

ОСОБЕННОСТИ ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Е.А. Праскурничий^{1,2}, К.М. Бадькова^{3*}, Ю.С. Китаева^{3,4}, А.Р. Нагиева³,
Д.В. Кичигина¹, Е.В. Кузнецова⁴

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва

⁴ ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

DENSITOMETRIC ASSESSMENT OF BONE TISSUE STATE IN YOUNG PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

Е.А. Praskurnichiy^{1,2}, К.М. Badykova^{3*}, Ju.S. Kitaeva^{3,4}, A.R. Nagieva³, D.V. Kichigina¹, E.V. Kuzneczoza⁴

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA, Moscow, Russia

⁴ Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia

*E-mail: badykova.gem@gmail.com

Аннотация

Лимфома Ходжкина – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, развивающееся преимущественно у людей молодого возраста. Благодаря современной полихимиотерапии заболевание является высококурабельным и излечения достигают более 85% пациентов. При этом применение цитостатических и глюкокортикостероидных препаратов влечет за собой развитие поздних осложнений, включая потерю минеральной плотности костной ткани с развитием остеопороза. Развитие низкоэнергетических переломов в результате разрежения минеральной плотности может существенно снижать качество жизни и приводить к ранней инвалидизации лиц молодого возраста. Таким образом, высокую актуальность приобретают вопросы ранней диагностики остеопороза у пациентов с лимфомой Ходжкина. Было выполнено одноцентровое одномоментное поперечное исследование, в ходе которого каждому пациенту с лимфомой Ходжкина была выполнена денситометрическая оценка состояния костной ткани. В процессе работы проведена оценка взаимосвязи снижения минеральной плотности костной ткани в трех областях измерения со стадией лимфомы Ходжкина, наличием в дебюте симптомов опухолевой интоксикации, вариантом заболевания. Были получены данные о том, что объем опухолевого процесса оказывает большое влияние на процессы костного ремоделирования и способствует развитию остеопороза и низкоэнергетических переломов. Приоритет разработки диагностических критериев оценки состояния костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина открывает возможность своевременной инициации профилактических мероприятий и предотвращения развития тяжелых осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата.

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

Abstract

Hodgkin's lymphoma is a malignant lymphoproliferative disease that develops mainly in young people. Due to modern principles of polychemotherapy, the disease is highly curative, and more than 85% of patients can be cured. At the same time, cytostatic and glucocorticosteroid drugs may cause late complications, including loss of bone mineral density with the development of osteoporosis. Low-energy fractures, as a result of mineral density depletion, can significantly reduce the quality of life and lead to early disability of young people. Thus, issues of early diagnostics of osteoporosis in patients with Hodgkin's lymphoma are becoming highly relevant. A single-center, single-stage laboratory study was performed at which each patient with Hodgkin's lymphoma underwent densitometric assessment of bone tissue state. During the research, the authors analyzed relationship between the decrease of bone mineral density in three measured areas and Hodgkin's lymphoma stage, symptoms of tumor intoxication as well as the disease variant. It has been found out that the extension of tumor process has a great impact at bone remodeling and contributes to the development of osteoporosis and low-energy fractures. Development of the diagnostic criteria for assessing bone tissue state in patients with Hodgkin's lymphoma will promote the development of the preventive measures in a timely manner and will prevent severe complications in the musculoskeletal system.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, osteoporosis, bone mineral density, bone density measurement.

Ссылка для цитирования: Праскурничий Е.А., Бадькова К.М., Китаева Ю.С., Нагиева А.Р., Кичигина Д.В., Кузнецова Е.В. Особенности денситометрической оценки костной ткани у молодых пациентов с лимфомой Ходжкина. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024; 3: 15–21.

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественное новообразование лимфоидной ткани, основным морфологическим субстратом которого являются малигнизированные В-лимфоциты [1]. Данное заболевание является редким новообразованием (2.2 случая на 100 тысяч населения в год), однако чаще диагностируется у лиц молодого возраста – от 15 до 40 лет, что определяет его высокую социально-экономическую и медицинскую значимость [2]. За последнее десятилетие выживаемость пациентов с ЛХ значительно увеличилась в результате применения современных комбинаций лекарственных цитостатических препаратов, в том числе таргетных противоопухолевых агентов, что позволяет излечивать более 85% пациентов [2].

Патогенетическая терапия, включающая применение цитостатических препаратов и глюкокортикостероидов, а также аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) пациентам с рефрактерным и/или рецидивным течением заболевания, позволяет увеличить количество излечившихся пациентов. При этом высокая выживаемость и молодой возраст пациентов обуславливают актуальность вопросов реабилитации и сохранения высокого качества жизни. К сожалению, пациенты с ЛХ, получающие терапию согласно современным протоколам противоопухолевого лечения и аутоТГСК, находятся в группе риска развития кардиоваскулярных и эндокринных осложнений, вторичных неопластических процессов, а также остеопении и остеопороза [3].

