ОЦЕНКА НА КАРДИОМЕТАБОЛИТНИЯ РИСК, ТЕЛЕСНАТА КОМПОЗИЦИЯ И КОСТНОТО ЗДРАВЕ ПРИ ДЕЦА И ЮНОШИ В ДЪЛГОТРАЙНА РЕМИСИЯ НА ОСТРА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕВКЕМИЯ – ПРОТОКОЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Милена Белчева

*Клиника по детска хематология и онкология, Катедра по педиатрия,
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

CARDIOMETABOLIC RISK, BODY COMPOSITION AND BONE HEALTH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN LONG-TERM REMISSION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA – A STUDY PROTOCOL

Milena Belcheva

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Лекуваните за остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) деца и юноши имат повишен риск за развитие на неблагоприятен метаболитен профил, за нарушена телесна композиция (затлъстяване и/или намалена мускулна маса) и влошени показатели на костното здраве. Тези отклонения прогресират и се задълбочават с времето, като влошават качеството на живот, а в дългосрочна перспектива водят до сърдечно-съдови заболявания, метаболитен синдром (МС), остеопороза и свързани с тях усложнения и инвалидизация. Ранното идентифициране на абнормности в метаболитните и антропометрични показатели и корекция на нездравословни поведенчески модели (намалена двигателна активност, заседял начин на живот, неадекватен хранителен режим) при преживелите могат да предотвратят или отсрочат късната морбидност. Предлагаме протокол за комплексна оценка на кардиометаболитния риск, телесната композиция и костното здраве при деца и юноши в дълготрайна ремисия на ОЛЛ. В рамките на изследване тип „случай-контрол“ са оценени МС и традиционните фактори на кардиометаболитния риск, включително чрез интегрална предиктивна система (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY); затлъстяването е преценено чрез антропометрични пока-

ABSTRACT

Survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) are at an increased risk of cardiometabolic abnormalities, altered body composition (obesity and low muscle mass) and impaired bone health. These adverse sequelae progress through childhood and adulthood, worsening survivors' quality of life and resulting in cardiovascular conditions, metabolic syndrome (MetS), osteoporosis and related disabilities in the long run. The early identification of an abnormal metabolic profile and altered body composition and the correction of unhealthy behaviors (such as reduced physical activity (PA), a sedentary lifestyle, and unhealthy eating) among survivors have the potential to prevent or delay late morbidity. We present a protocol for a complex evaluation of cardiometabolic risk, body composition, and bone health in children and adolescents in long-term ALL remission. In the context of a case-control study we assessed MetS and traditional cardiovascular disease risk factors, including Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) scores; we used anthropometric parameters (BMI, waist circumference) and a direct measuring of the fat mass and its distribution (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) to evaluate obesity; DEXA to assess the muscle mass, and appendicular muscle mass and bone mineral density. We analyzed survivors' PA, screen time and mean calorie intake and nutritional model using questionnaires (including

затели (BMI, обиколка на талия) и чрез количеството мастна маса и разпределението ѝ (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA); оценени са мускулната маса и апендикуларната мускулна маса, както и костната минерална плътност (DEXA) и показателите на минералната обмяна; чрез въпросници (включително Godin Leisure-Time Physical Activity Questionnaire) и структурирано интервю е направен анализ на физическата активност и екранното време и на средния калориен прием и структурата на хранителния модел. Прилагането на подобен комплексен подход спомага за своевременно идентифициране на преживелите в риск и дава насоки за ранна интервенция на индивидуално ниво. Проучване, проведено от трите центъра за лечение на деца с ОЛЛ в страната, би очертавало по-ясно проблемите при тази специфична група и би довело до унифицирани подходи за преодоляването им.

Ключови думи: преживели остра лимфобластна левкемия в детска възраст, кардиометаболитни рискови фактори, телесна композиция, костно

the Godin Leisure-Time Physical Activity Questionnaire) and semi-structured interviews. The application of such a complex approach helps the timely identification of survivors at risk and can guide early intervention at an individual level. A broader study conducted in all three national pediatric hematology centers would allow for a more precise understanding of the problems this target group experiences and could help develop a unified approach to their solution.

