



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

**СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ПРОМЕНИ, КАРДИОМЕТАБОЛИТЕН
РИСК И КОСТНО ЗДРАВЕ СЛЕД УСПЕШНА ТЕРАПИЯ НА
МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ**

д-р Милена Иванова Белчева

**Дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен „Доктор“**

Научна специалност:

„Педиатрия“

Научен ръководител:

Проф. д-р Виолета Михова Йотова, дмн

Научен консултант:

Проф. д-р Валерия Игнатова Калева, дм

Варна, 2019

Дисертационният труд е написан на 182 стандартни страници е онагледен с 26 таблици и 19 фигури. Библиографската справка съдържа 421 заглавия, от които 6 на кирилица и 415 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет към Катедрата по педиатрия, Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Варна.

Научно жури – външни членове:

Проф. д-р Добрин Константинов, дм, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, гр. София

Доц. д-р Боряна Аврамова, дм, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, гр. София

Доц. д-р Мария Спасова, дм, УМБАЛ „Свети Георги“, гр. Пловдив

Научно жури – вътрешни членове:

Проф. д-р Виолета Йотова, дмн, УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна

Доц. д-р Мила Бояджиева, дм, УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 31.01.2020 год. от 12 часа в на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Варна, ул. „Марин Дринов“ 55 и на интернет страницата на Университета (mu-varna.bg).

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения	4
I. 1. Въведение	6
2. Предпоставки за настоящото проучване	7
II. Хипотези, цел и задачи на проучването	8
III. Участници и основни методи на изследване	9
1. Подбор на участниците в проучването и основни методи на изследване	10
2. Методи за медико-статистическа обработка на данните	22
IV. Резултати	24
1. Кардиологично изследване	24
2. Кардиометаболитни рискови фактори	29
3. Системи за агрегиране на факторите на кардиометаболитния риск ..	48
4. Показатели на костното здраве	54
5. Анализ на физическата активност	60
V. Обсъждане на резултатите	63
VI. Основни изводи	85
VII. Приноси на дисертационния труд	87
VIII. Заключение	88
IX. Научни публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд	91

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

A	антрациклини
АН	артериално налягане
АХ	артериална хипертония
ГК	глюкокортикоиди
ДАН	диастолно артериално налягане
ДК	дясна сърдечна камера
ЕхоКГ	ехокардиография
ИР	инсулинова резистентност
КЛ	краниална лъчетерапия
КМП	костна минерална плътност
ЛК	лява сърдечна камера
ЛТ	лъчетерапия
МС	метаболически синдром
МХ	малигнена хемопатия
НТ	наднормено тегло
ОЛЛ	остра лимфобластна левкемия
ОТ	обиколка на талия
РФ	рискови фактори
САН	систолично артериално налягане
СН	сърдечна недостатъчност
ССЗ	сърдечно-съдови заболявания
СЧ	сърдечна честота
ТГ	триглицериди
T23Д	тип 2 захарен диабет
ФА	физическа активност
ХЛ	Хочкинов лимфом
ХТ	химиотерапия
A/G ratio	съотношение между процентното съдържание на мастна маса в андроидния и гиноиден компартимент
ALM	апендикуларна мускулна маса
AR	adiposity rebound
BMC	костно минерално съдържание
BMD	костна минерална плътност
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRP	C-реактивен протеин
DFCI	Dana Farber Cancer Institute

EF	фракция на изтласкване
FFM	немастна маса
FM	мастна маса
% FM	процент мастна маса
FMI	индекс на мастна маса
FRC	Framingham Risk Calculator
FRS	Framingham Risk Score
GH	растежен хормон
GLAs	Godin Leisure-time Activity score
GLTEQ	Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire
HA-HM	High adiposity with high muscle mass
HA-LM	High adiposity with low muscle mass
HDL-C	HDL-холестерол
HOMA-IR	меостазен модел за оценка на инсулинова резистентност
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
LA-HM	Low adiposity with high muscle mass
LA-LM	Low adiposity with low muscle mass
LDL-C	LDL-холестерол
LM	мускулна маса
NT-pro BNP	N-терминален про-натриуретичен пептид
NOW	Normal Weight Obesity
OR	odds ratio
PDAY	Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth
SJLIFE	St. Jude Lifetime Cohort Study
SF	фракция на скъсяване
TDI	тъканно Доплерово изследване

I. 1. Въведение

Малигнените хемопatii (МХ) са най-честите злокачествени заболявания в детската възраст. През последните 40 години успехът в овладяването на тези по-рано неотменно фатални болести е недвусмислен. В резултат на интензивната полихимиотерапия, стратифициране на лечението според вече добре детерминирани фактори на прогнозата, познаването и преодоляването на множеството тежки усложнения, опитността на медицинските екипи, понастоящем при повече от 80% от децата с Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) и Нехочкинови лимфони се постига дълготрайна преживяемост, а Хочкиновият лимфом (ХЛ) е един от успешно решените проблеми на детската онкология.

Индивидите в дълготрайна ремисия на МХ са най-голямата и относително хомогенна група сред пациентите с успешно лечение по повод злокачествено заболяване в детството и представляват близо половината от тази нарастваща популация. Много от тях са вече в ранните години от зрялата си възраст, с различни идеи, нагласи и познания за прекараното в миналото заболяване и понесеното лечение и до голяма степен извън фокуса на внимание на онкопедиатрите. Това поставя тях и медицинските специалисти, които продължават или тепърва поемат наблюдението им пред необходимостта от своевременно откриване, проследяване и терапия на късните ефекти от лечението. С този термин се означават феномени с късно начало или хроничен ход, развиващи се или персистиращи след 5-та година от диагнозата на малигненото заболяване.