Нарушение метаболических процессов в костной ткани, изменение минерального состава вещества кости и реорганизация ее микроархитектоники у пациентов с ЛХ приводят к снижению минеральной плотности костной ткани (МПК), уменьшению ее физической прочности, что повышает риск развития низкоэнергетических переломов. В основе сложного механизма снижения МПК лежит нарушение активности остеобластов и остеокластов, определяющее смещение баланса в сторону остеорезорбции [4]. При этом факторы риска развития остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших стандартные курсы полихимиотерапии (ПХТ) и аутоТГСК, в позднем периоде клинико-гематологической ремиссии изучены недостаточно.

Нарушение костного ремоделирования имеет мультифакторную природу и зависит от прямого или косвенного влияния неопластического процесса на состояние костной ткани, назначаемой противоопухолевой терапии, длительной гиподинамии в период проведения курсов ПХТ, а также от нарушений эндокринной системы (половых желез, щитовидной железы) вследствие нутритивного дефицита, связанного с развитием мальабсорбции и снижением поступления кальция и витамина D. Интенсивность развития остеопороза при этом напрямую зависит от индекса массы тела и статуса курения [5].

Вопросы ранней диагностики остеопоротических изменений костной ткани у пациентов молодого возраста с ЛХ имеют важное значение в медико-социальном и экономическом отношении, однако диагностические особенности остеопоротических изменений костной ткани у данной категории лиц в настоящее время не определены и не учитываются при разработке клинических рекомендаций.

Цель исследования – изучить особенности снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов молодого возраста с ЛХ, получивших патогенетическое лечение.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое одномоментное поперечное исследование, в котором приняли участие 63 пациента с установленным диагнозом ЛХ (30 мужчин и 33 женщины, средний возраст – 30 лет), получивших стандартную ПХТ при дополнении аутоТГСК. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев (12 мужчин, 18 женщин, средний возраст – 30 лет).

Критерии включения: 1) наличие достоверного диагноза «лимфома Ходжкина» (подтверждение гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями); 2) проведенные стандартная патогенетическая терапия и аутоТГСК. Критерии исключения: 1) системные воспалительные заболевания; 2) онкологические заболевания в анамнезе.

Как показано в табл. 1, пациенты с установленным диагнозом ЛХ и добровольцы группы контроля сопоставимы по антропометрическим и демографическим данным.

Вариант ЛХ верифицирован с помощью гистологического и иммуногистохимического исследований биопсированного

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Исследуемый параметр	Группа пациентов с ЛХ	Группа контроля	p
Количество пациентов	n = 63	n = 30	–
Пол:			
■ мужской, абс. (%)	30 (48.0)	12 (40.0)	0.490
■ женский, абс. (%)	33 (52.0)	18 (60.0)	0.215
Медиана возраста, лет	30 [17; 45]	30 [25; 38]	1.000
Индекс массы тела, кг/м ²	25 [18; 38]	24 [18; 33]	0.328
Стадия ЛХ:			
II	22 (35.0)	–	–
III	20 (32.0)	–	–
IV	21 (33.0)	–	–
Симптомы опухолевой интоксикации:			
■ А, абс. (%)	22 (35.0)	–	–
■ В, абс. (%)	41 (65.0)	–	–
Морфологический вариант ЛХ:			
■ нодулярный склероз, абс. (%)	59 (94.0)	–	–
■ смешанно-клеточный, абс. (%)	3 (5.0)	–	–
■ лимфоидное истощение, абс. (%)	1 (2.0)	–	–

Примечание. Все различия значимы при $p < 0.05$.

периферического лимфатического узла. Визуализация объема опухолевой массы была проведена с помощью рентгенологических инструментальных методов диагностики: позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Пациенты с ЛХ получали курсы патогенетической терапии в зависимости от стадии заболевания и полученного ответа на лечение. В качестве индукционных циклов получали схемы ABVD (доксорубин 25 мг/м² в первый и 15-й дни, блеомицин 10 мг/м² во второй и 15-й дни, винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) в первый и 15-й дни, дакарбазин 375 мг/м² в первый и 15-й дни), BEACOPP-14 (циклофосфан 650 мг/м² в первый день, адрибластин 25 мг/м² в первый день, вепезид 100 мг/м² в первый– третий дни, прокарбазин 100 мг/м² в первый – седьмой дни или дакарбазин 375 мг/м² в первый день, преднизолон 40 мг/м² в первый – седьмой дни, блеомицин 10 мг/м² на восьмой день, винкристин 1.4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) на восьмой день), escBEACOPP (циклофосфан 1250 мг/м² в первый день, адрибластин 35 мг/м² в первый день, вепезид 200 мг/м² в первый – третий дни, прокарбазин 100 мг/м² в первый – седьмой дни или дакарбазин 375 мг/м² в первый день, преднизолон 40 мг/м² с первого по 14-й дни, блеомицин 10 мг/м² на восьмой день, винкристин 1.4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) на восьмой день). В среднем количество проведенных циклов составило 10 [6; 18]. Лучевую терапию на остаточную опухоль пациентам с ЛХ не применяли.