Keywords: childhood acute lymphoblastic leukemia survivors, cardiometabolic risk factors, body composition, bone health, physical activity

ВЪВЕДЕНИЕ

Острата лимфобластна левкемия (ОЛЛ) е най-честото злокачествено заболяване в детска възраст. Значителният прогрес в лечението на тази по-рано фатална болест е факт, а преживяемостта в България е съпоставима с тази в европейските центрове. Това прави успешно лекуваните за ОЛЛ пациенти най-бързо нарастващата група сред преживелите неоплазма в детството, включително и в нашата страна.

Индивидите в дълготрайна ремисия на ОЛЛ обаче проявяват широк спектър от късни ефекти от лечението. Развиващите се органи и системи в детския организъм са уязвими от приложените терапевтичните средства – глюкокортикоиди (ГК), химиотерапия (ХТ), краниална лъчетерапия (КЛ). Късната ятрогенна увреда след лечение в детската възраст се проявява рано след края на терапията и прогресира във времето. При преживелите тя създава предпоставки за болестност, която значително превишава тази на здравите им връстници и смъртност, надхвърляща смъртността вследствие рецидиви и вторични неоплазми (1).

Здравният риск е свързан най-често с повишена честота и съчетание на традиционните кардиоваскуларни рискови фактори, развитие на затлъстяване, метаболитен синдром (МС), сър-

дечно-съдова патология, саркопения и промени в костната минерална плътност, които имат същата клинична характеристика, както в общата популация, с разликата, че началото им е в детска възраст и развитието им е антиципирано (2-5). Всички тези състояния влошават качеството на живот на преживелите, а в дългосрочна перспектива водят до усложнения и инвалидизация с висока медико-социална цена. От друга страна, съществуват реални възможности за превенцията им чрез относително достъпни и неизискващи значим материален ресурс методи – повишена двигателна активност и здравословен хранителен режим.

Текущо проучване в Клиниката по детска онкохематология към Медицински университет – Варна прави комплексна оценка на късните ефекти от терапията при деца с успешно лечение на ОЛЛ. То изследва степента, характеристиката и детерминантите на ятрогенната увреда и потенциращите я фактори и анализира възможностите и методите за ранно идентифициране на децата в риск. Крайният интерес е своевременна интервенция, насочена към предотвратяване, намаляване или отсрочване на късната морбидност.

Общата цел на проучването е анализ на късните последици от лечението на ОЛЛ при деца

и юноши в дълготрайна ремисия, с фокус върху кардиометаболитния риск, промените в телесната композиция и параметрите на костното здраве с оглед ранна интервенция и намаляване на индивидуалния здравен риск.

ЗАДАЧИ

Анализ на кардиометаболитния риск

Оценка на относителния дял на традиционните фактори на кардиометаболитния риск: затлъстяване, дислипидемия, артериална хипертония (АХ), диабет, тютюнопушене и заседял начин на живот, и анализ на честотата на метаболически синдром (МС) сред преживелите ОЛЛ деца и юноши.

Изследване на затлъстяването чрез антропометрични показатели (BMI, обиколка на талия – ОТ) и корелациите му с кардиометаболитните маркери.

Оценка на приложимостта на общопопуляционна интегрална предиктивна система за сърдечно-съдов риск – Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) при преживелите ОЛЛ в детството.

Анализ на телесната композиция

Измерване на телесната мастна маса и нейното разпределение по централен и глутео-феморален тип чрез Dual Energy X-ray absorptiometry (DEXA) и изследване на корелациите ѝ с антропометричните показатели (BMI и ОТ) и кардиометаболитните маркери.

Измерване на мускулната маса и апендикуларната мускулна маса (мускулната маса на крайниците) с оглед преценка за наличие на редукция.

Оценка на параметрите на костното здраве

Изследване на костната минерална плътност и костното минерално съдържание.

Оценка на показателите на минерална обмяна и серумното ниво на витамин D при индивидите от таргетната група.

Анализ на физическата активност (ФА) и храненето и влиянието им върху кардиометаболитния риск, телесната композиция и костното здраве на преживелите ОЛЛ.

Оценка на ефекта от проведеното лечение (кумулятивна доза на глюкокортикоиди, антрациклини и КЛ) върху кардиометаболитните показатели, телесната композиция и костното здраве при преживелите деца.

