DOI: 10.48612/cgma/vmet-tkt1-rmgz

АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОПЕНИИ

Е.А. Праскурничий[1, 3*], Ю.С. Китаева[2, 4], Е.В. Кузнецова[2]

[1] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

[2] ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург

[3] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва

[4] Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS AND OSTEOPENIA ASSOCIATED WITH PATHOGENETIC THERAPY OF HODGKIN'S LYMPHOMA

E.A. Praskurnichy[1, 3*], Yu.S. Kitaeva[2, 4], E.V. Kuznetsova[2]

[1] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[2] Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

[3] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

[4] Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg, Russia

* **E-mail:** praskurnichey@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – оценка ассоциированных с патогенетической терапией лимфомы Ходжкина (ЛХ) факторов риска остеопороза и остеопений. **Материалы и методы.** В исследование было включено 88 пациентов, получавших лечение в отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «СОКБ № 1» г. Екатеринбурга с установленным диагнозом ЛХ, которые были распределены на две основные группы, равные по числу участников. В группу контроля вошли 30 здоровых добровольцев. Для всех пациентов измерения минеральной плотности кости (МПК) проводили 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 МПК 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 снижения МПК ниже возрастной нормы. У 13 пациентов с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток выявлено снижение Т-критерия в большей степени, что соответствует остеопении и остеопорозу. Степень снижения МПК не зависела от продолжительности заболевания, количества полученных курсов полихимиотерапии (ПХТ). Все пациенты с ЛХ, включенные в исследование, получали высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) и имели высокий риск развития низкоэнергетических переломов. **Заключение.** Пациенты с ЛХ, получающие ПХТ с высокими дозами ГКС, находятся в группе высокого риска развития остеопении и остеопороза. Высокая частота снижения минеральной плотности костной ткани у данной нозологической группы указывает на необходимость разработки схем профилактики развития остеопороза и остеопений.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, денситометрия, остеопороз, минеральная плотность костной ткани.

Abstract

Introduction. Hodgkin's lymphoma (HL) is more commonly diagnosed in younger patients. The raise in overall survival and in disease-free survival increases the likelihood of developing post-cytostatic complications in the form of decreased bone mineral density (BMD) and associated low-energy fractures. **Purpose.** To assess risk factors for osteoporosis and osteopenia associated with pathogenetic therapy of Hodgkin's lymphoma. **Materials and methods.** 88 patients with diagnosed HL who were treated in the department of hematology, chemotherapy and bone marrow transplantation in Sverdlovsk Region Clinical Hospital No 1 (Ekaterinburg, Russia) were taken in the study. Patients were divided into two studied groups, equal in number. Control group – 30 healthy volunteers. BMD level was tested in all patients by HologicDiscovery QDR scanner (USA) in the lumbar spine (L2–L4) and in the hip region (joint area for hip and femoral neck). Cases with minimal levels of BMD and T-scores in the hip and femoral neck were selected for the trial; Z-score was calculated in young patients. **Results.** Densitometry parameters in both studied groups showed that there was no decrease in BMD level below the age norm. In 13 patients who received autoHSCT, T-criterion value was less, which could be a sign of osteopenia and osteoporosis. BMD decrease did not depend either on disease duration or on the number of received chemotherapy courses. All patients with HL, who were included in the trial, took high doses of corticosteroids and thus, had a high risk of developing low-energy fractures. **Conclusion.** Patients with HL who were treated with

PCT and high doses of corticosteroids are at a high risk of developing osteopenia and osteoporosis. High incidence of BMD decrease in this nosological group indicates the need in developing curative protocols preventing osteoporosis and osteopenia.

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

Ссылка для цитирования: Праскурничий Е.А., Китаева Ю.С., Кузнецова Е.В. Ассоциированные с патогенетической терапией лимфомы Ходжкина факторы риска остеопороза и остеопении. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 4: 5–8.

В России ежегодно диагностируется около 50 тыс. новых случаев онкогематологических заболеваний [1], среди них лимфома Ходжкина (ЛХ) занимает второе место, уступая по частоте встречаемости неходжкинским лимфомам [2].