По результатам рестадирирования после первой линии ПХТ полная ремиссия достигнута у трех (5%) пациентов, частичная ремиссия – у 45 (71%) пациентов, стабилизация – у 10 (16%) пациентов, прогрессирование – у пяти (8%) пациентов.

В качестве терапии резерва применяли схемы DHAP (дексаметазон 40 мг в первый – четвертый дни, цитарабин 2000 мг/м² два раза в сутки на второй день, цисплатин 100 мг/м² 24-часовой инфузией в первый день), IGEV (гемзар 800 мг/м² в первый и пятый дни, ифосфамид 2000 мг/м² в первый – четвертый дни, винорельбин 20 мг/м² в первый день, преднизолон 100 мг/м² или дексаметазон 40 мг в первый – пятый дни). Проведение курсов резерва позволило увеличить количество частичных ремиссий до 54 (85%) случаев.

В качестве консолидации ремиссии все пациенты с ЛХ получили аутоТГСК. Источником трансплантата у 59 (94%) пациентов были периферические стволовые клетки крови, у 4 (6%) пациентов – костный мозг. Проведение аутоТГСК позволило достичь полных ремиссий у 28 (45%) пациентов, частичных ремиссий – у 31 (49%) пациента.

Проведение современных схем противоопухолевой терапии у пациентов с ЛХ сопряжено с увеличением продолжительности жизни и развитием отсроченных побочных эффектов, среди которых проанализированы основные факторы риска снижения МПК и повышения риска развития низкоэнергетических переломов.

На сегодняшний день ведущее место в диагностике остеопоротических изменений занимает денситометрия. Изотопные и рентгеновские методы костной денситометрии дают более достоверную информацию, так как основаны на прохождении изотопов или рентгеновских лучей через кость из внешнего источника к детектору. При этом золотым стандартом большинство исследователей считают двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА) [6]. Рентгеновские денситометры имеют преимущества перед фотонными, так как у них нет необходимости в изотопах, большая разрешающая способность и значительно меньшая лучевая нагрузка. Мето-

дом ДРА определяется двухмерная МПК, которая выражается в г/см²; при этом исследуется общая минеральная плотность трабекулярной и кортикальной кости. После проведения сканирования полученные результаты МПК сравниваются с базой референтных значений, которые первоначально введены в денситометрическую систему. Участки скелета, в которых проводятся измерения, – это позвоночник в заднепередней проекции и проксимальные отделы бедренной кости у всех пациентов [6]. Значения МПК в разных отделах скелета могут существенно различаться, и не до конца ясно, какая именно область измерения имеет приоритет в рамках диагностики остеопоротического процесса именно у молодых пациентов. Считается, что ранний остеопороз развивается в основном в позвонках, так как те имеют преимущественно трабекулярное строение [7]. Верификация наиболее значимой для диагностики остеопороза области денситометрического измерения также стала одной из задач данного исследования.

В настоящее время точных критериев абсолютного значения МПК для диагностики остеопороза не существует и с этой целью применяются Z- и T-критерии. Z-критерий определяется количеством стандартных отклонений (SD) от среднего уровня МПК для лиц данной возрастной группы и применяется у женщин до наступления менопаузы и мужчин младше 50 лет. T-критерий отражает количество SD от пика костной массы того возраста, где МПК в данном участке скелета достигает пика, и используется для диагностики остеопороза у людей старше 50 лет.

Оценка состояния костной ткани всем участникам исследования проведена на аппарате Hologic (Hologic Inc, Bedford, США) 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 МПК ткани по результатам исследования относительно референтных значений данной денситометрической системы, также рассчитывали Z-критерий (остеопения при результате менее 2.0 SD относительно возрастной нормы). T-критерий неприменим у данной группы пациентов ввиду молодого возраста (максимальный возраст – 45 лет при медиане 30 лет).

Структурирование информации и систематизация полученных данных реализованы с применением электронных таблиц Microsoft Excel. Статистический анализ данных был выполнен с помощью языка программирования Python и инструментов Statsmodels.api, Sklearn, Imblearn и Scipy при помощи программы SPSS Statistics. При использовании критерия Шапиро – Уилка установлено, что данные не соответствуют нормальному распределению и что это может повлиять на точность и надежность результатов исследования. В связи с этим последующие вычисления проводили с применением методов непараметрической статистики. Для сравнения несвязанных выборок применяли U-критерий Манна – Уитни. Результаты были представлены в абсолютных числах и процентах. Для сравнения данных исследуемых групп использовали критерий хи-квадрат Пирсона и критерий Фишера (если число ожидаемых наблюдений менее десяти). Различия являются статистически значимыми при значении $p < 0.05$.