Изследването е базирано на следните първоначални хипотези:

- Лекуваните за ОЛЛ деца и юноши имат повишен кардиометаболитен риск, влошени

параметри на телесната композиция и намалена костна минерална плътност в сравнение със здравите си връстници.

- Лечението на малигнената хемопатия оказва продължително неблагоприятно въздействие, потенцирано в хода на ремисията от нездравословни поведенчески стереотипи (намалена физическа активност, заседялост, неправилен хранителен режим).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Дизайнът на проучването е „случай-контрол“ в твърдено съотношение 1:1. Контролите са съобразени по пол и възраст до максимално възможната степен. С приоритет са включвани братя и сестри на участниците с ОЛЛ с оглед допълнително съобразяване с генетични и фамилни фактори между двете групи.

Таргетната група е съставена от пациенти с ОЛЛ, лекувани в Клиниката по детска онкохематология в периода 2001–2010 г. и ненавършили пълнолетие към момента на изследването. Продължителността на ремисията е ≥ 5 години след края на терапията. Изключени са пациенти с прогресия на заболяването или вторична неоплазма, индивиди със синдром на Даун или тежки хронични заболявания при диагнозата, пациенти с непълно документирана терапия и заявили отказ за участие. Контролната група включва сиблинги на пациентите и деца и познати на медицинския персонал.

Проучването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) на Медицински университет – Варна. При предварителен телефонен контакт или в личен разговор с участниците и родителите им е предоставена информация за изследването, предстоящите процедури, очакваните резултати и индивидуални ползи. На всички участници е предоставена писмена информация и е подписано информирано съгласие от родител в присъствието на участника и изследвателя.

В рамките на ежедневно посещение са изследвани антропометрични и физиологични показатели. Ръст и тегло са измерени чрез стандартен медицински инструментариум в леко долно облекло, без обувки. Ръстът е отчетен с точност до 0,5 см, а теглото – с точност до 100 г. И за двата показателя е използвана усреднената стойност от три последователни измервания. BMI е изчислен и представен по стандартния начин (kg/m^2). Обиколка на талията е измерена в см по средата на разстоянието между ребрената дъга и криста илиака в спокоен експириум. Крайната стой-

ност е получена чрез усредняване на резултатите от двете най-близки от общо три измервания. На база референтни данни за педиатрична популация според Center of Disease Control (CDC)(www.cdc.gov/growthcharts) за анализа са използвани Z-scores на ръста, теглото и BMI както и персентили на BMI, съобразени с възрастта, а за ОТ са използвани персентили според национални референтни данни (6). Систолчно (САН) и диастолно (ДАН) артериално налягане са измерени чрез стандартен монитор в седнало положение след 5-мин. покой, трикратно през 2-мин. интервал, с използване на усреднените стойности.

На гладно (след 12-ч. нощно гладуване) са взети кръвни проби за биохимични (кръвна глюкоза, общ холестерол, триглицериди, HDL-хлестерол, LDL-холестерол, триглицериди и аполипопротеин В, С-реактивен протеин, калций, фосфор и витамин D) и хормонални изследвания (PTH, TSH, FT4, LH, FSH, IGF-1). Пробите са обработвани до 30 минути след вземането им, като отделеният серум е поставян във фризер на -80°C с оглед едновременното им изследване. На основата на референтните стойности и медианата за възраст и пол при всеки от участниците е изчислен стандартизиран IGF-1 Z-score. Като маркер за бъбречна функция е използвано съотношение албумин/креатинин в сутрешна порция урина.

Проведено е целотелесно DEXA изследване с Lunar Prodigy апаратура (стандартна позиция по гръб и в леко облекло). Анализирани са параметрите за цяло тяло (средната възраст на изследваните е 14,9 год., медиана 15,4 год.).

Данни за понесените терапевтични въздействия са получени на базата на медицинските досиета на пациентите. Изчислени са индивидуалните кумулативни дози на ГК, антрациклини и дозите на КЛ.