„Цената“ на оздравяването зависи от вида на злокачественото заболяване и приложеното (комплексно) лечение, както и от индивидуалните характеристики на пациента. Развиващите се органи и системи в детския организъм са в различна степен уязвими от терапевтичните средства, повлияващи характерните за тази възраст неоплазми – химиотерапия, лъчетерапия и евентуално хирургична намеса. Късните последици са относително специфични за определена експозиция и се развиват в различен, понякога дълъг времеви интервал. Тежестта им зависи от кумулативните дози и съчетанието на отделните противотуморни агенти, от възрастта при експозицията, понякога от пола, и може да бъде потенцирана от генетично предразположение и от влиянието на външни фактори. Късната ятрогенна увреда при индивиди с успешно лечение за неоплазма в детството се проявява в млада възраст, прогресира с времето и е засилена от естествените фактори на стареенето. Нещо повече, повишеният риск от болестност и смъртност не достига плато с напредване на възрастта и 30 години след края

на противотуморното лечение кумулативната смъртност от свързаните с него усложнения надминава смъртността вследствие рецидиви и вторични неоплазми.

В светлината на тази концепция МХ представляват модел за изследване на късните ефекти с относителната хомогенност на терапията във времето и наличието на голям брой преживели с увеличаваща се продължителност на проследяване. Изследванията, фокусирани върху тази група установяват висока честота на късните ефекти и здравен риск, свързан най-често с ранно развитие на сърдечно-съдова патология, промени в костната минерална плътност (КМП) и хормонални дефицити, обуславящи наднормено тегло (НТ) или затлъстяване, метаболитен синдром (МС), хипогонадизъм, нисък ръст. Предвид медико-социалната значимост на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), НТ/затлъстяването и остеопорозата, високата обществена цена на свързаната с тях инвалидизация, добре проучените рискови фактори (РФ) за развитието им и възможностите за превенция, индивидите, преживели МХ в детска възраст представляват специфичен таргет, подлежащ на активна и своевременна комплексна оценка и ранна интервенция.

2. Предпоставки за настоящото изследване

Въз основа на съвременната литература относно най-честите и значими късни ефекти, свързани с терапията на МХ, могат да бъдат формулирани следните предпоставки за настоящото проучване:

1. Стабилна тенденция към увеличаване на преживяемостта на пациентите с МХ в условия на усъвършенствана терапевтична стратегия и повишена опитност на екипите.
2. Увеличаване броя на преживелите ОЛЛ, лекувани с интензифицирани режими, базирани на високодозова комбинирана полихимиотерапия, включително миелоаблативна химиотерапия, с което се увеличават общата терапевтична експозиция и токсичността на лечението.
3. Липса на повсеместни и стандартизирани интервенционални програми за повишаване на физическата активност на болните деца. Липса на обучение и мотивационно въздействие спрямо болните деца и техните родители за възприемане на адекватни двигателна активност и хранителен режим още от периода на активното лечение, както и след преустановяването му, особено в нашата страна.

4. Подчертано обезогенна среда, както в световен мащаб, така и в България, с предпоставки за перпетуиране на възприетите по време на лечението нездравословни поведенчески модели на намалена двигателна активност и нездравословно хранене.
5. Проследяването на преживелите МХ е поверено основно на педиатри-онкохематолози и продължава да е предимно в тесен онкологичен фокус.
6. Концепцията на актуалните модели за проследяване на пациентите в дълготрайна ремисия е базирана главно върху вида на злокачественото заболяване и терапевтичната експозиция, без отчитане на индивидуални характеристики и поведенчески модели на преживелите.
7. Промените в телесната композиция след края на терапия за МХ не са инкорпорирани в съвременните системи за оценка на дългосрочния кардиометаболитен риск, нито на костното здраве. Няма ясно дефинирани критерии за саркопения, затлъстяване и саркопенично затлъстяване при деца и млади възрастни, особено за конкретната таргетна група на преживелите МХ в детството.
8. В литературата липсват достатъчно данни за приложимостта и потенциалния принос на интегралните предиктивни системи за оценка на кардиометаболитния риск при нарастващата популация на преживели неоплазма в детството индивиди.
9. Увеличен брой млади възрастни с успешно лечение в детството, при които има реален риск за тежка, социално-значима патология, водеща до ранна болестност, инвалидизация и смъртност.
10. Реална възможност за предотвратяване, намаляване или отсрочване на заболяемостта и смъртността вследствие сърдечно-съдова патология, метаболитни нарушения и влошено костно здраве при преживелите МХ чрез своевременно идентифициране на индивидите в риск. Ранна интервенция при тях, базирана на лесно приложими методи (коригиране на неблагоприятни хранителни и двигателни модели и избягване на рисково поведение) има потенциал за големи индивидуални и обществени ползи, като при това не изисква значителен материален ресурс.

II. Хипотези, цел и задачи на проучването

Хипотези

Преживелите МХ в дълготрайна ремисия имат субклинична сърдечна увреда, повишен риск за сърдечно-съдови заболявания и променени

параметри на телесната композиция в сравнение със здрави индивиди на същата възраст.

Лечението на МХ в детството обуславя неблагоприятен метаболитен и кардиоваскуларен профил, както и влошено костно здраве, потенцирани и от несъобразени клинични условия и нездравословни поведенчески стереотипи.

Цел на проучването

Да се анализират някои от най-честите и значими късни ефекти от лечението на МХ в детството - сърдечни промени, фактори на кардиометаболитния риск, промени в телесната композиция и в параметрите на костното здраве при индивиди в дълготрайна ремисия на Остра лимфобластна левкемия и Хочкинов лимфом и да се потърсят индикатори за повишен риск от ятрогенна увреда.