Результаты

Всем участникам исследования нами была проведена денситометрическая оценка костной ткани при помощи ДРА. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у пациентов с ЛХ по сравнению с группой контроля показатели МПК значительно снижены

Параметры минеральной плотности костной ткани у пациентов исследуемых групп

Область измерения		Группа пациентов с ЛХ	Группа контроля	p
Количество пациентов		63	30	–
Минеральная плотность костной ткани, г/см ²	Шейка бедренной кости	0.83 [0.54; 1.24]	0.99 [0.98; 1.14]	0.003
	Проксимальный отдел бедра	0.85 [0.62; 1.12]	1.00 [0.95; 1.22]	0.001
	Поясничный отдел позвоночника (L ₁ -L ₄)	1.02 [0.67; 1.40]	1.04 [0.96; 1.16]	0.027
Z-критерий	Шейка бедренной кости	-0.66 [-2.7; 2.5]	-0.42 [-1.8; 2.6]	0.351
	Проксимальный отдел бедра	-0.82 [-2.7; 1.9]	-0.36 [-2.3; 1.4]	0.333
	Поясничный отдел позвоночника (L ₁ -L ₄)	-0.77 [-3.3; 1.7]	-0.33 [-2; 1.4]	0.03

Примечание. Все различия значимы при $p < 0.05$.

во всех областях измерения ($p < 0.05$). В группе контроля показатели Z-критерия находились в пределах нормальных значений. Показатели Z-критерия у пациентов с ЛХ достоверно чаще снижены в области поясничного отдела позвоночника. Снижения денситометрических показателей в группе контроля выявлено не было.

Анализ распространенности остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших противоопухолевую терапию на основании показателей МПК в трех областях измерения, продемонстрирован на рис. 1.

Как показано на рис. 1, снижение МПК в поясничном отделе позвоночника наблюдается у 31 (49%) пациента, из которых у шести (9%) пациентов – до степени остеопороза и у 25 (40%) пациентов – до степени остеопении. Снижение данного показателя в шейке бедренной кости отмечено у 51 (81%) пациента, из которых у 32 (51%) – до степени остеопороза и у 19 (30%) пациентов – до остеопении. В области проксимального отдела бедра снижение МПК до остеопении диагностировано у 34 (54%) пациентов, до остеопороза – у 20 (32%) пациентов. Таким образом, в равной степени происходит снижение МПК у пациентов с ЛХ в двух областях измерения: в проксимальном отделе и шейке бедренной кости.

Особенности денситометрических показателей у пациентов с ЛХ после патогенетического лечения в зависимости

от определенных параметров, а именно стадии и варианта заболевания, определяли по влиянию стадии заболевания на результаты DXA-сканирования костной ткани у пациентов с ЛХ (табл. 3).

Как видно из табл. 3, у пациентов с ЛХ достоверное снижение МПК при всех стадиях заболевания наблюдается в области поясничного отдела позвоночника. При этом значимо чаще снижение данного параметра отмечено на уровне шейки бедра у пациентов с III стадией заболевания ($p < 0.05$). При анализе Z-критерия у лиц с ЛХ с II, III и IV стадиями заболевания значимое снижение отмечено в поясничном отделе позвоночника ($p < 0.05$). Таким образом, при анализе результатов денситометрии пациентов с ЛХ со всеми стадиями заболевания наблюдается снижение МПК и Z-критерия достоверно чаще в области поясничного отдела позвоночника, чем на других уровнях исследования ($p < 0.05$).

При проведении анализа корреляционных связей МПК и Z-критерия с вариантом заболевания на уровне поясничного отдела позвоночника не выявлено. Как известно, предпочтительными областями измерения для диагностики снижения МПК у пациентов молодого возраста с ЛХ являются поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел бедренной кости, так как процессы ремоделирования костной ткани наиболее интенсивно происходят в трабекуляр-