Информация за актуалното здравословно състояние, предходни заболявания и лечение, костни фрактури, текущ прием на медикаменти и за фамилната обремененост е събрана чрез въпросник и структурирано интервю. Терапия по повод артериална хипертензия и/или диабет, както и всички други приемани медикаменти, докладвани от участниците, са отчитани само при условие на редовен прием за повече от 30 дни/годишно.

Положителна фамилна обремененост с кардиоваскуларни заболявания е отчитана в случаи на исхемична болест, инфаркт, интервенционална сърдечна процедура или внезапна сърдечна смърт, както и инсулт при един родственик от първа линия (родител или брат/сестра) или при

двама родственици от втора линия (баба/дядо, братя/сестри на родителите), настъпили преди 55-год. възраст за мъжете и 65-год. възраст за жените. Фамилна обремененост с наднормено тегло/затлъстяване, дислипидемия и АХ е отчитана в случай, че споменатите състояния засягат родственици по пряка линия (родители, братя или сестри).

Информация за ФА и хранителния режим е получена чрез въпросници и структурирано интервю с всеки от участниците в присъствието и, при нужда, с помощ от родител.

Анализ на кардиометаболитния риск

Нутритивният статус на участниците е преценен въз основа на персентила на BMI за съответната възраст и пол. Наднормено тегло в тази възрастова група е дефинирано при стойности на BMI между 85-и и 94-ти персентил, а затлъстяване – при BMI ≥ 95 -и персентил. Не са известни данни, че горепосочените граници се различават за преживелите ОЛЛ и за здрави деца. Въпреки че BMI корелира с количеството мастна маса у децата, този показател не е директен инструмент за оценка на затлъстяването в тази възрастова група (7). Изследванията, целящи да определят персентила, над който BMI коректно идентифицира затлъстелите деца, заключават, че границите във високия спектър на разпределение (над 85-и персентил) имат умерена чувствителност, но висока специфичност, а BMI над 95-и персентил е до голяма степен предиктор за морбидно затлъстяване (8). Мащабно популационно проучване, използващо данните от National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), утвърждава чрез съпоставяне на BMI и процента мастна маса (% FM), измерен чрез DEXA, че използваните понастоящем разграничителни персентили идентифицират затлъстяване в голям процент сред децата с висок за възрастта BMI (над 95-и персентил) и в нисък процент сред тези, с нормален за възрастта BMI. В тази голяма общопопулационна група по-малко от половината от децата, чиито BMI е между 85-и и 95-и персентил, са реално затлъстели (9). Това предполага при оценка на затлъстяването да бъдат използвани допълнителни критерии, като ОТ и показателите на мастната маса, оценена чрез DEXA.

Въпреки че затлъстяването само по себе си е свързано с риск от сърдечно-съдова заболяемост, метаболитните усложнения зависят не толкова от общото количество на мастната тъкан, колкото от нейното разпределение. Метаболитната дисрегулация е свързана с централен (висцерален) адипозитет както при възрастни, така и при

деца, докато глутео-феморалното натрупване на мастната тъкан има по-скоро протективен ефект (10). Следователно антропометричен показател като ОТ е по-надежден за оценка на метаболитния риск в сравнение с BMI (11,12).

Метаболитният синдром (МС) е дефиниран според критериите на Консенсуса на International Diabetes Federation (13):

- ОТ ≥ 90 -и персентил до 16-год. възраст; ≥ 94 cm за зрели мъже и ≥ 80 cm за зрели жени (европейска раса);
- HDL-холестерол $< 1,03$ mmol/l;
- повишени нива на триглицериди $\geq 1,7$ mmol/l;
- повишено артериално налягане (над 90-и персентил за съответната възраст и пол и/или назначена терапия по повод АХ;
- кр. глюкоза на гладно $> 5,6$ mmol/l и/или терапия за диабет.

При оценката на традиционните кардиоваскуларни рискови фактори в изследваната група са използвани горепосочените критерии за повишени HDL-холестерол, триглицеридемия, гликемия, стойности на САН и ДАН. За общия холестерол и LDL-холестерол като фактори на метаболитен риск са използвани гранични стойности от съответно 5,17 mmol/l (200 mg/dl) и 3,36 mmol/l (130 mg/dl) (14). Дислипидемията е дефинирана като наличие на поне един абнормен показател в стандартния липиден панел: нисък HDL-холестерол, високи триглицериди, повишени общ холестерол и LDL-холестерол. Като косвен показател за повишена атерогенна фракция на LDL-холестерол – тип B, е използвано съотношението триглицериди (mg/dl)/HDL-холестерол (mg/dl) $\geq 3,8$ (15).