Задачи

1. Да се оценят манифестната и субклинична сърдечна увреда при преживелите.
2. Да се анализира телесната композиция на преживелите МХ.
3. Да се анализират относителният дял и съчетанието на традиционните фактори на кардиометаболитния риск, включително метаболитен синдром.
4. Да се изследва приложимостта на общопопулационни интегрални предиктивни системи на кардиоваскуларния риск при преживелите.
5. Да се направи анализ на показателите на костното здраве на преживелите.
6. Да се анализира ролята на свързаните с лечението фактори по отношение на сърдечните промени, кардиометаболитния риск и костното здраве при преживелите.
7. Да се оцени физическата активност на преживелите и отражението ѝ върху кардиометаболитния риск и костното здраве.

III. Участници и основни методи на изследване

Проучването е проведено на базата на Клиниката по детска клинична хематология и онкология (КДКХО), Клиника по Пропедевтика на вътрешните болести, Клиника по рентгенология и радиология и Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“, Варна през периода 2016 - 2017 год.

Дизайнът на проучването е „случай-контрола“ в търсено съотношение 1:1. Контролите са съобразени по възраст и пол до максимално възможната степен. С приоритет са включвани братя и сестри на участниците с МХ.

1. Подбор на участниците и основни методи на изследване

Проучването обхваща пациенти с ОЛЛ и ХЛ, лекувани в КДКХО през периода 1988 - 2012 год. Потенциалните участници са идентифицирани на базата на приемните журналы, болничния регистър за диспансерно наблюдение и регистъра на Регионалния онкологичен диспансер.

Критерии за включване в проучването са:

- Пациенти, диагностицирани с ОЛЛ и ХЛ преди навършване на 18-годишна възраст и лекувани в клиниката след 1986 год.
- Пациенти в дълготрайна ремисия (≥ 5 год. след края на терапията)
- Здрави сиблинги на пациентите или здрави индивиди, съответстващи по възраст и пол за участие в контролната група
- Потвърдено съгласие и подписано информирано съгласие за участие

Исключващи критерии:

- Пациенти с вторични неоплазми
- Пациенти със синдром на Даун или тежки хронични заболявания към момента на диагнозата на малигнената хемопатия
- Пациенти, чието лечение не е адекватно документирано
- Отказ от участие в проучването от страна на пациента/контролата (или родителите при непълнолетните участници)

От всички 90 идентифицирани преживели пациенти, отговарящи на критериите, в проучването се включиха 67 (74,4%). Осем (8,9%) от поканените за участие заявиха отказ поради липса на интерес или време, петима (5,6%) са с постоянно местоживеење в чужбина, 10 (11,1%) са отпаднали от проследяване и не бяха открити. Възрастта, инициалният клиничен стадий и периодът на проследяване не се различават значимо между двете групи; по-голям процент от неучастващите са лекувани за ХЛ.

От изследваните 67 индивиди, преживели МХ, 47 (70,15%) са с ОЛЛ (средна възраст към момента на изследването $20,7 \pm 6,2$ год. (9 - 32 год.); от тях 19 са на възраст < 18 год. и 28 са на възраст ≥ 18 год. Двадесет (29,85%) са лекувани за ХЛ (средна възраст към момента на изследването $25,4 \pm 4,9$ год. (12 – 34 год.); от тях 19 са на възраст над 18 год. и 1 – под 18 год.

Изследванията са проведени при еднократна визита в ДККХО след предварително информиране на участниците за предстоящите процедури и необходимата подготовка, и след подписване на информирано съгласие (от родителите при непълнолетен участник или от самия участник).

Данни за инициалната характеристика на основното заболяване, както и информация за проведеното лечение са извлечени от медицинските досиета на участниците. Лечението е провеждано съобразно актуалните към

съответния период терапевтични протоколи (Dana Farber Cancer Institute (DFCI) Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium protocol 87-01, BFM 1998, ALL IC-BFM 2002, BFM 2002 при ОЛЛ и алтерниращи курсове COPP/ABVD и протоколи HD-GPOG при ХЛ). **Табл. 1.** отразява демографската характеристика, рисковата група на заболяването и понесените терапевтични въздействия при преживелите.

Табл. 1. Демографска характеристика, рискова група на заболяването и понесени терапевтични въздействия при пациентите

	ОЛЛ (n=47)	ХЛ (n=20)
Възраст при Дг (год., ср.ст. (SD) (медиана (год.))	6,9 (4,5) 13,2	12,6 (3,6) 12,9
Рискова група		
висок риск (n (%))	16 (34)	8 (40)
стандартен риск (n (%))	31 (66)	12 (60)
Терапевт. протокол		
DFCI / COPP/ABVD (n (%))	19 (40,4)	9 (45)
BFM / HD GPOG (n (%))	28 (59,6)	11 (55)
Лъчетерапия		
да (n (%))	35 (74,5)	18 (90)
не (n (%))	12 (25,5)	2 (10)
Глюкокортикоиди*		
< 6000 мг/м ² (n (%))	21 (44,7)	16 (80)
≥ 6000 мг/м ² (n (%))	26 (55,3)	4 (20)
Антрациклини*		
< 300 мг/м ² (n (%))	30 (63,8)	12 (60)
≥ 300 мг/м ² (n (%))	17 (36,2)	8 (40)
Период на проследяване		
5 – 10 год. (n (%))	20 (42,6)	7 (35)
15 – 15 год. (n (%))	15 (31,9)	9 (45)
> 15 год. (n (%))	12 (25,5)	4 (20)