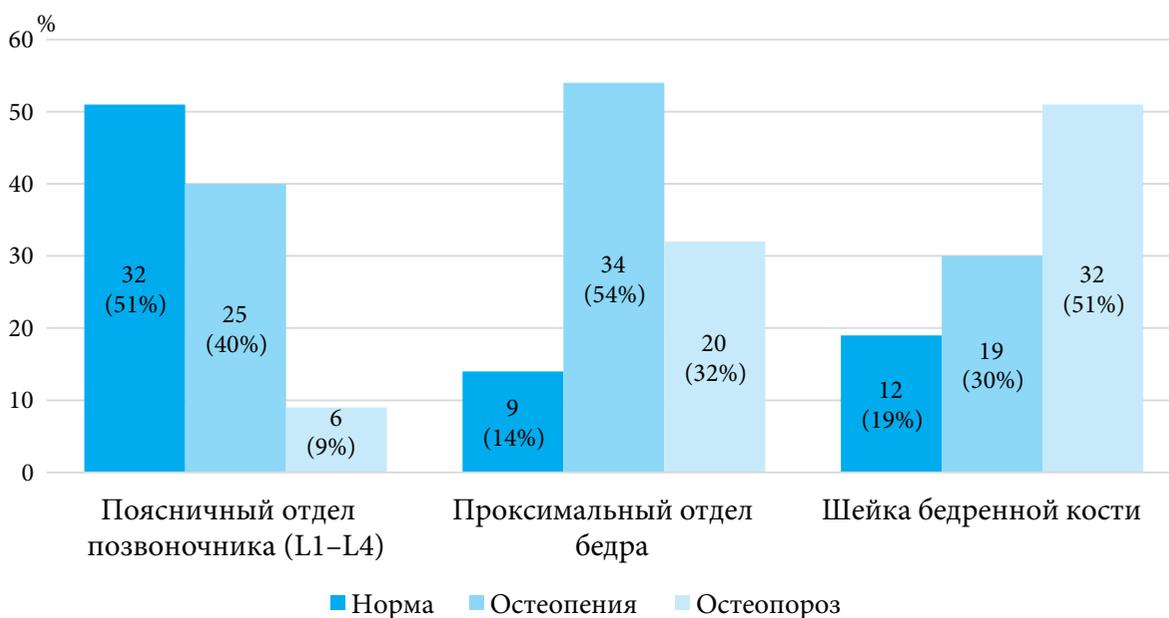


Рис. 1. Распространенность остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших противоопухолевую терапию, на основании МПК в трех областях измерения

Таблица 3

Взаимосвязь снижения минеральной плотности костной ткани и стадии заболевания

Локализация	Признак	Группа пациентов с ЛХ			
		II (A и B)	III (A и B)	IV (A и B)	p
Стадия заболевания		II (A и B)	III (A и B)	IV (A и B)	p
Количество		n = 22	n = 20	n = 21	-
Шейка бедренной кости	МПК, г/см ²	0.86 [0.64; 1.21]	0.83 [0.54; 1.24]	0.80 [0.60; 1.22]	p _{1,2} = 0.145 p _{1,3} = 0.004 p _{2,3} = 0.177
	Z-критерий	-0.5 [-2.1; 1.4]	-0.7 [-2.7; 1.5]	-0.7 [-2.1; 1.4]	p _{1,2} = 0.838 p _{1,3} = 0.072 p _{2,3} = 0.970
Проксимальный отдел бедра	МПК, г/см ²	0.87 [0.66; 1.06]	0.83 [0.62; 1.09]	0.86 [0.64; 1.12]	p _{1,2} = 0.693 p _{1,3} = 0.152 p _{2,3} = 0.683
	Z-критерий	-0.7 [-2.7; 1.5]	-1.1 [-2.7; 1.6]	-1.0 [0.67; 1.40]	p _{1,2} = 0.793 p _{1,3} = 0.317 p _{2,3} = 0.134
Поясничный отдел позвоночника (L ₁ -L ₄)	МПК, г/см ²	1.06 [0.80; 1.37]	1.00 [0.67; 1.40]	0.99 [0.68; 1.28]	p _{1,2} = 0.001 p _{1,3} = 0.001 p _{2,3} = 0.001
	Z-критерий	-0.5 [-2.4; 1.6]	-0.7 [-2.5; 1.9]	-0.8 [-3.2; 0.9]	p _{1,2} = 0.041 p _{1,3} = 0.011 p _{2,3} = 0.033

Примечание. p_{1,2} – отражает различия между первой и второй группами, p_{2,3} – отражает различия между второй и третьей группами, p_{1,3} – отражает различия между первой и третьей группами; все различия значимы при p < 0.05.

