

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-64-72



Ожирение у детей с острым лимфобластным лейкозом в ремиссии: анализ причин, скрытый нутритивный дефицит и опыт его коррекции с помощью энтерального питания

А.Ю. Вашура, Е.В. Жуковская, С.С. Лукина, А.Е. Гаврилова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Андрей Юрьевич Вашура avashura@gmail.com

Введение. Дети с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) имеют риск развития как ожирения, так и нутритивной недостаточности (в том числе маскируемой нормальной или повышенной массой тела).

Цель исследования – изучение распространенности ожирения и скрытой нутритивной недостаточности и их возможных причин у детей с ОЛЛ в ремиссии, а также описание клинического эффекта применения энтерального питания у данной категории больных.

Материалы и методы. В рамках ретроспективного исследования проанализированы данные 62 детей с ОЛЛ с выявленным в ходе стандартного обследования избытком жировой массы тела по результатам биоимпедансного анализа состава тела. Проанализированы наличие эндокринной патологии, динамика массы тела за последние полгода до момента поступления, приверженность физической активности в повседневной жизни; алиментарные характеристики (по режиму и составу повседневного питания) были собраны в ходе первичной консультации диетолога.

Результаты. Только у 54,8 % пациентов с фактическим избытком жира индекс массы тела выявил ожирение (Z-score (Z-скор) выше +2,00), у 29 % индекс массы тела был в пределах нормы (Z-скор от –1,00 до +1,00). Это явилось результатом тканевого дисбаланса – снижения безжировой массы тела. У части пациентов диагностированы инсулинорезистентность, гиперинсулинемия. Полностью пассивный образ жизни имеют 83,7 % пациентов. Почти не едят фрукты и ягоды 49,0 % пациентов, овощи – 79,6 %, рыбу и морепродукты – 91,8 %. Частый прием сладких блюд – у 22,4 %, колбасных изделий – у 49,0 %, хлебобулочных продуктов – у 42,9 %, блюд из ресторанов фаст-фуда – у 42,9 % пациентов. Более 5 приемов пищи в день имеют 55,1 %, менее 3 – 18,4 % пациентов. В целях коррекции скрытой нутритивной недостаточности 22 пациента получили лечебные питательные смеси. У них отмечалось достоверное увеличение безжировой массы тела и уменьшение жировой, чего не было у тех, кто смеси не получал.

Заключение. У детей с ОЛЛ после лечения факторы медикаментозного воздействия, физический и алиментарный факторы играют большую роль в формировании не только ожирения, но и скрытой нутритивной недостаточности. Назначение лечебных питательных смесей доказало свою эффективность. Целесообразен комплексный и мультидисциплинарный подход в решении проблемы профилактики и лечения ожирения.

Ключевые слова: дети, онкология, острый лимфобластный лейкоз, ожирение, энтеральное питание

Для цитирования: Вашура А.Ю., Жуковская Е.В., Лукина С.С., Гаврилова А.Е. Ожирение у детей с острым лимфобластным лейкозом в ремиссии: анализ причин, скрытый нутритивный дефицит и опыт его коррекции с помощью энтерального питания. Онкогематология 2021;16(4):64–72. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-64-72.

Obesity in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: the evaluation of causes, hidden nutritional deficiency and the experience of its correction by using artificial enteral nutrition

A. Yu. Vashura, E. V. Zhukovskaya, S. S. Lukina, A. E. Gavrilova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Andrey Yur'evich Vashura avashura@gmail.com

Background. Antineoplastic treatment can have late toxic manifestations that can often appear after end of treatment. Children after treatment for acute lymphoblastic leukemia (ALL) have a risk of developing both obesity and undernutrition, which may be concealed by increased fat mass.

Objective: to explore the incidence of obesity and hidden undernutrition in children with ALL and to describe the effect of enteral feeding using in these children.

Materials and methods. In a retrospective study the data of 62 children with obesity that was revealed by standard examination was analyzed. The criterion of obesity was increased value of fat mass received by bioimpedance analysis. For this evaluation Russian bioimpedance analysis standards were used. Additionally, the included data were following: presence of endocrine pathology, weight change during latter 6 months before admission, physical activity and alimentary characteristics (usual regimen and structure of daily feed).

Results. Only 54.8 % of patients with an actual excess of fat body mass index detected obesity (Z-score higher than +2.00) and another 29 % body mass index was within the normal range (Z-score from -1.00 to +1.00). This was the result of a tissue imbalance: reduce fat-free mass. Some patients were diagnosed with insulin resistance and hyperinsulinemia. 83.7 % have a completely passive lifestyle. 49.0 % almost do not eat fruits and berries, 79.6 % – vegetables and 91.8 % – fish and seafood. Frequent intake of sweet dishes – 22.4 %, sausage products – 49.0 %, bakery products – 42.9 %, dishes from fast food restaurants – 42.9 %. 55.1 % of patients had more than 5 meals a day, while 18.4 % – less than 3. In order to correct hidden nutritional deficiencies, 22 patients received artificial nutritional formulas. They had a significant increase in fat-free mass and a decrease in fat, in comparison with those who did not receive enteral feeding.

Conclusion. Treatment-associated factors, physical activity and alimentary causes play an important role in formation of not only obesity, but also hidden nutritional insufficiency in children with ALL after treatment. Enteral feeding using artificial polymeric formulas showed its effectiveness. An integrated and multidisciplinary approach to solving the problem is appropriate of prevention and treatment of obesity.