ЛХ – злокачественное заболевание лимфатической системы с неизвестной этиологией, характерной особенностью которого является выраженное реактивное полиморфноклеточное микроокружение [3]. Данная нозологическая группа встречается в любой возрастной категории, но в основном выделяют пик заболеваемости, приходящийся на 20–35 лет.

При использовании современных подходов в лечении ЛХ прогноз выживаемости относительно благоприятен [4].

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) при рецидивном или рефрактерном течении ЛХ является наиболее актуальным методом терапии. Использование указанной технологии лечения способствует увеличению количества излечившихся пациентов. Но при этом, несмотря на улучшение показателей выживаемости, применение цитостатических препаратов напрямую ассоциируется с ростом развития осложнений. Среди множества отдаленных последствий полихимиотерапии (ПХТ) и аутоТГСК регистрируется патология опорно-двигательной системы, которая развивается в результате метаболических костных повреждений (остеопороз, остеопения) [4]. Подобные нарушения костной системы у пациентов с ЛХ изучены в незначительной степени. При этом имеется несколько литературных источников, в которых снижение минеральной плотности кости (МПК) обусловлено нарушением формирования и разрушения костной ткани, которое приводит к повышенной резорбции костей [5].

Факторами риска снижения МПК являются использование цитостатических лекарственных препаратов, глюкокортикостероидов (ГКС), дефицит витаминов и минералов в организме, гиподинамия, способствующие снижению формирования костной ткани у пациентов с ЛХ. В связи с этим проблемы диагностики и профилактики остеопороза и остеопений являются крайне актуальными для современной гематологии.

Цель исследования – оценить ассоциированные с патогенетической терапией лимфомы Ходжкина факторы риска остеопороза и остеопений.

Материалы и методы

В исследование были включены 88 пациентов, получавших лечение в отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга ГАУЗ СО «СОКБ № 1» г. Екатеринбурга с установленным диагнозом ЛХ. В группу контроля вошли 30 здоровых добровольцев (12 (40%) мужчин, 18 (60%) женщин, медиана возраста – 29 лет). Пациенты с ЛХ были распределены на две основные группы, равные по числу участников (n = 44): первая группа – лица, получившие стандартную ПХТ (15 (34%) мужчин, 29 (66%) женщин, медиана возраста – 32.5 года), вторая группа – пациенты, получившие аутоТГСК (22 (50%) мужчины и 22 (50%) женщины, медиана возраста – 28 лет). Группы были аналогичны по морфологическим показателям заболевания и демографическим данным (табл. 1).

Современным методом лечения ЛХ является программная ПХТ, выбор и количество курсов которой варьируется в зависимости от распространенности опухолевого процесса и полученного ответа на проводимую терапию. В настоящее время стандартом лечения пациентов с рецидивирующим либо рефрактерным течением ЛХ является аутоТГСК. По данным ряда авторов, применение технологии аутоТГСК позволяет увеличить долговременную безрецидивную выживаемость при ЛХ с 30 до 65%.

Проводимая противоопухолевая цитостатическая терапия сопровождалась рядом побочных явлений, среди которых были рассмотрены возможные факторы риска развития остеопороза и остеопений, увеличивающие риск формирования низкоэнергетических переломов. Было доказано, что после проведения программной ПХТ и аутоТГСК появляются изменения гормонального фона, в том числе снижение андрогенной функции у мужчин и фертильной функции у женщин. Кроме этого, продолжительная иммобилизация после проведения аутоТГСК, снижение массы тела являются факторами риска нарушения костной резорбции и показанием для проведения денситометрии и оценки риска низкоэнергетических переломов.