* - кумулативна доза

Средната възраст при диагнозата на пациентите с ОЛЛ е 6,9±4,5 год.; 34% от болните са стратифицирани в група с висок риск. Дванадесет (25,5%) от пациентите (9-ма < 18 год. и 3-ма ≥ 18 год.) са лекувани само с химиотерапия, 35 (74,5%) - с ХТ и ЛТ. Петима (10,6%) са подложени на конвенционална противорецидивна ХТ, при един от тях лечението е

завършено с трансплантационен режим. Честотата на КЛ и кумулативната доза на ГК са сигнификантно по-високи при преживелите, достигнали пълнолетие, в сравнение с тези < 18 год. – съответно 89,3% vs 52,6%, ($p=0,007$) и 6715 ± 2820 mg vs 4719 ± 2274 mg ($p=0,01$). Няма значима разлика между двата пола в честотата на проведената ЛТ на ЦНС при всички участници ($p=0,54$), както и във възрастовите групи под и над 18 години. Общата доза КЛ е 12 Gy в 12/47 (25,5%), 14 Gy в 5/47 (10,6%), 18 Gy в 3/47 (6,4%) и 24 Gy в 15/47 (31,9%). Към момента на изследването средната възраст на лекуваните с КЛ в доза 24 Gy е по-висока ($p=0,001$) във връзка с по-ранния период, в който е проведено лечението и препоръките на актуалния към тогавашния момент протокол. Средният период след края на лечението на пациентите с ОЛЛ е **11,4±4,4 год. (5 - 25 год.)** за всички участници, **8,3±2,0 год.** за преживелите < 18 год. и **13,5±4,2 год.** за тези ≥ 18 год.

Средната възраст при диагнозата на ХЛ е $12,6\pm3,6$ год. Осем пациенти (40%) са в напреднал (3–4) кл. стадий. Осемнадесет (90%) от пациентите с ХЛ (1 под 18 год. и 16 над 18 год.) са лекувани с ХТ и ЛТ; двама (10%) - само с ХТ. Деветима са лекувани с ХТ по тип COPP/ABVD (средно 7,7 курса (5 - 13 курса). Средната доза на ЛТ е $30,83\pm6,48$ Gy. Дванадесет са облъчени в областта на шия + медиастиnum ($n=9$), само медиастиnum ($n=1$) или шия ($n=2$); шестима – в областта на абдомен (абдоминални, тазови и ингвинални лимфни вериги), четирима от тях и в друга област (шийна и/или медиастиnum). Дозите на ЛТ не се различават между двата пола, но всички пациенти, облъчени в абдоминални/ингвинални полета са мъже. Трима болни са лекувани по повод рецидив, двама от тях са подложени на трансплантационен режим. Средният период след края на лечението при пациентите с ХЛ е **11,7±3,5 год. (5 - 16 год.)**. За цялата група преживели МХ участници периодът на проследяване след края на терапията е **11,4±4,1 год. (5 – 25 год.)**.

Контролната група е набрана измежду братя/сестри на преживелите, деца и приятели на медицинския персонал, студенти по медицина и лекари, на базата на разпространена информация за проучването и включва 35 здрави индивиди, съответстващи по възраст и пол, като 10 от тях са < 18 год., а 25 – ≥ 18 год. Общата характеристика на участниците е представена на **Табл. 2**.

Антропометричните показатели са изследвани сутрин на гладно чрез стандартен медицински инструментариум. Ръстът е отчетен с точност до 0,5 cm на стенен ръстомер, без обувки. Теглото е измерено с точност до 100 g, на електронна теглилка, с леко долно облекло. И за двата показателя е използвана усреднена стойност от три последователни измервания. BMI е изчислен и представен по стандартния начин (kg/m^2). Обиколка на талията (OT) е измерена с еластичен, неразтеглив метър при поставяне плътно върху

кожата по средата на разстоянието между ребрената дъга и *crista iliaca anterior superior* в края на спокоен експириум. Крайната стойност е получена чрез усредняване на резултатите на двете най-близки от три последователни измервания. За участниците < 18 год. са изчислени SDS за ръста и телото на базата на данните на CDC, а използваните персентири за ОТ са на базата на национални референтни стойности (Galcheva 2009).

Табл. 2. Обща характеристика на участниците

	ОЛЛ (n=47)	ХЛ (n=20)	Контроли (n=35)
Възраст (год., ср.стойност (SD), медиана)	20,7 (6,2)	25,4 (4,9)	22,0 (6,3)
< 18 год. (n (%)) (ср.в-ст, год.,(SD))	19 (40,4) 14,6 (2,4)	1 (5) 12,3	10 (28,6) 14,3(3,1)
> 18 год. (n (%)) (ср.в-ст, год.,(SD))	28 (59,6) 24,77(4,2)	19 (95) 26,1 (3,9)	25 (71,4) 25,1(4,2)
Пол			
мъже (n (%))	25 (53,2)	12 (60)	19 (54,3)
жени (n (%))	22 (46,8)	8 (40)	16 (45,7)
Стадий по Tanner (n (%))			
1	3 (6,4)	-	1 (2,8)
2	-	1 (5)	2 (5,7)
3	6 (12,8)	3 (15)	3 (8,6)
4	27 (57,4)	13 (65)	19 (54,3)
5	11 (23,4)	3 (15)	10 (28,6)

Сърдечната честота е измерена чрез аускултация. Систолно и диастолно налягане са отчетени на дясната мишница в седнало положение след 5-мин. покой чрез стандартен монитор. При участниците < 18 год. АХ е дефинирана при стойности на систоличното и/или диастолно налягане ≥ 90 -ти персентил за съответните възраст и пол (Препоръки за поведение при деца и юноши с високо артериално налягане на Европейското Дружество по Хипертония, БПА 2012). При участниците, навършили 18 год., съответните критерии са САН ≥ 130 mm Hg и/или ДАН ≥ 85 mm Hg, или прием на антихипертензивни медикаменти. И за трите показателя е използвана усреднената стойност от три последователни измервания през 2 мин.