Key words: children, oncology, acute lymphoblastic leukemia, obesity, enteral nutrition

For citation: Vashura A. Yu., Zhukovskaya E. V., Lukina S. S., Gavrilova A. E. Obesity in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: the evaluation of causes, hidden nutritional deficiency and the experience of its correction by using artificial enteral nutrition. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):64–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-64-72.

Введение

В результате совершенствования протоколов противоопухолевого лечения в настоящее время показатель излечения от острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей превышает 80 % и продолжает увеличиваться. С другой стороны, увеличивается число детей, подвергающихся риску долгосрочных неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с получаемой ранее противоопухолевой терапией [1]. Среди нарушений нутритивного статуса как отдаленных последствий лечения примером могут служить нередко выявляемые нарушения метаболизма и склонность к избыточному росту жировой ткани и ожирению во время ремиссии [2]. По сравнению с условно здоровой когортой дети с достигнутой ремиссией ОЛЛ имеют повышенный риск развития ожирения [3], которое у них является распространенной проблемой, имеющей не только алиментарную, но и метаболическую этиологию [4]. Особенности нутритивного статуса в значительной степени определяются характером лечения данной нозологической группы, в частности применением глюкокортикостероидов, аспарагиназы и других противоопухолевых препаратов.

Известно, что значимое большинство детей с ОЛЛ в процессе активного лечения имеют выраженное увеличение массы тела: многие авторы отмечали увеличение индекса массы тела (ИМТ) к началу поддерживающей терапии [5] и к ее окончанию [6]. Большинство авторов подобных исследований пишут, что увеличенная в начале терапии масса тела не возвращается к нормальным значениям после того, как полностью завершается курс лечения [7]. В то же

время наличие ожирения, особенно прогрессирующего на фоне противоопухолевой терапии, – также весьма неблагоприятный прогностический фактор для пациентов с ОЛЛ, наряду с нутритивной недостаточностью [8, 9]. После окончания поддерживающей терапии данные нутритивные нарушения склонны сохраняться [10] и у значимой части детей после излечения от ОЛЛ выявляются как избыток жира, эндокринно-метаболические нарушения, так и связанные с ними вторичные проблемы – сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени и почек [11]. Помимо гормонального генеза у детей в ремиссии выявляемые нарушения тесно связаны с изменением образа жизни, повседневной активности и пищевого поведения [12, 13]. Ясно, что все это отрицательно сказывается на качестве жизни и снижает реабилитационный потенциал таких пациентов [14].

До настоящего времени ИМТ повсеместно используется как определяющий показатель состояния питания [15]. Однако неоспорим тот факт, что нутритивная недостаточность (в отношении содержания безжировой массы тела, особенно ее компоненты – мышечной массы) может маскироваться под нормальной массой тела за счет отеков и увеличения жировой массы (ЖМ) [15, 16]. Кроме этого, нарушенный метаболизм микро- и макронутриентов из-за недостаточного поступления, увеличенной утилизации или других факторов может происходить и при нормальной или повышенной массе тела пациента [17]. Поэтому масса тела и ее производные, такие как ИМТ, не могут быть четкими показателями нутритивного статуса у пациента в онкологии. Кроме этого, наличие у ребенка избытка ЖМ не препятствует

одновременному дефициту тощей массы (ТМ), особенно ее мышечного компартмента. Дети с ОЛЛ после окончания лечения имеют риск развития как ожирения, так и нутритивной недостаточности (в том числе маскируемой нормальной или повышенной массой тела).

Цель исследования — изучение распространенности ожирения и скрытой нутритивной недостаточности и их возможных причин у детей с ОЛЛ в ремиссии, а также описание клинического эффекта применения энтерального питания у данной категории больных.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование. Набор пациентов осуществлен в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» (ЛРНЦ РП) НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. Были включены данные пациентов, проходивших реабилитацию с мая 2018 г. по декабрь 2019 г. включительно. Краткий дизайн исследования представлен на рис. 1.

Проанализированы данные детей с ОЛЛ с выявленным в ходе стандартного обследования избытком ЖМ. С учетом описанного избыток ЖМ/ожирение устанавливались у пациента не по данным ИМТ, а по результатам биоимпедансного анализа (БИА) состава тела. Критерии включения пациентов в исследование были следующие:

- дети, прошедшие курс реабилитации в ЛРНЦ РП длительностью 27–32 дня;
- диагноз ОЛЛ;

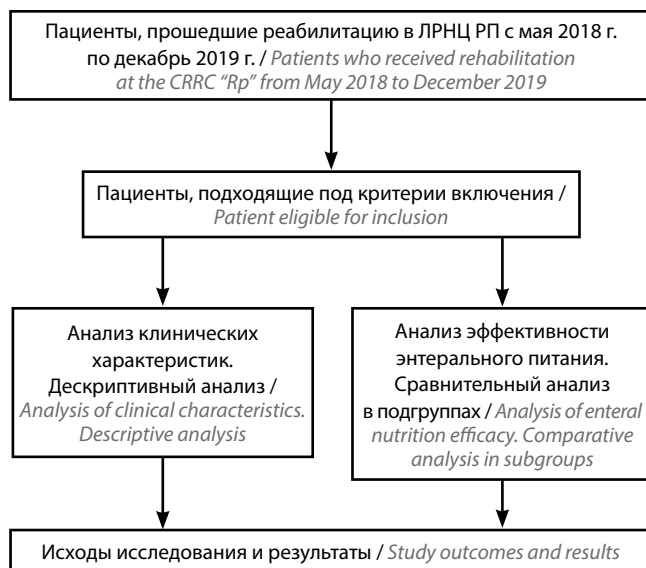


Рис. 1. Краткая схема исследования (отбора исследовательской выборки). ЛРНЦ РП — лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева

Fig. 1. Study design (selection of a research sample). CRRC "Rp" — Clinical Rehabilitation Research Center "Russkoye pole" of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

- завершенная противоопухолевая терапия (в том числе поддерживающая терапия) к моменту поступления;
- возраст на момент поступления 5 лет и старше;
- проведенный БИА по меньшей мере 2 раза за время пребывания: в первые 5 дней от поступления и в последние 5 дней перед выпиской;
- ЖМ выше нормы по данным БИА на момент поступления;
- консультация эндокринолога в период текущей госпитализации либо в течение последних 6 мес перед поступлением.

Определение величины ЖМ и ТМ осуществляли с помощью прибора ABC-02 (Медасс, Москва). Обследование проводили по стандартной схеме при частоте зондирующего тока 50 кГц в положении пациента лежа на спине с наложением адгезивных одноразовых измерительных электродов в области правых лучезапястного и голеностопного суставов. В анализ была включена также величина ИМТ. Для корректного сравнения показателей у пациентов разного пола и возраста использовали нормативные значения референтной общероссийской выборки по результатам исследования, проведенного в российских Центрах здоровья в 2010–2012 гг. [18].

Вышеописанные данные анализировали ретроспективно; они были получены в результате рутинного обследования в ходе госпитализации. Кроме этого, отбирали из базы данных и анализировали информацию о наличии/отсутствии энтеральной нутритивной поддержки, ее состав и объем. Данные консультации диетолога и эндокринолога собирали по анализу истории болезни. Эндокринные нарушения у ребенка регистрировали по результатам заключения эндокринолога в истории болезни. Динамику массы тела анализировали также по записям в истории болезни и по данным опроса родителей. Данные по обычной физической активности в повседневной жизни и алиментарные характеристики (по режиму и составу повседневного питания) были получены в ходе консультации диетолога путем опроса.

Для статистического анализа применяли программный пакет Statistica 8.0 (Dell Software Company, США). Использовали критерий Вилкоксона для непараметрического сравнения распределений по величине ЖМ/ТМ у одних и тех же пациентов в разные временные периоды (при поступлении и выписке). Также с помощью программного пакета были построены графики.

Данные заполняли и представляли в табличном формате Excel, использовали назначенные критерияльные качественные признаки и количественные значения исследуемых показателей.

Результаты

Численность полученной выборки пациентов после отбора по критериям включения составила

Таблица 1. Распределение пациентов по величине ИМТ

Table 1. Distribution of patients by BMI

Z-скор ИМТ Z-score BMI	n (%)
От -1,00 до +1,00 From -1.00 to +1.00	18 (29,0)
От +1,00 до +2,00 From +1.00 to +2.00	10 (16,1)
От +2,00 до +3,00 From +2.00 to +3.00	34 (54,8)
Выше +3,00 Higher than +3.00	0

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; Z-скор (Z-score) – величина, определяемая по номограммам Всемирной организации здравоохранения.

Note. BMI – body mass index; Z-score is a value determined from the nomograms of the World Health Organization.

62 ребенка (40 (65 %) мальчиков и 22 (35 %) девочки). Медиана возраста на момент поступления – 10,7 (5–17,2) года. Медиана времени от окончания лечения – 2,4 года (1 мес – 8,5 года).

Поскольку основным определяющим показателем нутритивного статуса (в том числе ожирения) классически остается ИМТ, интересным представлялось оценить его значения у полученной выборки детей. Как видно из табл. 1, 18 (29,0 %) детей имели значения ИМТ в пределах нормы (Z-score (Z-скор) по номограммам Всемирной организации здравоохранения от -1,00 до +1,00), но фактически у них выявлялся избыток ЖМ по БИА. Значения ИМТ, отражающие стандартно избыточную массу тела, отмечались у 10 (16,1 %) детей. Лишь у 34 (54,8 %) детей ИМТ выявлял ожирение (Z-скор от +2,00 до +3,00). Ни у одного пациента значения ИМТ не превышали Z-скор +3,00 (в выборке максимальный Z-скор составил +2,81).

У 1 ребенка величина ТМ была ниже нормы, т. е. имелась скрытая белково-энергетическая недостаточность. На момент поступления в ЛРНЦ РП 11 пациентов с ожирением имели величину ТМ в пределах нижних значений нормы, т. е. у них также отмечался тканевый дисбаланс в виде избытка ЖМ и относительного снижения ТМ.