Оценка нарушения костной ткани производится на основании измерения МПК при двухэнергетической абсорбциометрии (DXA-сканирование кости). Значение показателей DXA-сканирования костей зависит от возраста и наступления менопаузы у женщин. Нормой Т-критерия считают ≥ -1.0,

Таблица 1

Демографические и антропометрические характеристики групп включенных в исследование пациентов

Оцениваемая характеристика	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа Контроль
Количество пациентов	44	44	30
Мужчины Женщины	15 (34.0%) 29 (66.0%)	22 (50.0%) 22 (50.0%)	12 (40.0%) 18 (60.0%)
Возраст, лет	32.5 [27.0; 39.25]	28.0 [24.75; 31.0]	29.0 [28.0; 32.0]
Рост, см	168 [161.0; 173.0]	164.0 [158.75; 72.25]	168.5 [160.25; 173.5]
Вес, кг	69.5 [64.0; 81.0]	72.0 [59.75; 79.25]	69.0 [59.0; 73.75]
Индекс массы тела, кг/м^2	25.28 [22.3; 28.35]	24.82 [22.78; 29.9]	23.71 [21.64; 25.35]

снижение МПК, или остеопения, – Т-критерий от -1.0 до -2.5, остеопороз – Т-критерий менее -2.5 стандартных отклонений. У молодых людей норма Z-критерия > 2.0, о снижении МПК, или остеопении, свидетельствует Z-критерий ≤ -2.0. Наличие в анамнезе у молодых пациентов переломов нижних конечностей, компрессионных переломов позвоночника, двух и более переломов трубчатых костей рук, а также значений Z-критерия ≤ -2.0 говорит о развитии остеопороза [6].

В процессе исследования осуществляли анкетирование пациентов с целью выявления факторов риска: наличие предшествующих переломов у пациентов; переломов бедра у родителей; курение; употребление алкоголя; заболевания в анамнезе, способствующие развитию вторичного остеопороза, такие как сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз и т.д.

Результаты

По результатам денситометрии в обеих исследуемых группах не наблюдалось снижения МПК ниже возрастной нормы по сравнению с группой контроля (табл. 2) Снижение Т-критерия в большей степени выявлено у 13 пациентов, получивших аутоТГСК, что соответствует остеопении и остеопорозу. Т-критерий у пациентов исследуемых групп в поясничном отделе позвоночника статистически значимо ниже. Значения МПК и Z-критерия в исследуемых группах статистически значимо не различались.

Снижение МПК в группе у пациентов с аутоТГСК на 12% выше, чем в сравниваемой группе пациентов, получивших программную ПХТ. Степень снижения МПК не зависела от длительности заболевания, количества полученных курсов ПХТ. При этом проведение аутоТГСК сопровождалось выраженным снижением МПК. Значимого снижения МПК, Т-критерия, Z-критерия в зависимости от стадии заболевания и морфологического статуса не установлено.

При анализе распространенности факторов риска снижения МПК существенно значимых различий в ИМТ, дозировках ГКС, числе курящих пациентов в исследуемых группах не выявлено (табл. 3). В обеих группах доминировали лица с избыточной массой тела: 21 (48%) пациент в группе получивших ПХТ и 24 (55%) пациента в группе с аутоТГСК.

Все пациенты с ЛХ получали терапию высокими дозами ГКС и имели высокий риск развития низкоэнергетических переломов. При анализе взаимосвязи между МПК и дозой ГКС, цитостатической терапией, наличием либо отсутствием ремиссии заболевания статистически значимых различий не выявлено.

Развитие менопаузы является достаточно значимым фактором риска снижения МПК, в связи с чем была проведена оценка плотности костной ткани у женщин в постменопаузальный период в исследуемых группах (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что в группе аутоТГСК в постменопаузе у женщин выявлено снижение МПК ниже возрастной нормы по сравнению с группой, получавшей ПХТ. У пациенток второй группы выявлено снижение Z-критерия в области neck и total в степени, соответствующей остеопении или остеопорозу. У пациенток обеих исследуемых групп уровни Т-критерия значимо не различались.

В группе со стандартной ПХТ переломы диагностированы у 11 (25%) пациентов, из которых у 3 (7%) – переломы предплечья, у 8 (18%) – переломы лучевой кости и костей голеностопного сустава. У 11 (25%) пациентов из группы аутоТГСК наблюдались переломы лучевой, плечевой и костей голеностопного сустава, у 1 (2%) – переломы костей предплечья. У всех пациентов исследуемых групп при боковой