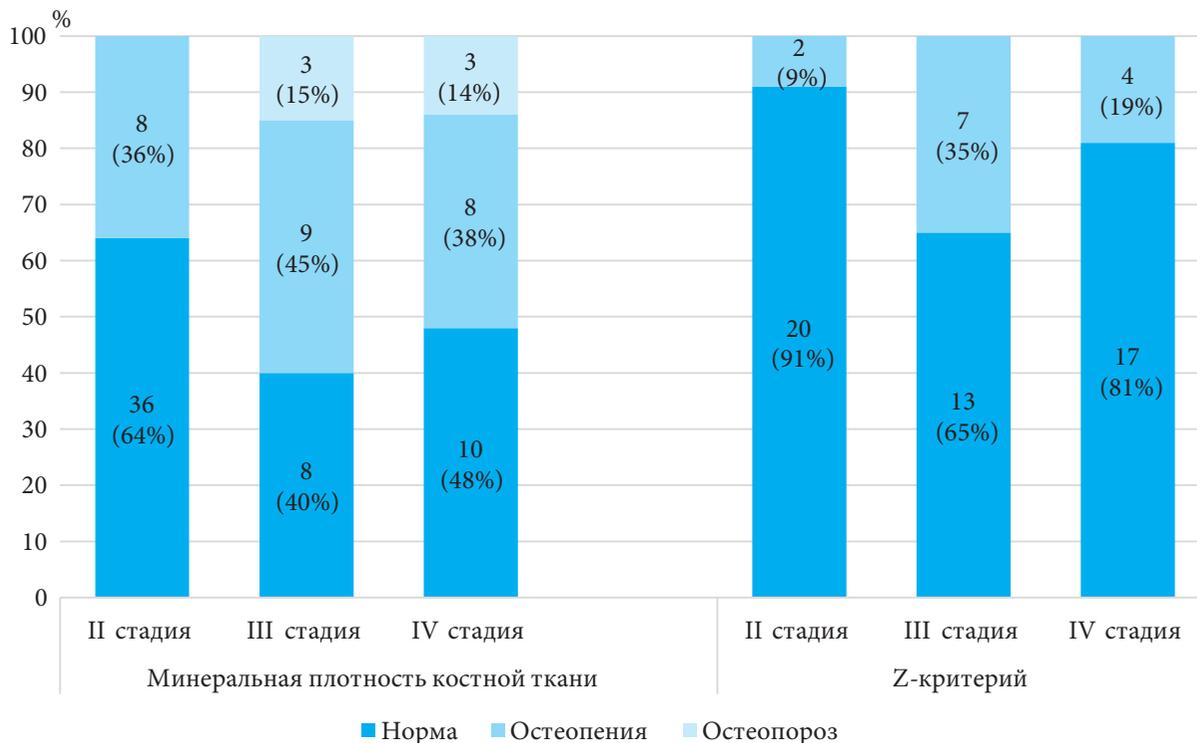


Рис. 2. Распространенность остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, в зависимости от стадии заболевания

ной ткани, из которой преимущественно состоят позвонки и длинные трубчатые кости [7].

На основании количественной характеристики МПК рассмотрена распространенность остеопении/остеопороза у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, в зависимости от стадии заболевания (рис. 2).

Как показано на рис. 2, снижение МПК отмечено у 12 (60%) пациентов с III стадией заболевания, из которых – у 9 (45%) пациентов – до степени остеопении и у 3 (15%) пациентов – до

степени остеопороза. Снижение данного показателя отмечено у 11 (52%) пациентов с IV стадией: до степени остеопении – у 8 (38%) пациентов, до остеопороза – у 3 (14%) пациентов. У пациентов с II стадией заболевания понижение МПК до степени остеопении наблюдается у 8 (36%) пациентов. Снижение Z-критерия чаще диагностируется у лиц с III стадией ЛХ (7 (35%) пациентов). Таким образом, снижение МПК до степени остеопении и остеопороза происходит в равной степени у пациентов с III и IV стадиями заболевания.

К сожалению, проанализировать результаты денситометрии у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, весьма затруднительно в силу разного количества пациентов в исследуемых группах.

Таким образом, результаты исследования состояния костной ткани у пациентов с ЛХ, получивших патогенетическую терапию, показали высокую распространенность снижения денситометрических показателей. Формирование остеопении/остеопороза у данной категории пациентов ассоциировано с продвинутыми стадиями заболевания (III и IV).

Обсуждение

Известно, что остеопороз является безмолвной эпидемией XXI века. В настоящее время данное заболевание занимает четвертое место по распространенности, непосредственно после злокачественных новообразований. При этом считается, что остеопороз более распространен среди пациентов пожилого и старческого возраста. Тем не менее в последние годы наблюдается рост установленных случаев остеопороза среди более молодой когорты пациентов и даже у детей и подростков. В России, по различным данным, снижение показателей МПК наблюдается у детей и подростков с частотой до 43% [8].

Снижение МПК у молодых людей, как правило, сопряжено с воздействием каких-либо эндо- или экзогенных факторов, например с развитием эндокринных или соматических заболеваний, приемом некоторых лекарственных препаратов, таких как глюкокортикостероиды или цитостатики [8]. Одним из значимых предикторов остеопороза в клинической практике вследствие некоторых обстоятельств является ЛХ. На процессы костного ремоделирования существенное влияние оказывают химиотерапевтические препараты, глюкокортикостероиды, а также сам опухолевый процесс [3].

Несмотря на немногочисленные исследования, касающиеся проблемы снижения МПК у молодых пациентов с ЛХ [9, 10], до сих пор не разработано четко сформулированного алгоритма диагностики остеопороза у данной категории пациентов. Существующие на данный момент протоколы диагностики и профилактики остеопоротических изменений неприменимы у лиц молодого возраста с ЛХ.

Во-первых, используемые алгоритмы созданы с расчетом на применение у пациентов старше 40 лет и не подходят для лиц молодого возраста (например, калькулятор 10-летнего риска переломов FRAX). Лишь небольшое количество исследований на сегодняшний день занимаются разработкой диагностических алгоритмов, в том числе на основе математического моделирования, для применения их с целью верификации высокого риска развития остеопоротического процесса у молодых пациентов с ЛХ [10].