Далее были проанализированы возможные (по результатам анализа имеющихся данных) причины ожирения. Все результаты представлены в сводной табл. 2. Число детей с увеличением массы тела более 5 % за последние 6 мес до поступления в ЛРНЦ РП составило 17 (27,4 %). У 12 (19,4 %) детей масса тела снизилась, более половины детей не имели значимых изменений массы тела за это время. По результатам заключений эндокринолога 15 детей имели эндокринные проблемы. Среди них чаще выявлялась инсулинорезистентность – у 11 (17,7 %) обследованных, у 8 % из них – гиперинсулинизм. Кроме этого, выявлялись гипотиреоз (4,8 %), гипокортицизм (3,2 %), дефицит соматотропного

Таблица 2. Сводные результаты опроса пациентов и заключений эндокринолога

Table 2. Summary results of patient survey and endocrinologist conclusions

Характеристика Characteristic	n (%)
Число детей с прибавкой массы тела ¹ Number of children with weight gain ¹	17 (27,4)
Число детей со снижением массы тела ¹ Number of children with weight loss ¹	12 (19,4)
Эндокринологические нарушения ² : Endocrinological disorders ² :	15 (24,2)
гипотиреоз hypothyroidism	3 (4,8)
гиперинсулинизм hyperinsulinemia	5 (8,0)
инсулинорезистентность insulin resistance	11 (17,7)
гипокортицизм hypocorticism	2 (3,2)
дефицит соматотропного гормона growth hormone deficiency	1 (1,6)
Физическая активность (n = 49) ³ : Physical activity (n = 49) ³ :	
ребенок активен/регулярные физические нагрузки the child is active/regular physical activity	2 (4,1)
нерегулярная активность irregular activity	6 (12,2)
ребенок пассивен, передвигается только по дому the child is passive, moves only around the house	24 (49,0)
«сидячий» или «лежачий» образ жизни “Sedentary” or “lying” lifestyle	17 (34,7)
Алиментарные особенности (n = 49) ³ : Alimentary features (n = 49) ³ :	
ягоды/фрукты редки в рационе или отсутствуют berries/fruits are rare or absent in the diet	24 (49,0)
овощи редки в рационе или отсутствуют vegetables are rare or absent in the diet	39 (79,6)
рыба и/или морепродукты редки в рационе или отсутствуют fish and/or seafood are rare or absent in the diet	45 (91,8)
сладости 2 раза в день и чаще sweet dishes 2 times a day or more	11 (22,4)
хлебобулочные изделия 2 раза в день и чаще bakery products 2 times a day or more	21 (42,9)
колбасные изделия 2 раза в день и чаще sausage products 2 times a day or more	24 (49,0)
пища из ресторанов фаст-фуда 2 раза в неделю и чаще dishes from fast food restaurants 2 times a week or more	21 (42,9)
придерживались/придерживаются жесткой ограничительной диеты a strict restrictive diet	31 (63,3)
частота приемов пищи менее 3 раз в день meals frequency less than 3 times a day	9 (18,4)
частота приемов пищи более 5 раз в день meals frequency more than 5 times a day	27 (55,1)
частое/нерегулируемое питье сахаросодержащих напитков frequent/unregulated drinking of sugary drinks	35 (71,4)

¹Изменение массы тела на 5 % и более за последние 6 мес.

²По данным консультации эндокринолога.

³По данным опроса диетолога.

¹Change in body weight by 5 % or more over the past 6 months.

²According to the endocrinologist's consultation.

³Based on a nutritionist survey.

гормона (1,6 %). Таким образом, помимо ожирения у части пациентов диагностированы иные факторы, являющиеся компонентами метаболического синдрома.

Данные о режиме питания, составе рациона и повседневной физической активности имелись у 49 детей, поскольку не все включенные в исследование пациенты были консультированы диетологом.

Результаты опроса по двигательной активности носят субъективный характер, не релевантны стандартным шкалам по оценке физической активности пациента, поскольку на момент консультации пациента диетологом в этом не было специфической необходимости. Тем не менее они косвенно дают возможность определить важный физический фактор в развитии ожирения у ребенка. Из табл. 2 видно, что подавляющее большинство детей в исследуемой выборке имеют полностью пассивный образ жизни (41 (83,7 %) ребенок). При этом 34,7 % имеют «сидячий» или «лежачий» образ жизни (практически не встают с дивана/кровати/кресла, почти все время проводят за планшетом или компьютером). Лишь 8 (16,3 %) детей активны, 2 из них имеют регулярные распределенные физические нагрузки (бассейн, велосипед, спортивный зал). Другими словами, фактор низкой физической активности здесь выявляет существенную роль в развитии или усугублении ожирения у ребенка.

Интересными представляются алиментарные данные опроса пациентов и их родителей. Из табл. 2 видно, что почти половина детей (49,0 %) почти не едят фрукты и ягоды, 79,6 % – овощи и 91,8 % – рыбу и морепродукты. Частый прием сладких блюд характерен лишь для 22,4 % респондентов, а частое употребление колбасных изделий, хлебобулочных продуктов и блюд из ресторанов фаст-фуда – для 49,0; 42,9 и 42,9 % детей соответственно. Тем не менее детей, часто употребляющих сладкие, колбасные изделия, не более половины среди имеющих ожирение. С другой стороны, примечательным является то, что подавляющее число детей (71,4 %) часто пьют (фактически бесконтрольно) сахаросодержащие напитки (компоты, морсы, соки промышленного производства, газированную воду). Более 5 раз в день питаются 55,1 % детей, менее 3 раз в день – 18,4 %. На наш взгляд, все это также явилось причиной не только (и не столько) ожирения, но и особенно дефицита ТМ у детей.

Интересным представляется тот факт, что 63,3 % родителей старались или стараются «держать» ребенка в рамках жесткой ограничительной диеты (есть реже и меньше).

Эффект энтерального питания методом сипинга на показатели нутритивного статуса. Во время прохождения курса реабилитационных мероприятий в ЛРНЦ РП часть детей нашей выборки ($n = 22$) получили энтеральное питание методом сипинга – лечебные питательные смеси (ЛПС) (группа ЭП+):

- с дефицитом ТМ ($n = 1$);

- имеющие существенные проблемы с аппетитом, не позволяющие скорректировать рацион (частые перекусы, отказ от мяса, молока, фруктов, овощей) ($n = 22$).