Таблица 2

Параметры минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах

Оцениваемая характеристика	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа Контроль	p
Количество пациентов	44	44	30	–
МПК, г/см^2	1.0 [0.97; 1.05]	0.93 [0.82; 1.03]	1.03 [0.0; 0.0]	–
Z-критерий	-0.4 [-2.8; 0.2]	-1.1 [0.5; -3.2]	-0.3 [0.2; -1.9]	p2-1 <0.001* p2-3 = 0.017* p1-3 = 0.056
Т-критерий поясничный отдел позвоночника (L1–L4)	-0.5 [-1.1; -0.2]	-1.27 [-0.4; -3]	0.0 [0.0; 0.0]	p2-1 = 0.024* p2-3 <0.001* p1-3 = 0.013*
Т-критерий шейка бедра	-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 = 0.049*
Т-критерий проксимальный отдел бедра	-0.7 [-0.1; -1.2]	-0.39 [-0.1; -1.6]	0.0 [0.0; 0.0]	p2-1 = 0.002* p2-3 <0.001* p1-3 = 0.041*

** Статистически значимые различия при p ≤ 0.05.*

Таблица 3

Факторы риска снижения МПК в исследуемых группах

Фактор риска	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	Группа Контроль	p
Индекс массы тела, кг/м^2	25.28 [22.3; 28.35]	24.82 [22.78; 29.9]	23.71 [21.64; 25.35]	p2-1 = 0.357 p2-3 = 0.039 p1-3 = 0.077
Количество курсов ПХТ	6 ± 2	8 ± 2	–	–
ГКС: до 7000 мг более 7000 мг	 8 (18%) 36 (82%)	 1 (2%) 43 (98%)	–	–
Курящие, чел.	16 (36%)	13 (30%)	6 (20%)	p2-3 = 0.183 p2-3 = 0.289 p1-3 = 0.311

** Статистически значимые различия при p ≤ 0.05.*

Таблица 4

Характеристика МПК у женщин в постменопаузе в исследуемых группах

Оцениваемая характеристика	Показатель	Группа ПХТ	Группа аутоТГСК	p
Количество пациенток	–	11	19	–
Шейка бедра	МПК (г/см^2)	0.82 [0.72; 0.88]	0.7 [0.65; 0.78]	0.0509
	Т-критерий	0.0 [-1.15; 0.0]	-0.8 [-0.8; -0.8]	0.2755
	Z-критерий	-0.1 [-1.35; 0.35]	-1.2 [-1.7; -0.5]	0.0273*
Проксимальный отдел бедра	МПК (г/см^2)	0.98 [0.79; 1.04]	0.85 [0.73; 0.91]	0.0194*
	Т-критерий	0.0 [-0.84; 0.4]	-0.2 [-0.2; -0.2]	0.2787
	Z-критерий	0.3 [-1.45; 0.7]	-0.7 [-1.6; -0.25]	0.0262*
Поясничный отдел позвоночника (L1–L4)	МПК (г/см^2)	0.97 [0.81; 0.99]	0.9 [0.75; 1.0]	0.2066
	Т-критерий	-0.4 [-2.1; 0.0]	-1.0 [-1.0; -1.0]	0.500
	Z-критерий	-0.8 [-1.95; -0.25]	-1.2 [-2.35; -0.15]	0.2518

** Статистически значимые различия при p ≤ 0.05.*

рентгенографии позвоночника данные за компрессионные переломы позвонков не выявлены.

Таким образом, на основании имеющихся клинических факторов риска остеопороза, остеопений и данных денситометрии выявлено, что все пациенты нуждаются в профилактических мероприятиях, направленных на предупреждение снижения МПК.

Обсуждение

Остеопения и остеопороз являются осложнением терапии ЛХ. Нарушения метаболизма костной ткани у этой категории пациентов, ассоциированные с патогенетической терапией, являются клинически значимыми осложнениями [7].

К основным факторам риска снижения МПК относят применение высокодозных режимов ПХТ, ГКС, длительную иммобилизацию, принадлежность к возрастной группе 20–35 лет, низкий индекс массы тела, нутритивный дефицит. Но наиболее важным фактором риска низкоэнергетических переломов у пациентов с ЛХ является длительное применение высоких доз ГКС, входящих в схемы ПХТ. 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 [8].