Интегралната система за оценка на сърдечно-съдовия риск има предимството на бърз и същевременно обективен метод (16). Подходяща и валидирана за юношеската възраст (граница на приложимост 15–34 год.) е системата Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) (17). Тя оценява традиционните рискови фактори за атеросклероза (пол, възраст, ниво на HDL-холестерол и LDL-холестерол, АХ, затлъстяване, хипергликемия и тютюнопушене) при изследвания индивид и чрез получения индекс измерва вероятността за наличие на напреднала атеросклеротична лезия в коронарните артерии и абдоминалната аорта. Освен абсолютен скор, е възможно изчисляване и на относителен риск (OR), сравняващ риска при конкретния индивид с този, при индивид на същата възраст и от същия пол, но в „идеалната“ ситуация

на пълно отсъствие на неблагоприятни фактори. Долната възрастова граница прави този инструмент приложим единствено при юношите от изследваната група.

Анализ на телесната композиция

Използвани са директно отчетените при DEXA изследване параметри: целотелесният процент мастна маса (% Fat), количеството мастна маса (FM) (g), разпределението ѝ в андроидния (Android % Fat) и гиноиден (Gynoid % Fat) компартимент, както и съотношението между тях (A/G ratio), мускулната маса (LM) (g), немасната маса (FFM) (g). Софтуерът на апарата не поддържа данни за референтна детска популация, касаещи мастната, немасната и мускулната маса, поради което не са използвани персентили за тези показатели. Процентът мастна маса е изчислен като количеството ѝ е представено в процент от сумата на целотелесните мастна и мускулна маса, към които е добавено и костното минерално съдържание. Абсолютните стойности на FM, FFM и LM са приравнени към kg. С цел неутрализиране на ефекта от размера на тялото върху изследваните параметри, те са представени като индекси – FMI, FFMI и LMI (kg/m²), подобно на BMI.

Поради сравнително малкия брой и различната възраст на участниците, определянето и сравняването на SDS за горепосочените индекси, изчислени на базата на резултатите на индивидите в серията, е проблематично. От друга страна, липсват национални референтни данни, както и референтни данни за европейска детска популация, оценена чрез DEXA, Lunar Prodigy апаратура. Най-голямата общопопулационна и национално-репрезентативна кохорта, изследвана чрез DEXA, въз основа на която са генерирани референтни стойности за телесната композиция в зависимост от пола, възрастта и етноса (Whites, Blacks и Mexican Americans) е тази, включена в програмата NHANES. От 1999 год. тази програма, оценяваща здравния и нутритивен статус на населението на САЩ, въвежда целотелесно DEXA сканиране с апаратура Hologic за възрастни и деца над 8-год. възраст (18). Измерените показатели за мастна и немасна маса, отчетени от двата типа апарати, се различават значително, което прави невъзможно директно съпоставяне на резултатите от проучвания, използващи различна апаратура и софтуер. По тази причина и с цел съпоставимост на резултатите на различните изследователски групи, са създадени модели за преизчисление на показателите за мастна маса и немасна и мускулна маса. Това дава възможност

за изчисляване на Z-scores за FMI, FFMI и ALMI спрямо съществуващите референтни стойности по NHANES за всеки от участниците в изследваната серия.

Разпределението на мастната маса в андройден и гиноиден компартимент и A/G ratio, измерено чрез DEXA, има подобно на ОТ значение за оценка на кардиометаболитния риск. Тази зависимост е доказана при здрави възрастни, а две серии я потвърждават за детската възраст. Високо A/G ratio корелира значимо с повишена инсулинова резистентност при затлъстели деца и юноши (19) и с висок HOMA-IR и дислипидемия предимно при момчета, както с нормално, така и с наднормено тегло и затлъстяване, независимо от техния BMI и % FM (20).