Лабораторни биохимични и хормонални изследвания

На гладно (след 12-ч. нощно гладуване) са взети кръвни проби за

биохимични и хормонални изследвания. В рамките на 1 час са отделяни плазма и серум, които са съхранявани във фризер на -80°C с цел едновременно извършване на лабораторните анализи.

В рамките на настоящото проучване са изследвани следните биохимични и лабораторни маркери и са приложени следните аналитични методи:

Показател	Апарат	Метод
Глюкоза	Olympus AU400	Хексокиназен метод
Общ холестерол	Olympus AU400	Ензимен метод CHE-CHOD-POD (холестерол естераза-холестерол оксидаза-пероксидаза)
HDL-холестерол	Olympus AU400	Имуносупресионен ензимен метод CHE-CHOD-POD
LDL-холестерол	Olympus AU400	Изчислен
Триглицериди	Olympus AU400	Ензимен метод GPO-POD (фосфоглицерол оксидаза-пероксидаза)
Калций	Olympus AU400	Колориметричен метод - Arsenazo III
Магнезий	Olympus AU400	Колориметричен метод - Xyllidyl blue
Фосфор	Olympus AU400	Колориметричен метод - Molybdate UV
CRP	Olympus AU400	Имунотурбидиметричен анализ
Микроалбумин	Olympus AU400	Имунотурбидиметричен анализ
Креатинин в урина	Olympus AU400	Jaffe-кинетичен
Гликиран хемоглобин	Olympus AU400	Имунотурбидиметричен анализ
Аполипопротеин В	Olympus AU400	Имунотурбидиметричен анализ
Инсулин	Liaison/Immolute 2000	Хемилуминесцентен имуноанализ
25-OH vit.D	Liaison	Хемилуминесцентен имуноанализ
NT-pro-BNP	Immolute 2000	Хемилуминесцентен имуноанализ
IGF-1	Liaison	Хемилуминесцентен имуноанализ
TSH	Liaison	Хемилуминесцентен имуноанализ
fT4	Liaison	Хемилуминесцентен имуноанализ
LH	Liaison	Хемилуминесцентен имуноанализ
FSH	Liaison	Хемилуминесцентен имуноанализ
Естрадиол	Liaison	Хемилуминесцентен имуноанализ
Тестостерон	Elexys 2010	Електрохемилуминесцентен имуноанализ
PTH	Immolute 2000	Хемилуминесцентен имуноанализ

Хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност (НОМА-IR) е изчислен на базата на КГ и инсулин по формулата: $\text{НОМА-IR} = [\text{КГ}$

(mmol/l) x инсулин (μ IU/ml)]:22,5.

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 изследвано съотношение албумин/креатинин в сутрешна урина; не е установена абнормност при нито един от участниците.

Хипогонадизъм при мъжете е дефиниран по следния начин: 1. *Хипогонадотропен хипогонадизъм* - при серумни нива на гонадотропини под долна граница на нормата или неадекватно повишение спрямо нивото на периферни стероиди и ниво на тестостерон < 8 nmol/l; 2. *Хипергонадотропен хипогонадизъм* – при ниво на гонадотропини (LH и/или FSH) над горна граница на нормата при данни за нарушена сперматогенеза. При участниците от женски пол гонадната функция е оценена на базата на възраст при менархе, регулярност на менструалния цикъл и наличието на провеждана заместителна хормонална терапия.

Нутритивният статус на участниците < 18 год. е преценен въз основа на персентила на BMI за съответните възраст и пол. Наднормено тегло в тази възрастова група е дефинирано при стойности на BMI между 85-ти и 94-ти персентил, а затлъстяване – при BMI ≥ 95 -ти персентил. Z-score на BMI, ръста и теглото е калкулиран на базата на референтните стойности според CDC (www.cdc.gov/growthcharts) с отчитане на възрастта и пола.

При участниците ≥ 18 -год. възраст, нутритивният статус е преценен на базата на класификацията на WHO, като е стратифициран в категориите:

- поднормено тегло (BMI $< 18,5$ kg/m²),
- нормално тегло (BMI 18,5-24,99 kg/m²),
- наднормено тегло (BMI 25-29,99 kg/m²),
- затлъстяване I ст. (BMI 30-34,99 kg/m²),
- затлъстяване II ст. (BMI 35-39,99 kg/m²),
- затлъстяване III ст. (BMI > 40 kg/m²).

При тях е изчислен Z-score на ръста, теглото и BMI, касаещ групата на изследваните в тази възрастова категория. За участниците ≥ 18 год. с проведено целотелесно DEXA изследване, нутритивният статус е преценен допълнително и на базата на FMI според класификацията, предложена от Kelly et al. (2009). Отделните категории са сведени до дефицит на мастна маса (Fat deficit) (FMI < 3 за мъже и FMI < 5 за жени), нормален индекс на мастна маса (normal FMI) (FMI 3 - 6 за мъже и FMI 5 - 9 за жени), наднормена мастна маса (Excess Fat) (FMI > 6 - 9 за мъже и FMI > 9 - 13 за жени), затлъстяване I ст. (FMI > 9 - 12 за мъже и FMI > 13 - 17 за жени), затлъстяване

II ст. ($FMI > 12 - 15$ за мъже и $FMI > 17 - 21$ за жени) и затлъстяване III ст. ($FMI > 15$ за мъже и $FMI > 21$ за жени).