Р.А. Пархоменко и соавт. в своей работе указывают, что вероятность снижения МПК зависит от числа курсов ПХТ [9], но в настоящем исследовании подобной закономерности не зафиксировано, однако выявлена закономерность снижения МПК при аутоТГСК. Снижение плотности костной ткани в данной группе на 12% выше, чем в группе ПХТ, что говорит о возрастании риска остеопороза и остеопений. Необходимо подчеркнуть, что в целом для пациентов с ЛХ на разных периодах терапии крайне важно производить исследование костной ткани на наиболее ранних сроках после ПХТ с целью оценки риска снижения МПК и своевременного начала профилактики и лечения остеопороза.

Заключение

Пациенты с ЛХ, получающие ПХТ с высокими дозами ГКС, относятся к группе высокого риска развития остеопении и остеопороза. Высокая частота снижения минеральной плотности костной ткани у данной нозологической группы указывает на необходимость разработки схем профилактики развития остеопороза и остеопений.

Источник финансирования.
Авторы статьи подтвердили отсутствие источников финансирования.

Конфликт интересов.
Авторы статьи заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Литература

1. Игнатьева Е.В. и др. Коморбидность у больных лимфопролиферативными заболеваниями: обзор литературы и собственные исследования // Вестник гематологии. – 2020. – Т. 16. –№ 1. – С. 33–37. [Ignateva E.V. et al. Comorbidity in patients with lymphoproliferative diseases: literature review and own research // Vestnik hematology. – 2020. – V. 16. – № 1. – P. 33–37. In Russian].
2. Игнатьева Е.В. и др. Коморбидность у больных лимфопролиферативными заболеваниями // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98. – № 7. – С. 508–514. [Ignatieva E.V. et al. Comorbidity in patients with lymphoproliferative diseases // Clinical medicine. – 2020. – V. 98. – № 7. – P. 508–514. In Russian]. doi: 10.30629/0023–2149–2020–98–7–508–514.
3. Демина Е.А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. – 2018. – С. 28–43. [Demina E.A. et al. Hodgkin's Lymphoma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Pod red. I.V. Poddubnoj, V.G. Savchenko. Moscow. – 2018. – P. 28–43. In Russian].
4. Войтко М.С. и др. Факторы, влияющие на ремоделирование костной ткани, у больных лимфомой Ходжкина (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38. – № 4. – С. 65–72. [Voitko M.S. et al. Factors affecting bone remodeling in patients with Hodgkin's lymphoma (literature review) // Siberian Scientific Medical Journal. – 2018. – V. 38. – № 4. – P. 65–72. (in Russian)] doi: 10.15372/SSMJ20180408.
5. Войтко М.С. и др. Оценка минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39. № 1. – С. 43–49. [Voitko M.S. et al. Assessment of bone mineral density in patients with lymphoma Siberian Scientific Medical Journal. – 2019. – V. 39. – № 1. – P. 43–49. In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190106.
6. Kanis J.A. et al. European guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. – 2018. – V. 9. – № 4. – P. 399–428.
7. Войтко М.С. и др. Проблема остеопороза у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. – 2019. – С. 11–12. [Voitko M.S. et al. The problem of osteoporosis in patients with advanced stages of Hodgkin's lymphoma // Topical issues of hematology and transfusiology. – 2019. – P. 11–12. In Russian].
8. Скворцова Ю.В. и др. Остеопения и остеопороз после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенности нарушений костного минерального обмена у детей // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16. – №4. – С. 98–106. [Skvortsova Yu.V. et al. Osteopenia and osteoporosis after allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells, features of bone mineral metabolism disorders in children // Problems of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics. – 2017. – V. 16. – № 4. – P. 98–106. In Russian]. doi: 10.24287/1726–1708–2017–16–4–98–106.
9. Пархоменко Р.А. и др. Состояние минеральной плотности костной ткани у лиц, перенесших лимфому Ходжкина в детском или подростковом возрасте // Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии. Минздрава России. – 2011. – Т. 11. – № 1. – С. 14. [Parkhomenko R.A. et al. The state of bone mineral density in persons who had Hodgkin's lymphoma in childhood or adolescence // Vestn. Ros. scientific center of radiology. Ministry of Health of Russia. – 2011. – V. 11. – № 1. – P. 14. In Russian].