Чрез сумиране на мускулната маса (LM), отчетена от апарата поотделно за четирите крайника, са изчислени абсолютните стойности на апендикуларната мускулна маса (ALM). ALM екстраполира количеството меки тъкани на ръцете и краката, които представляват основно мускули (освен малко количество съединителна тъкан и кожата) и се използва като индиректен показател за скелетната мускулна маса (SMM) (21,22).

Оценка на костното здраве

При оценка на костното здраве са анализирани костното минерално съдържание (BMC) (g), костната минерална плътност (BMD)(g/cm²) и SDS_{BMD}, отчетени от апарата на базата на референтни и стандартизирани по възраст и пол стойности (USA (Combined NHANES/Lunar) Total Body Reference Population (v112)), без допълнително съотнасяне към ръста.

Изследваната цялостелесна КМП отразява основно състоянието на кортикалните кости. Трабекуларните кости (лумбални прешлени, феморална шийка) имат по-интензивен метаболизъм и са по-податливи на неблагоприятно терапевтично въздействие (23), с по-рано настъпващи и по-тежки промени в сравнение с тези в кортикалната кост (24,25). Цялостелесното изследване не позволява и оценяването на КМП като волуметричен показател, чрез което се неутрализира ефектът от големината на изследваната кост. По тези причини International Society of Clinical Densitometry (ISCD) препоръчва цялостелесното изследване да се комбинира с оценка на регионалната КМП на лумбалните прешлени, особено при деца и млади възрастни (26).

Нормален BMD Z-score (костно здраве) е дефиниран при стойности ≥ -1 . Поради младата възраст на участниците, малкия им брой и липсата на индивиди с ниска за възрастта КМП

(SDS_{BMD} ≤ -2), при анализа е използвана категорията „умерен дефицит на КМП“ (BMD Z-score < -1 и ≥ -2).

Анализ на физическата активност и храненето

Изследвана е ФА, свързана с ежедневните дейности и в свободното време (вид, продължителност, честота, интензитет). Използван е Godin Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (27), оценяващ ФА през свободното време. Този инструмент е създаден през 1997 година, като до настоящия момент е многократно валидиран и използван както при здрави възрастни (28) и деца (29,30), така и при преживели неоплазма индивиди (31). Въпросникът е разбираем и бърз, което го прави напълно приложим за изследваната група. Използвана е и модификация на въпросника, като е събрана информацията за седмичната честота на умерена и интензивна ФА, както и нейната продължителност (мин/седм.). С оглед по-голяма прецизност при оценка на придържането към препоръките за здравословна ФА, към получените резултати е добавена и честотата и продължителността на умерена и интензивна ФА по време на часовете по физическо възпитание в училище. Събрани са данни за практикуването на спорт, както и за честотата и продължителността на активното придвижване през седмицата. В крайна сметка, на базата на рутинните дейности в делнични и празнични дни е калкулирано сумарно средното време, прекарано в интензивна и умерена физическа активност, спорт и активно придвижване (мин/седмично), обозначено за по-кратко като „активно време/седмично“. ФА е преценена като адекватна на препоръките при интензивна/умерена активност в продължение на 60 мин/дн. Дефинициите за „интензивна“ и „умерена“ физическа активност, използвани от WHO (32) и в Godin Leisure-Time Physical Activity Questionnaire, съвпадат. Отчетено е екранното време като показател за заседяло поведение.

Общият калориен прием и приемът на макронутриенти са определени въз основа на данни от въпросник – за минал прием, включващ 3-дневен (2 делнични и един почивен ден) хранителен дневник по спомен и структурирано интервю. Събрана е информация за честотата на консумация на храни от основните групи, както и за вкусовите предпочитания и режима на хранене. Оценена е адекватността на средния прием на макронутриенти спрямо дискриминативен критерий – средните потребности за съответната популационна група. Изчислената средна днев-

на консумация е съотнесена към националните препоръки за физиологични норми на хранене на населението, диференцирани по пол, възраст и ниво на ФА (Наредба 1/22.01.2018 г.). Отчетена е и структурата на хранителния модел.