Въз основа на BMI и процента мастна маса (% FM), измерен чрез целотелесна DEXA са идентифицирани индивидите, представящи се със затлъстяване при нормално тегло (Normal Weight Obesity, NWO). При липса на общоприети и окончателни критерии за гранични стойности (cut-offs) за здравословно процентно количество мастна маса, NWO е дефинирано като $BMI \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ и % FM над 20% при мъже и над 30 % при жени, както е прилагано от други изследователи (Romero-Corral 2010). Тези стойности се доближават до възрастовите граници на здравословния % FM под 19% за мъже и под 32% за жени, установени за възрастта 20 - 39 год. (Gallagher 2000), в която попадат изследваните от нас индивиди.

Дефиницията на MC е базирана на Консенсуса на IDF (Zimmet 2007; Alberti 2009):

- $OT \geq 90$ -ти персентил до 16-годишна възраст; $\geq 94 \text{ cm}$ за зрели мъже и $\geq 80 \text{ cm}$ за зрели жени (европейска раса);
- $HDL-C < 1,03 \text{ mmol/l}$ в детска възраст и за мъже, както и $< 1,29 \text{ mmol/l}$ за жени;
- повишени нива на триглицериди ($TG \geq 1,7 \text{ mmol/l}$);
- повишено АН (≥ 90 -ти персентил за съответната възраст и пол под 18 год. и $\geq 130 \text{ mm Hg}$ за систолно и $\geq 85 \text{ mm Hg}$ за диастолно и/или назначена терапия по повод АХ над 18-годишна възраст.
- кр. глюкоза на гладно $> 5,6 \text{ mmol/l}$ и/или терапия за диабет.

При оценка на **традиционните кардиоваскуларни рискови фактори** са използвани същите критерии за нисък HDL-C и повишени триглицеридемия, гликемия, стойности на САН и ДАН, както в общата популация. При преценка на общия холестерол и LDL-C като фактори на метаболитния риск са използвани cut-off стойности от съответно 5,17 mmol/l (200 mg/dl) и 3,36 mmol/l (130 mg/dl) (Oeffinger 2001). Дислипидемия е дефинирана като наличие на поне един абнормен от следните 3 показателя на стандартния липиден панел: нисък HDL-C ($< 1,03/1,29 \text{ mmol/l}$), високи TG ($\geq 1,7 \text{ mmol/l}$), висок LDL-C ($\geq 3,36 \text{ mmol/l}$), или назначена медикаментозна терапия по повод смутен липиден метаболизъм. Като косвен показател за повишена атерогенна фракция на LDL-C - тип B, е използвано съотношението $TG \text{ (mg/dl)}/HDL-C \text{ (mg/dl)} \geq 3,8$ (Hanak 2004).

Данните, касаещи традиционните кардиометаболитни РФ при участниците са обработени на базата на **Framingham Risk Calculator (FRC)** (<https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease->

30-year-risk/). Инструментът е прилаган при индивиди на възраст ≥ 20 год., тъй като е адаптиран за този възрастов период. Предвид сравнително младата възраст на изследваната група рискът е оценен в дългосрочна перспектива. За всеки отделен участник е отчетен рискът както за **общи** (тежки коронарна болест/сърдечно-съдови инциденти и други състояния като angina pectoris, инсулт, вкл. транзиторна исхемия, claudicatio intermittens и конгестивна СН), така и за **тежки** (смърт от коронарна недостатъчност, миокарден инфаркт и мозъчен инсулт) кардиоваскуларни събития за 30-годишен период. Освен конкретния за всеки индивид 30-годишен риск, FRC генерира и риск за упоменатите състояния, касаещ „идеалната“ ситуация на пълно отсъствие на РФ при неговите възраст и пол. Съотношението между калкулираните индивидуална и „идеална“ стойности изразява относителния риск (Odds ratio) при конкретния индивид, сравнен с индивид на същата възраст и от същия пол без нито един РФ за сърдечно-съдова заболяемост. Калкулиран е и относителният индивидуален риск (OR). Отделно е определен и 10-годишният риск. При участниците на възраст 15 год. – 35 год. е изчислен Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) score (McMahan 2005).

Телесната композиция (Body composition) е оценена на базата на целотелесно изследване чрез Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) – Lunar Prodigy апаратура. Изследването е проведено в стандартна позиция по гръб. Използвани са директно отчетените от апарата параметри: Total Body % Fat, Centile, Fat mass (FM) (g), Android % Fat, Gynoid % Fat, Android/Gynoid Ratio (A/G ratio), Lean Mass (LM) (g), Fat Free mass (FFM) (g), Bone Mineral Content (BMC) (g), Bone Mineral Density (BMD)(g/cm²), BMD age-matched Z-score и BMD young-adult T-score (за участниците ≥ 20 год.). При участниците < 20 год. са анализирани параметрите, включващи цяло тяло (средната възраст на изследваните е 14,9 год., медиана 15,4 год.). При базовия анализ на телесната композиция за навършилите 18 год. е използван генерираният от апарата и стандартизиран по възраст и пол показател за персентила на мастна маса - USA (Lunar) Total Body Reference Population (v112). Софтуерът на апарата поддържа данни за референтна популация деца само за показателите, касаещи костните структури, поради което не е използван персентил на мастна маса при изследваните < 18 год. При оценка на параметрите на костта при участниците < 18 год. и ≥ 18 год. са използвани BMC, BMD 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 (v.112)), без допълнително съотнасяне към ръста. Нормален Z-score (костно здраве) е дефиниран при стойности $\geq -1,0$. Поради младата

възраст на участниците, малкия им брой и липсата на индивиди с ниска за възрастта костна маса ($SDS_{BMD} \leq -2,0$), при анализа е използвана категорията „умерен дефицит на КМП“, дефиниран като BMD Z-score $< -1,0$ и $\geq -2,0$. За 24 преживели и 25 контроли ≥ 20 год. е анализиран и T-score, без да бъде интерпретиран в категориите „остеопения/остеопороза“ (препоръки на ISCD, Grabtree 2014 и на Българското Дружество по Ендокринология 2013).

