2008.174.
5. Rizzo-li R., Body J.-J., Brandi M.-L. et all. Cancer-associated bone disease. *Osteoporosis International*. 2013; 24(12): 2929-2953. DOI: 10.1007/s00198-013-2530-3.
6. 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.  
Kitaeva Yu. S., Praskurnichiy E. A. Predictors of a decrease in bone mineral density 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 [In Russian].
7. Morgan E. F., Unnikrisnan G. U., Hussein A. I. Bone Mechanical Properties in Healthy and Diseased States. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2018; 20: 119-143. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121139.
8. Сквортsova 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. 2016; 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].
9. Levine J., Paull T. Z., Vang S. et al. A Case Series of Young Patients with Low-Energy Femoral Neck Fractures. *Iowa orthopaedic journal*. 2023; 43(1): 145-149.
10. Kemmak A.R., Rezapour A.R., Jahangiri R. et all. Economic burden of osteoporosis in the world: A systematic review. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2020; 54(34):1-8. DOI: 10.34171/mjiri.34.154.
11. Mäkitie O., Zillikens M. C. Early-Onset Osteoporosis Out. *Calcified Tissue International*. 2022; 110(5): 546-561. DOI: 10.1007/s00223-021-00885-6.
12. Демина Е. А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. 2018; 9-43.  
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].
13. LeBoff M. S., Greenspan S. L., Insogna K. L. et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2022; 33(10): 2049-2102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y.
14. Farr J. N., Khosla S. Cellular senescence in bone. *Bone*. 2019; 121: 121-133.
15. Войтович А. В., Анисимова Л. О., Кормильченко В. В. Взгляд на остеопороз с позиций костной морфометрии. *Остеопороз и остеопатии*. 2001; (1): 8-11.  
Voitovich A. V., Anisimova L. O., Kormilchenko V. V. A look at osteoporosis from the perspective of bone morphometry. *Osteoporosis and osteopathies*. 2001;(1): 8-11 [In Russian].