Пациенты группы ЭП+ получали полимерную изокалорическую ($n = 18$) и полимерную гиперкалорическую ($n = 4$) смесь. ЛПС назначалась вместо перекусов (заменяла полностью или большей частью хлебобулочные изделия, перекусы сладким), заменяла (при отказе ребенка от еды) либо дополняла (в качестве десерта, если ребенок съедал мало) основной прием пищи. Объем смеси покрывал 1/4–1/5 энергетической потребности основного обмена, рассчитанной по уравнению Шофилда (Schofield) с 2 переменными (массой и ростом). Длительность энтерального питания зависела от даты первичной консультации диетолога и варьировала в группе от 17 до 28 дней (медиана 22 дня).

Не получали энтерального питания 40 детей (группа ЭП–):

- проконсультированные диетологом и те, кому проведена коррекция рациона (ее было возможно провести, в отличие от предыдущей группы) ($n = 17$);
- не консультированные диетологом за время пребывания в ЛРНЦ РП либо консультированные однократно в последнюю неделю пребывания ($n = 23$).

Поскольку всем детям проводилось исследование тканевого состава тела при поступлении (на 2–6-й дни, медиана 4-й день) и перед выпиской (на 23–28-й дни, медиана 25-й день), интересным представилось сравнить динамику показателей ТМ и ЖМ в обеих группах (ЭП+ и ЭП–). Проанализирована динамика массы тела детей в группах. Для этого была посчитана разница массы тела при поступлении и перед выпиской в процентах (табл. 3). В целом динамика массы тела в группах ЭП+ и ЭП– была одинакова: медиана составила –0,3 и –0,1 % соответственно. У детей группы ЭП+ разброс значений по динамике массы тела был больше, чем у детей группы ЭП–.

Таблица 3. Изменение массы тела (отношение массы тела при выписке к массе тела при поступлении) у детей, получивших (ЭП+) и не получивших (ЭП–) энтеральное питание, %

Table 3. Change in body weight (ratio of body weight at discharge to body weight at admission) in children who received (EN+) and did not receive (EN–) enteral nutrition, %

Группа Group	Медиана Median	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value
ЭП+ EN+	–0,3	–5,2	+4,3
ЭП– EN–	–0,1	–4,8	+3,6

Изменения же тканевого состава тела отражают несколько другую картину. Так, дети группы ЭП– за период

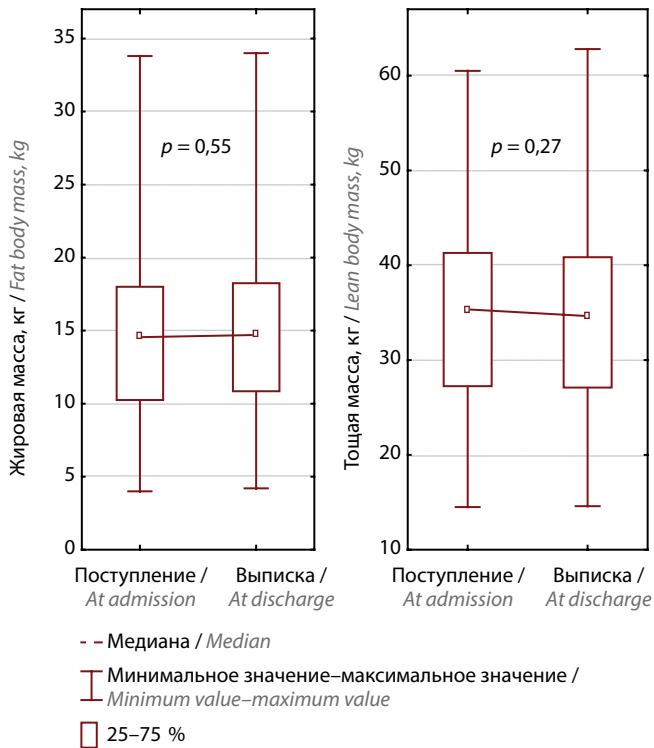


Рис. 2. Динамика жировой и тощей массы тела у детей, не получавших энтерального питания

Fig. 2. Dynamics of fat and lean body mass in children who did not receive enteral nutrition

наблюдения не имели достоверной динамики ЖМ и ТМ (рис. 2). Другими словами, описанная выше динамика массы тела в виде ее снижения условно равномерно распределилась на оба тканевых компартамента.

В группе ЭП+ отмечались достоверные изменения состава тела (рис. 3). Так, распределение показателей ЖМ в выборке имело достоверно меньшие значения при выписке по сравнению с таковым при поступлении. Другими словами, у этих детей имеется снижение ЖМ, что само по себе отражает положительную динамику. Более того, получена достоверная разница показателей ТМ детей на момент поступления и перед выпиской. На рис. 3 видно увеличение значений ТМ, т. е. имеется положительная динамика нутритивного статуса и по этому показателю состава тела. Предположительно, общая прибавка массы тела пациентов в группе ЭП+ обусловлена увеличением преимущественно безжирового компонента, что является одной из целей искусственного нутритивного вмешательства при выявляемом алиментарном дефиците.

Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает неточность оценки нутритивного статуса у детей с ожирением или избытком массы тела с помощью только антропометрических показателей, в частности ИМТ. Причиной этому является тканевый дисбаланс. Поэтому обычная ограничительная диета здесь не вполне адекватна. Для данной когорты пациентов замещение

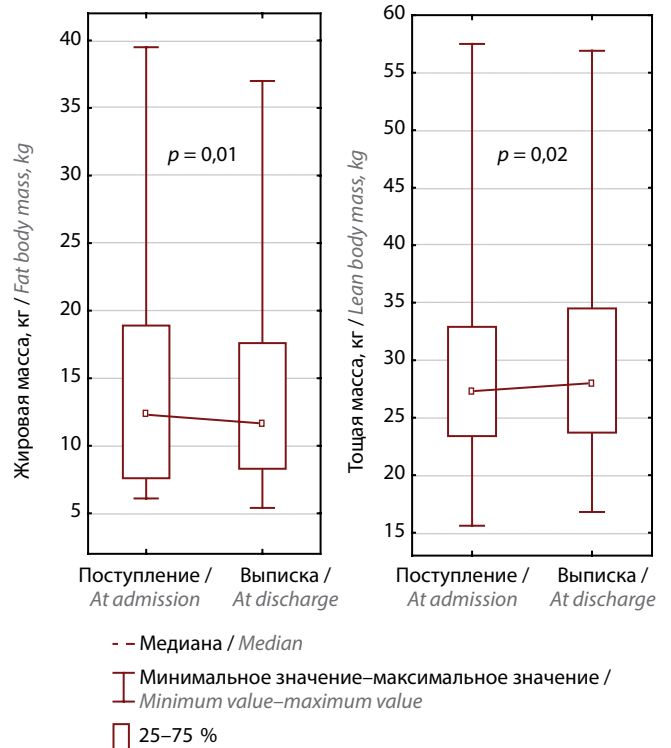


Рис. 3. Динамика жировой и тощей массы тела у детей, получавших энтеральное питание

Fig. 3. Dynamics of fat and lean body mass in children receiving enteral nutrition

обычных перекусов энтеральным питанием ЛПС стало эффективным в виде достоверного увеличения ТМ и снижения ЖМ, чего не было отмечено у детей, не получивших ЛПС. В исследуемой выборке основными причинами тканевого дисбаланса явились прежде всего алиментарный (неадекватный подход в питании) и физический (отсутствие адекватной физической активности) факторы.

Развитие ожирения у пациентов, излеченных в детстве от ОЛЛ и опухолей другой локализации, считается полиэтиологическим патологическим состоянием, способствующим формированию комплекса факторов, способных ухудшать качество жизни. Поэтому очень важно, что на этапе реабилитации появляется возможность диагностики структуры состава тела пациентов и подбора эффективной диетологической программы по результатам такой диагностики [19].

Так, критерием наличия ожирения в нашем исследовании стала не масса тела или ИМТ, а величина ЖМ, полученная с помощью БИА. Несмотря на то что данные значения являются расчетными и менее точными по сравнению с некоторыми инструментальными методами оценки ЖМ (например, DXA), они позволяют точнее выявить детей с наличием избытка ЖМ в общей популяции. ИМТ как показатель, зависящий от целой массы тела, без деления на компартменты (ЖМ и ТМ), является хотя и повсеместно используемым, но не точным [15, 20]. В нашем исследовании 29 % детей с избытком ЖМ имели нормальные значения ИМТ,

у 16 % детей Z-скор ИМТ был от +1,00 до +2,00 (интервал, соответствующий избыточной массе тела, но не ожирению по общепринятой классификации), лишь у 55 % обследованных величина ИМТ соответствовала расчетным показателям ЖМ. Другими словами, только у половины обследованных ожирение выявлялось по данным ИМТ. У 45 % детей наличие ожирения (с его отрицательными возможными последствиями для организма и влиянием на течение общего реабилитационного процесса) выявлялось только инструментально по БИА. Использование только ИМТ у этих детей не позволило бы клиницисту выявить ожирение (реально имеющееся) и своевременно начать коррекцию до того, когда оно станет настолько значимым, что явно изменит ИМТ в сторону высоких значений. Вкупе с данными литературы это еще раз подтверждает необходимость более глубокой оценки нутритивного статуса и тканевого состава тела у данной когорты детей. Общепринятый подход с определением ИМТ и его стандартного отклонения (Z-скор или SDS) для них не выглядит адекватным.

Мы полагаем, что методическая некорректность ИМТ в данном случае исходит из имеющегося у наших пациентов тканевого дисбаланса. Если рассматривать в плоскости двухкомпонентной модели состава тела, то это избыток ЖМ на фоне снижения ТМ. Ранее нами были опубликованы подобные данные по составу тела у данной когорты пациентов [21]. Можно сказать, что из-за риска сосуществования у детей с ОЛЛ фактически 2 диаметрально противоположных нутритивных проблем — истощения и ожирения — стандартная ограничивающая диета для большинства излеченных от ОЛЛ детей с избытком ЖМ не подходит. С учетом того, что 63,3 % родителей придерживались жесткой ограничительной диеты, следуя «классическим», но не вполне адекватным представлениям о питании при ожирении (есть реже и меньше), у этих детей сформировался риск развития нутритивной недостаточности (скрытой на фоне ожирения).