Анализ на ефекта от проведеното лечение

Проведени са уни- и мултивариационни регресионни анализи за оценка на ефекта на кумулативните дози на ГК, антрациклини и КЛ върху кардиометаболитните показатели, телесната композиция и костното здраве при преживелите деца.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото изследване е първо по рода си в България и цели комплексна оценка на късните последици от терапията при нарастващата група на децата в дълготрайна ремисия на ОЛЛ. Метаболитните и поведенчески стереотипи в тази популация имат подчертана тенденция да персистират във времето, да се фиксират и да се задълбочават в годините на зрелостта. Затова своевременното откриване на абнормности в телесната композиция, метаболитния и хормонален профил, както и в параметрите на костното здраве, е от критично значение за профилактиката на последващи обезитет, ранна атеросклероза, сърдечно-съдови инциденти, диабет и остеопения/остеопороза. Приложеното лечение е незаобиколим фактор, но корекцията на поведенческия модел (намалена двигателната активност, заседял начин на живот и нездравословно хранене) има потенциала да „преобърне“ съществуващите начални метаболитни и физикални отклонения и да предотврати или отсрочи свързаната с тях късна заболяемост, инвалидизация и смъртност.

Малкият брой участници е основен недостатък на настоящото изследване. Поставената възрастова граница намалява броя на преживелите, за които подобно изследване би допринесло полза. Разширяването на възрастовия лимит до ранната зрялост обаче би довело до включване на голям брой индивиди, лекувани в по-ранен времеви период и с по-интензивна терапия, препоръчвана според тогавашните терапевтични протоколи, а следователно и с различен спектър на късните ефекти. Проследяването при тази група млади възрастни следва да бъде обект на координирани усилия на мултидисциплинарен екип, включващ общопрактикуващ лекар, медицинското звено, провеждащо наблюдението, и тесни специалисти в зависимост от конкретните клинични проблеми и приложената терапия.

Критерии за дълготрайна ремисия и възраст под 18 год. селектират група на преживелите, лекувани според съвременните терапевтични протоколи, при които интензитетът на терапията е адаптиран към индивидуалния риск. От друга страна, това в голямата си част биха били деца, диагностицирани в ранното детство, когато чувствителността на организма спрямо лечебните въздействия е повишена. Това е особено валидно за пациентите с ОЛЛ, получили КЛ или диагностицирани преди 4-год. възраст, предвид индуцираната от лъчетерапията хипоталамусна дисфункция и ранния adiposity rebound вследствие приложените ГК.

Смисълът на този подбор е своевременно идентифициране на индивидите в риск за сърдечно-съдови заболявания, атеросклероза и остеопения и максимално ранна интервенция в посока обучение и мотивация за коригиране на неблагоприятни поведенчески стереотипи и възприемане на здравословен двигателен и хранителен режим.

Едноцентровите изследвания обикновено не могат да постигнат достатъчен обхват, поради което изводите и заключенията от тях невинаги имат категорична стойност. Проучване, проведено на базата на трите национални детски онкологични центрове, би очертавало с по-голяма точност проблемите при тази специфична таргетна група и би довело до конкретни и унифицирани подходи за преодоляването им.

Очакваме изясняването на специфичния медицински и социален контекст на установените здравни рискове да разшири перспективата и пред лекуващите екипи отвъд границите на чисто онкологичните проблеми и да доведе до осъзнаване на нуждата от въвеждане на обучителни програми и интервенции, целящи увеличаване на двигателната активност и придържане към адекватен хранителен режим още в хода на активната терапия, както и поддържане на мотивация у пациентите и техните родители към здравословни поведенчески модели по време на цялото последващо наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Armstrong GT, Q Liu, Y Yasui, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2009;27:2328-2338
2. Ness KK, SH Armenian, N Kadan-Lottic, et al. Adverse effects of treatment in

- childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol* 2011;4:185-197
3. Thomas IH, JE Donohue, KK Ness, et al, Bone mineral density in young survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2008;113:3248-3256
4. Oeffinger KO, B Adams-Huet, RG Victor, et al. Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;22:3698-3704
5. Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer – A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:170-181
6. Galcheva SV, Iotova VM, Yotov YT, et al. Waist circumference percentile curves for Bulgarian children and adolescents aged 6-18 years. *Intl J Pediatr Obes* 2009;4(4):381-388
7. Gregory JW, Reilly JJ. Body composition and obesity. In: Late effects of childhood cancer Wallach editors. 2004
8. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120(suppl 4):S164-192
9. Flegal KM, Ogden CL, Yanovski JA, Freedman DS, Shepherd JA, Graubard BI, Borrud LG. High adiposity and high body mass index-for-age in US children and adolescents overall and by race-ethnic group. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1020-1026
10. Karpe F, Pinnick K. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue – link to whole-body phenotypes. *Nature Rev Endocrinol* 2015;11:90-100
11. Galcheva SV, Iotova VM, Yotov YT, Bernasconi S, Street ME. Circulating proinflammatory peptides related to abdominal adiposity and cardiometabolic risk factors in healthy prepubertal children. *Eur J Endocrinol* 2011;164:553-558
12. Piche ME, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Progress Cardiovasc Dis* 2018;61:103-113
13. Zimmet P, KG Alberti, F Kaufman, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007;8:299-306
14. Oeffinger KC, GR Buchanan, DA Eshelman, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(7):424-430
15. Hanak V, Munoz J, Teague J, Stanley A, Bittner V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol* 2004;94:219-222
16. Landy DC, Mille TL, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constine LS, French CA, Rovitelli AMK, Adams MJ, Lipshultz SE. Aggregating traditional cardiovascular disease risk factors to assess the cardiometabolic health of childhood cancer survivors: an analysis from the Cardiac Risk Factors in Childhood Cancer survivors Study. *Am Heart J* 2012;163(2):295-301
17. McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC Jr. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med* 2005;165:883-890
18. Kelly LT, KE Wilson, SB Heymsfield. Dual Energy X-Ray Absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PloS ONE* 2009;4(9):e7038
19. Aucouturier J, Meyer M, Thivel D, Taillardat M, Duche P. Effect of android to gynoid fat ratio on insulin resistance in obese youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(9):826-831
20. Samsell L, Regier M, Walton C, Cottrell L. Importance of android/gynoid fat ratio in predicting metabolic and cardiovascular disease risk in normal weight as well as overweight and obese children. *J Obesity* 2014, DOI 10.1155/2014/846578
21. Heymsfield SB, R Smith, M Aulet, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1990;52:214-218

22. Baumgartner RN, KM Koehler, D Gallagher, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-763
23. Kaste SC. Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy: a review of at-risk patient cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol* 2004;34(5):373-378
24. Tillmann V, Darlington ASE, Eiser C, Bishop NJ, Davies HA. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 2002;17(6):1073-1080
25. Thomas IH, Donohue JE, Ness KK, Dengel DR, Baker KS, Gurney JG. Bone mineral density in young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2008;113:3248-3256
26. Grabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, Fewtrell M, Fuleihan GEH, Kecskemety HH, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The Revised 2013 ISCD Pediatric Official Position. *J Clin Densitom* 2014;17:225-242
27. Godin G, Shephard RJ. Godin leisure-time exercise questionnaire. *Med Sci Sports Exerc* 1997;26 Suppl 6:S36-S-38; Godin G. The Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire. *Health Fit J Can* 2011;4:18-22
28. Amireault S, Godin G. The Godin-Shephard leisure-time physical activity questionnaire: validity evidence supporting its use for classifying healthy adults into active and insufficiently active categories. *Perceptual Motor Skills: Physical Development and Measurement* 2015;120(2):1-19
29. Eisenmann JC, Milburn N, Jacobsen L, Moore SJ. Reliability and convergent validity of the Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire in rural 5th-grade school-children. *J Human Movement Studies* 2002;43(2):135-149
30. Zeleneger J, Schneider M. Adolescents and self-reported physical activity: an evaluation of the modified Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire. *Int J Exerc Sci* 2016;9(5):587-598
31. Amireault S, Godin G, Lacombe J, Sabiston C. The use of Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire in oncology research: a systematic review. *BMC Med Res Metodol* 2015;15:60
32. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization 2010 ISBN 9789241599979

Адрес за кореспонденция:

Милена Белчева
 УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
 Клиника по детска хематология и онкология
 бул. „Христо Смирненски“ 1
 Варна 9010
 e-mail: milenabeltcheva@yahoo.com