Чрез сумиране на мускулната маса, отчетена от апарата поотделно за четирите крайника, са изчислени абсолютните стойности на Appendicular Lean Mass (ALM). ALM екстраполира количеството меки тъкани на ръцете и краката, които представляват основно мускули. Абсолютното количество на Skeletal Muscle Mass (SMM) е калкулирано в зависимост от възрастта и пубертетното развитие. При анализа стойностите на FM, LM, FFM, ALM и SMM от g са приравнени към kg. С цел неутрализиране на ефекта от размера на тялото върху изследваните параметри, същите са представени като индекси, подобно на BMI (kg/m^2): FMI, FFMI, LMI, ALMI. Процентът мастна маса (% FM) е изчислен чрез представяне на мастната маса като процент от сумата на целотелесната мастна и мускулна маса, към които е добавено костното минерално съдържание.

Поради сравнително малкия брой на участниците и хетерогенността на изследваната група по отношение на възраст, пол и диагноза, определяне и сравняване на Z-score за ALMI и FMI, изчислени на базата на резултатите на индивидите в серията е проблематично. От друга страна, липсват национални референтни данни за FMI и ALMI, както и референтни данни за европейска популация от сходен в географско и културално отношение регион, оценена чрез DEXA, Lunar Prodigy апаратура. Най-голямата общо-популационна 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 National Health and Nutrition Examination Survey (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-годишна възраст (Kelly 2009).

С цел оценяване на мускулната маса, съобразно индивидуалното количество мастна маса, пациентите ≥ 20 -годишна възраст са съпоставени с референтната бяла популация в NHANES. За целта параметрите на ALM и FM са преизчислени спрямо апаратурата Hologic по метода, описан от Shepherd et al. (2012). За всички индивиди (преживели и контроли) на възраст ≥ 20 год. са изчислени Z-scores за FMI и ALMI спрямо съществуващите

референтни стойности по NHANES. Индивидуален Z-score на ALMI, съобразен с индивидуалното количество FM на същия индивид ($ALMI_{FMI}$ Z-score) е калкулиран за всеки един от участниците ≥ 20 год. съгласно метода, предложен от Weber et al. (2016). $ALMI_{FMI}$ Z-score $< -1,0$ SD дефинира мускулната маса, съотнесена към мастната маса като ниска за възрастта, а $ALMI_{FMI}$ Z-score $< -2,0$ SD - като саркопения.

Въз основа на FMI и ALMI всички участници ≥ 20 год. са класифицирани в 4 фенотипа на телесна композиция според предложената от Prado et al. (2014) система. При тази оценка са взети под внимание индивидуалните стойности на BMI и категоризация на персентилите на FMI и ALMI, с които се представя всеки участник, е направена съобразно популационните референтни стойности за мъже и жени на съответната възраст с нормално, HT или със затлъстяване според NHANES. Всички участници са разпределени в четири фенотипа на телесната композиция – 1. Low adiposity with high muscle mass (LA-HM) (ALMI: 50-100; FMI: 0-49,99), 2. High adiposity with high muscle mass (HA-HM) (ALMI: 50-100; FMI: 50-100), 3. Low adiposity with low muscle mass (LA-LM) (ALMI: 0-49,99; FMI: 0-49,99) и 4. High adiposity with low muscle mass (HA-LM) (ALMI: 0-49,99; FMI: 50-100). Всеки телесен фенотип е допълнително субкласифициран в три категории – class I, class II и class III, отразяващи (естествената) еволюция към прогресивно отдалечаване от нормалните параметри в посока към екстремни фенотипове, разположени в интервала до 20-ти и/или над 80-ти персентил.

Двама пациенти, мъж с ОЛЛ (отказ) и жена с ХЛ (бременност към момента на изследването), не са изследвани чрез DEXA.

Кардиологичното обследване е извършено от изследовател с опит в неинтервенционалното кардиологично изследване (М.Д.), който не е запознат със статуса на участниците (пациенти или контроли).

Ехокардиографско изследване (ЕхоКГ):

Сърдечна ехография е проведена с апарат Aloka Prosound $\alpha 7$ със секторен трансдюсер 2,5-5 MHz. Изследванията са осъществени според препоръките на ESE/ASE. Конвенционалната ехоКГ включва измерване на крайния теледиастолен и телесистолен размер на ЛК, дебелината на междукамерната преграда и дебелината на задната стена на ЛК в mm. Тези параметри са измерени чрез M-mode методика в стандартна парастернална позиция дълга и/или къса ос, при пациент, позициониран в ляв декубитус. Стойностите на левокамерната мускулна маса, фракцията на скъсяване и относителната дебелина на стените (Relative Wall Thickness, RWT) са изчислени по метода на Teichholz. От парастернална позиция са измерени и размерите на аортния корен и лявото предсърдие. Теледиастолният обем,

Телесистолният обем на ЛК, Ударният обем, Фракцията на изтласкване на ЛК, Обемът на лявото предсърдие, Фракцията на изтласкване на лявото предсърдие са измерени в четири-кухинен срез, апикална позиция по метода на Simpson. Измерванията са направени при затворени атрио-вентрикуларни клапи, като за ТДО – в края на диастолата, съвпадаща с R-зъбеца на електрокардиограмата, за ТСО – в края на систолата, съвпадаща с Т-вълната на ЕКГ. Измерван е най-големият обем на лявото предсърдие в края на левокамерната систола, съвпадаща с Т-вълната на ЕКГ и най-малкият обем на лявото предсърдие в края на левокамерната диастола, съвпадащ с Т-вълната на ЕКГ. С цел по-добра сравнимост на показателите, всички размери и обеми са индексирани към телесната площ на участниците. Минутният обем е изчислен от стойността на УО, умножен по СЧ.