В связи с этим полученные нами результаты влияния специализированных ЛПС на величины ЖМ и ТМ, т. е. на нутритивный статус обследованных детей, выглядят вполне логичными и последовательными. Фактически, если ЛПС заменяла собой перекус или сладкий десерт, отмечалась положительная динамика нутритивного статуса в ракурсе как уменьшения ЖМ (поскольку снижалось потребление простых углеводов), так и увеличения ТМ (поскольку увеличивалось потребление белка и микронутриентов). Это является важным, поскольку, по нашим наблюдениям, врачи не склонны в рутине назначать таким пациентам нутритивную поддержку, снова исходя из не вполне адекватных принципов ограничительного питания. Назначение дополнительной нутритивной поддержки таким пациентам врач обычно рассматривает необоснованным, попросту не принимая во внимание очевидный факт наличия у части детей нутриентного дефицита

в их привычном рационе питания. Среди обследованных нами детей почти 80 % не едят овощи, 49 % — фрукты и 92 % — рыбу, 18,4 % детей питаются реже 3 раз в сутки, а значит, они являются группой риска развития скрытой нутритивной недостаточности. Адекватная диета в таких случаях должна предусматривать не только ограничение, но и восполнение нутриентного дефицита. Если это восполнение невозможно натуральными продуктами (у части детей это так), целесообразна коррекция назначением ЛПС. Этим мы объясняем положительную динамику нутритивного статуса у детей с ожирением, которые получали ЛПС. Интересно, что полученные нами опросные данные по составу питания и невозможности адекватного рациона согласуются с результатами, приведенными зарубежными коллегами, в частности касательно качества [14] и образа жизни пациентов [10]. Важно заметить полученные нами данные о повседневной физической активности обследованных. Несомненно, фактор низкой физической активности играет существенную роль в развитии или усугублении не только ожирения, но и нутритивной недостаточности.

Результаты исследования нельзя в полной мере и однозначно экстраполировать на общую популяцию детей с ОЛЛ в ремиссии. Они несут описательный, феноменологический характер и не могут сами по себе быть ответами на вопросы. Тем не менее полученные результаты дают основание полагать, что подход нутритивной коррекции детей с ОЛЛ с ожирением по принципу ограничительной диеты не является полностью адекватным.

В данном исследовании мы не ставили специфических задач определения причин ожирения у детей с ОЛЛ, хотя, как описано другими авторами, чаще имеется комплекс причин: влияние глюкокортикостероидов на этапе активного лечения, алиментарного фактора во время лечения и после его окончания, до фактора активности [2, 6, 8]. Каждый фактор, особенно физический и алиментарный, играют большую роль в формировании предпосылок развития не только ожирения, но и ассоциированных с ним метаболических проблем [22]. Дети с ОЛЛ относятся к группе риска по развитию метаболического синдрома [23]. Несмотря на то что среди обследованных нами детей лишь около четверти имели выявленные эндокринные нарушения, инсулинорезистентность и гиперинсулинизм среди них являлись самыми частыми (однако не имели высокой частоты по выборке). При этом мы не анализировали такие компоненты метаболического синдрома, как артериальная гипертензия, параметры углеводного и липидного обменов у обследованных детей.

Нельзя четко говорить о первоочередности отдельного фактора, скорее всего, имеется сложное мультивариантное взаимодействие. Одной из частых ошибок является то, что ожирение у таких детей сразу ассоциируется с переядением. Наши данные показывают,

что лишь 55 % опрошенных принимают пищу более 5 раз в день, частое употребление сладких блюд было характерно для 22 % детей. Гораздо чаще дети едят колбасные и хлебобулочные изделия, но все равно не более половины обследованных. При этом 71 % детей часто употребляют сахаросодержащие напитки, многие родители попросту не считают это приемом пищи.

В данном исследовании численность основной выборки и групп была относительно небольшой, что не позволяет достоверно экстраполировать полученные результаты на все подобные случаи в клинической практике. Выявлен феномен с логическим его объяснением, но требующий дальнейшего исследования. Причины ожирения были исследованы неглубоко: алиментарный, физический и метаболический факторы изучены только по данным углубленного опроса (консультация диетолога) или по данным рутинной консультации эндокринолога. Кроме этого, нами не учитывались гастроинтестинальный фактор, влияние самого заболевания и его терапии, включая сопроводительную терапию. Интересным было бы уточнение мощности влияния этих факторов в зависимости от времени после окончания лечения и возраста пациента. Требуется проведение проспективно-

го исследования, особенно в ракурсе назначения ЛПС в качестве нутритивной коррекции детям с ОЛЛ.

Заключение

С учетом того что дети с ОЛЛ имеют риск развития нутритивной недостаточности, маскируемой избытком ЖМ, для верификации тканевого дисбаланса у этой категории пациентов целесообразно использовать не только ИМТ, но и более точные методы, например БИА. Причин для данных нутритивных изменений несколько: терапевтическое воздействие, физический и алиментарный факторы.