Во-вторых, у лиц молодого возраста процессы костного ремоделирования протекают несколько иначе, чем у людей старшей возрастной группы. Ремоделирование костной ткани – это постоянно сменяющие друг друга процессы остеорезорбции и остеосинтеза, осуществляющиеся остеокластами и остеобластами при участии ряда факторов, таких как обмен минералов и микроэлементов [4]. Обновление костной ткани происходит регулярно и продолжается на протяжении всей жизни. При этом наиболее активно ремоделирование протекает в детском и подростковом возрасте. По мере взросления темпы остеогенеза замедляются, а физиологическая атрофия костной ткани начинается с 30–35 лет [4]. Таким образом, накопление костной массы в молодом возрасте обуславливает прочность кости в будущем, а проведение у пациентов с ЛХ патогенетической

терапии, в том числе аутоТГСК, способствует более быстрой потере МПК в будущем.

У пожилых пациентов снижение МПК в первую очередь происходит в тех отделах скелета, на которые приходится наибольшая осевая нагрузка, – это проксимальный отдел бедра, представленный кортикальной костью [4]. В то же время у лиц молодого возраста процессы костного ремоделирования, происходящие под влиянием каких-либо патологических процессов, более активно протекают в губчатой (или трабекулярной) кости, из которой более чем наполовину состоят позвонки [7].

Согласно данным литературы, у молодых пациентов с ЛХ большее снижение МПК ожидается в области поясничного отдела позвоночника, что соответствует результатам нашего исследования. Указанная особенность может быть связана с прямым поражением костного мозга с развитием лимфо-пролиферативного процесса и последующими изменениями структуры кости. Опухолевые клетки продуцируют различные биологически активные вещества и регуляторные ростовые факторы, такие как белок, связанный с паратиреоидным гормоном, эндотелин-1 или трансформирующий фактор роста- β . Данные факторы, взаимодействуя с остеобластами, остеокластами и клетками стромы, индуцируют процессы ремоделирования костной ткани, а также стимулируют пролиферацию опухолевых клеток, разрушающих кость [11].

Остеопороз у онкогематологических пациентов формируется вследствие возникающего в организме дисбаланса половых и кальцийрегулирующих гормонов [12]. При злокачественных процессах наблюдаются нарушения магний-кальциевого обмена с гиперпродукцией остеокальцина и остеопонтина, основных продуктов синтетической функции активных остеобластов, участвующих в процессах реконструкции костной ткани. Магний играет существенную роль в метаболизме костной ткани. Избыток магния влечет за собой стимуляцию остеокластов и нарушение структурно-функционального состояния кости. При наличии злокачественного процесса также имеет место дисбаланс остеосоцированных микроэлементов: кобальта, меди, хрома, цинка [12]. Таким образом, активность и распространенность опухолевого процесса оказывают влияние на костную ткань, с большей частотой снижая ее минеральную плотность.

По результатам нашего исследования достоверно чаще диагностируется снижение МПК и Z-критерия в области поясничного отдела позвоночника у пациентов с ЛХ со всеми стадиями заболевания, однако корреляционных связей денситометрических параметров и варианта заболевания получено не было.

Ранее в наших исследованиях уже продемонстрировано усугубление снижения МПК при использовании высоких суммарных дозировок ГКС в любой области исследования, а также у пациентов с II и III стадиями заболевания [3].

Как известно, ремоделирование активнее происходит в трабекулярной кости (в позвонках), но у пациентов с ЛХ естественные процессы костного ремоделирования нарушены под действием опухоли и цитостатической терапии, в связи с чем потеря минеральной плотности также выражена и в кортикальной кости (например, бедренной). При этом известно, что ЛХ чаще поражает плоские кости: позвонки, грудину, кости таза, ребра, что еще раз подтверждает значимость оценки МПК поясничного отдела позвоночника для диагностики остеопороза у данной категории пациентов.

Еще одним показателем, отражающим активность злокачественного процесса, является наличие в дебюте симпто-

мов опухолевой интоксикации. Эндогенная интоксикация характеризуется повреждением клеточных структур, что приводит к метаболическим и функциональным расстройствам. Наличие симптомов отражает высокую биологическую активность опухоли и ассоциируется с плохим прогнозом. Симптомы опухолевой интоксикации при ЛХ обусловлены нарушением продукции эндогенных цитокинов опухолевыми клетками и их микроокружением [13].

В нашем исследовании мы получили данные, что среди пациентов, имевших в дебюте симптомы опухолевой интоксикации, снижение МПК развивается чаще. Таким образом, мы можем предположить, что объем опухолевого процесса оказывает существенное влияние на процессы костного ремоделирования и способствует развитию отдаленных осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата, включающих остеопороз и низкоэнергетические переломы.

Заключение

Снижение МПК достоверно чаще диагностируется у молодых пациентов с распространенными стадиями ЛХ в области поясничного отдела позвоночника, что значительно повышает риск развития низкоэнергетических переломов. Разработка диагностических критериев оценки состояния костной ткани у данной категории лиц позволит своевременно начинать профилактические мероприятия остеопоротических изменений.