Результаты исследования позволяют обосновать использование ЛПС у пациентов не только с дефицитом ИМТ, но и с ожирением. Целесообразен комплексный и мультидисциплинарный подход: адекватный алиментарный подход, физические нагрузки и лечебная физкультура, динамическое наблюдение эндокринологом при соответствующем контроле заболевания онкологом/гематологом и своевременном выявлении отсроченных осложнений. Таким образом, методология, описанная в данной работе, может рассматриваться как перспективное направление реабилитации пациентов, имеющих тканевый дисбаланс, и/или детей с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Margolin J.F., Steuber C.P., Poplack D.G. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Eds.: P.A. Pizzo, D.G. Poplack. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. Pp. 538–590.
- Barr R.D., Furlong W., Dawson S. et al. An assessment of global health status in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(3):284–90.
- Nuver J., Smit A.J., Postma A. et al. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev* 2002;28(4):195–214. DOI: 10.1016/s0305-7372(02)00038-5.
- Zareifar S., Shorafa S., Haghpanah S. et al. Association of serum leptin level with obesity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Pediatr Hematol Oncol* 2015;5(3):116–24.
- Zhang F.F., Rodday A.M., Kelly M.J. et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(7):1263–9. DOI: 10.1002/xbc.24960.
- Withycombe J.S., Smith L.M., Meza J.L. et al. Weight change during childhood acute lymphoblastic leukemia induction therapy predicts obesity: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):434–9. DOI: 10.1002/xbc.25316.
- Zhang F.F., Parsons S.K. Obesity in childhood cancer survivors: call for early weight management. *Adv Nutr* 2015;6(5):611–9. DOI: 10.3945/an.115.008946.
- Butturini A., Dorey F., Lange B. et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2063–9. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.7792.
- Gelelete C., Pereira S., Azevedo A.M. et al. Overweight as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Obesity* 2011;19(9):1908–11. DOI: 10.1038/oby.2011.195.
- Zhang F.F., Kelly M.J., Saltzman E. et al. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(3):e704–15. DOI: 10.1542/peds.2013-3332.
- Link K., Moell C., Garwicz S. et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):5003–12. DOI: 10.1210/jc.2004-0126.
- Warris L.T., van den Akker E.L., Bierings M.B. et al. Eating behavior during dexamethasone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):94–102. DOI: 10.1002/xbc.26679.
- Westerink N.L., Nuver J., Lefrandt J.D. et al. Cancer treatment induced metabolic syndrome: improving outcome with lifestyle. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;108:128–36. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.10.011.
- Zheng D.J., Lu X., Schore R.J. et al. Longitudinal analysis of quality of life outcomes in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group AALL0932 trial. *Cancer* 2018;124(3):571–9. DOI: 10.1002/cncr.31085.
- Butte N.E., Garza C., de Onis M. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *Food Nutr Bull* 2006;4(2):169–74. DOI: 10.1177/15648265060274S501/
- Полевиченко Е.В. Нутритивные аспекты лечения злокачественных новообразований у детей. *Российский медицинский журнал. Онкология* 2009;17(22):1512–6. [Polevichenko E.V. Nutritional aspects of malignant neoplasms therapy in children. *Rossiskiy meditsinskiy zhurnal. Onkologiya = Russian Medical Journal. Oncology* 2009;17(22):1512–6. (In Russ.)].
- Reilly J.J., Weir J., McColl J.H., Gibson B.E. Prevalence of proteinenergy malnutrition at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(2):194–7.

DOI: 10.1097/00005176-199908000-00017.

18. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с. [Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A. et al. Bioimpedance study of the body composition of the population of Russia. Moscow: RIO TSNIOIZ, 2014. 493 p. (In Russ.)].
19. Злодеева Е.А., Резник Н.В., Вялкова А.А., Сидоренко Л.В. Состояние здоровья пациентов, получивших противоопухолевое лечение в детском возрасте, и проблемы их реабилитации на региональном уровне. Педиатрический вестник Южного Урала 2018;(1):22–9. [Zlodeeva E.A., Reznik N.V., Vyalkova A.A., Sidorenko L.V. The health status of patients who received antitumor treatment in childhood, and the problems of their rehabilitation at the regional level. *Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Urals* 2018;(1):22–9. (In Russ.)].
20. Orgel E., Mueske N.M., Sposto R. et al. Limitation of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):138–45. DOI: 10.3109/10428194.2015.1136741.
21. Коновалова М.В., Вашура А.Ю., Година Е.З. и др. Особенности компонентного состава тела у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом в состоянии ремиссии. Педиатрия 2011;90(4):31–6. [Konovalova M.V., Vashura A.Yu., Godina E.Z. et al. Features of body composition in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Pediatriya = Pediatrics* 2011;90(4):31–6. (In Russ.)].
22. Картелишев А.В., Румянцев А.Г., Смирнова Н.С. Ожирение у детей и подростков. Причины и современные технологии терапии и профилактики. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2013. [Kartelishv A.V., Romyantsev A.G., Smirnova N.S. Obesity in children and adolescents. Causes and modern technologies of therapy and prevention. *Physicians Guide*. Moscow: BINOM, 2013. (In Russ.)].
23. Vanlancker T., Schaubroeck E., Vyncke K. et al. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr* 2017;176(2):241–52. DOI: 10.1007/s00431-016-2831-6.

Вклад авторов

А.Ю. Вашура: организация работы, анализ данных, написание текста статьи;
 Е.В. Жуковская: научное редактирование;
 С.С. Лукина: подготовка данных, первичный математический анализ;
 А.Е. Гаврилова: анализ данных, редактирование.

Authors' contributions

A.Yu. Vashura: study organization, data analysis, article writing;
 E.V. Zhukovskaya: scientific editing;
 S.S. Lukina: data preparation, primary mathematical analysis;
 A.E. Gavrilova: data analysis, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Вашура / A.Yu. Vashura: <https://orcid.org/0000-0002-4296-3345>
 Е.В. Жуковская / E.V. Zhukovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>
 С.С. Лукина / S.S. Lukina: <https://orcid.org/0000-0002-8927-4221>
 А.Е. Гаврилова / A.E. Gavrilova: <https://orcid.org/0000-0002-3628-3079>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Протокол № 10/2018 от 17.10.2018.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 10/2018 dated 17.10.2018.