Литература

1. Ansell S.M. Hodgkin's lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *Am. J. Hematol.* – 2022. – V. 97. – No 11. – P. 1478–1488. DOI: 10.5665/sleep.4176. 10.1002/ajh.26717.
2. Саманева Н.Ю. и др. Эволюция лекарственного лечения классической лимфомы Ходжкина // *Южнороссийский онкологический журнал.* – 2022. – Т. 3. – № 3. – С. 41–47. [Samaneva N.Y. et al. Evolution of drug therapy for classical Hodgkin's lymphoma // *South Russian Journal of Cancer.* – 2022. – V. 3. – No 3. – P. 41–47]. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-3-5.
3. Китаева Ю.С. и др. Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с лимфомой Ходжкина, ассоциированные с патогенетической терапией // *Архив внутренней медицины.* – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 36–45. [Kitaeva Yu.S. et al. Predictors of a decrease in bone mineral density in patients with Hodgkin's lymphoma associated with pathogenetic therapy // *Archive of Internal Medicine.* – 2023. – V. 13. – No 1. – P. 36–45. In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-36-45.
4. Нуруллина Г.М. и др. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования // *Архив внутренней медицины.* – 2018. – Т. 40. – № 2. – С. 100–110. [Nurullina G.M. et al. Bone remodeling in normal and primary osteoporosis: the significance of markers of bone remodeling // *Archive of Internal Medicine.* – 2018. – V. 40. – No 2. – P. 100–110. In Russian]. DOI 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110.
5. Хамдамова М.Т. и др. Остеопороз у молодых женщин репродуктивного возраста: факторы риска // *Биология и интегративная медицина.* – 2021. – Т. 48. – № 1. – С. 146–159. [Hamdamova M.T. et al. Osteoporosis in young women of reproductive age, risk factors // *Biology and integrative medicine.* – 2021. – V. 48. – No 1. – P. 146–159. In Russian].
6. Захаров И.С. Лучевая диагностика остеопороза: современное состояние проблемы // *Политравма.* – 2015. – № 1. – С. 69–73. [Zaharov I.S. Radiation diagnosis of osteoporosis: the current state of the problem // *Polytrauma.* – 2015. – No 1. – P. 69–73. In Russian].
7. LeBoff M.S. et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis // *Osteoporosis International.* – 2022. – V. 33. – No 10. – P. 2049–2102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y.
8. Таранушенко Т.Е. и др. Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение // *Медицинский совет.* – 2020. – №10. – С. 164–171. [Taranushenko T.E. et al. Osteoporosis in childhood: features of skeletal mineralization in children, prevention and treatment // *Medical Council.* – 2020. – No 10. – P. 164–171. In Russian]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-164-171.
9. Китаева Ю.С. и др. Трабекулярный костный индекс в оценке риска низкоэнергетических переломов после курсов полихимиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с лимфомой Ходжкина // *Вестник современной клинической медицины.* – 2022. – Т. 15. – № 6. – С. 56–61. [Kitaeva Yu.S. et al. Trabecular bone index in assessing the risk of low-energy fractures after courses of polychemotherapy and autologous bone marrow transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma // *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* – 2022. – V. 15. – No 6. – P. 56–61. In Russian]. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(6).56-61.
10. Китаева Ю.С. и др. Алгоритм оценки факторов риска нарушений минеральной плотности костной ткани на фоне патогенетической терапии лимфомы Ходжкина // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2023. – Т. 139. – № 1. – С. 31–36. [Kitaeva Yu.S. et al. An algorithm for assessing risk factors for bone mineral density disorders against the background of pathogenetic therapy of Hodgkin's lymphoma // *Siberian Medical Review.* – 2023. – V. 139. – No 1. – P. 31–36. In Russian]. DOI: 10.20333/25000136-2023-1-31-36.
11. Бухаров А.В. и др. Исследование механизмов метастазирования злокачественных опухолей в кости // *Вопросы онкологии.* – 2022. – Т. 68. – № 4. – С. 393–402. [Buharov A.V. et al. Investigation of the mechanisms of metastasis of malignant tumors in bone // *Questions of oncology.* – 2022. – V. 68. – No 4. – P. 393–402. In Russian]. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-393-402.
12. Думанский Ю.В. и др. Костный метаболизм и остеопороз в онкологической практике // *Боль. Суставы. Позвоночник.* – 2015. – Т. 19. – № 3. – С. 5–9. [Dumanskiy Yu.V. et al. Bone metabolism and osteoporosis in oncological practice // *Pain. Joints. Spine.* – 2015. – V. 19. – No 3. – P. 5–9. In Russian].
13. Фалалеева Н.А. Симптомы интоксикации при фолликулярной лимфоме: вероятный патогенез и клиническое значение // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 117–122. [Falaleeva N.A. Symptoms of intoxication in follicular lymphoma: probable pathogenesis and clinical significance // *Russian Biotherapeutic Journal.* – 2016. – V. 15. – No 4. – P. 117–122. In Russian]. DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-117-122.