Пулсов Доплер

Чрез пулсов Доплер е измерена ранната и късна трансмитрална скорост (E vel, A vel), съотношение E/A и децелерационно време (DecT). Измерена е и скоростта на кръвотока през пулмоналната клапа, пиковия градиент на пулмоналната клапа, акцелерационното време на кръвотока през пулмоналната клапа. От върхова позиция, в четири-кухинен срез участниците са обследвани за наличие на митрална регургитация, трикуспидална регургитация; от пер-кухинен срез – за аортна регургитация.

Тъканен Доплер

Чрез тъканен Доплер (TDI) са измерени систолната миокардна скорост (Sm) в базалните сегменти на междуканерния септум и латералната стена на ЛК, ранната и късната диастолна миокардна скорост (Em, Am), изчислени са средните стойности от септалното и латералното измерване; изчислено е съотношението E/Em. Чрез TDI са измерени и деснокамерните индекси.

За количествена оценка на N-терминален про-натриуретичен пептид (**NT-pro BNP**) в хепаринизирана плазма е използван автоматичен анализатор IMMULITE 2000. Тестът е солид-фазен, двупосочен полулуминесцентен имунометричен тест с аналитична сензитивност до 10 и обхват на изследване 20 – 35000 pg/ml. Калибрацията е съобразно вътрешните стандарти на фирмата-производител SIEMENS. За патологично повишени се считат стойности > 125 pg/ml за индивиди под 75-годишна възраст.

Информация за актуалното здравословно състояние, предходни заболявания и лечение, костни фрактури, текущ прием на медикаменти е събрана чрез въпросник и структурирано интервю. Терапия по повод АХ 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.

Към момента на диагнозата на МХ, при нито един от пациентите не е установявана вродена сърдечна малформация или кардиомиопатия, никой не е провеждал предварително лечение за АХ и диабет или за нисък ръст. Към момента на изследването няма участник, лекуван с растежен хормон, никой от изследваните не приема добавки, съдържащи калций/витамин D. Една участничка с ОЛЛ, лекувана с трансплантационен режим, получава хормонална терапия поради овариална недостатъчност; друга, с ХЛ и една от контролите приемат орални контрацептиви. Двама преживели получават терапия за ятрогенен захарен диабет, при единия (пациентка с ХЛ) са налице и хронична СН, както и хипотиреоидизъм, настъпили като усложнения от проведената терапия и лекувани съответно. Двама от мъжете с ХЛ получават антихипертензивна терапия. Пациент с ОЛЛ е на терапия с антиконвулсанти. Тези участници са изключвани при съответните анализи.

Положителна фамилна обремененост със ССЗ е приемана в случай на ИБС, инфаркт, интервенционална сърдечна процедура или внезапна сърдечна смърт, както и инсулт преди 55-годишна възраст за мъжете и 65-годишна възраст за жените, при един родственик от първа линия (родител или брат/сестра) или при двама родственици от втора линия (баба/дядо, братя/сестри на родителите). Фамилна обремененост с НТ/затлъстяване, дислипидемия и АХ е отчитана в случай, че споменатите състояния засягат родственици по пряка линия (родители, братя или сестри).

Информация за ФА, свързана с ежедневните дейности и в свободното време (вид, продължителност, честота, интензитет) и екранното време, е получена чрез въпросници и семи-структурирано интервю с всеки от участниците в присъствието и при нужда, с помощ от родител. Въз основа на въпросника Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire (GLTEQ) е анализирана честотата (седмично) и продължителността (мин./седм.) на интензивна/умерена ФА в свободното време и е изчислен Godin Leisure-time Activity score (GLAs) (Godin 1997; Godin 2011). Въпросникът е многократно валидиран и използван при различни заболявания, както и при здрави възрастни и деца и е най-често прилаганият тест при оценка на ФА на преживели неоплазма индивиди. Той е разбираем, бърз и ненаатоварващ, като същевременно не изисква специална квалификация за интерпретиране на резултатите, с което представя добро съотношение между приложимост и качество на получената информация. Състои се от 3 въпроса, касаещи броя на сеансите на лека, умерена и интензивна физическа активност с продължителност поне 15 мин. за една обичайна седмица и един допълнителен въпрос, даващ обща субективна оценка на индивидуалната ФА. За всяка от категориите „лека“, „умерена“ и „интензивна“ ФА са дадени

конкретни примери. Въз основа на получените данни, чрез сумиране на (честотата на лека ФА x 3) + (честота на умерена ФА x 5) + (честота на интензивна ФА x 9) се калкулира GLAs. Използвана е и модификация на въпросника, като е анализирана и информацията за седмичната честота на умерена и интензивна ФА, както и нейната продължителност (мин./седм.) както през свободното време, така и при ежедневните дейности. За по-голяма прецизност, при оценката за придържане 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 при съответните участници. Събрана е информация за практикуването на спорт, както и за честотата, продължителността и начините 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 ФА, спорт и активно придвижване (мин./седмично), обозначено за по-кратко като „активно време/седмично“. Физическата активност е преценена като адекватна на препоръките при интензивна/умерена активност в продължение на 60 мин./дн. за участниците < 18 год. и 150 мин./седм. за навършилите пълнолетие, съобразно актуалните препоръки на WHO (2010). Дефинициите за „интензивна“ и „умерена“ ФА, използвани от WHO и в GLTEQ съвпадат. Заседяло поведение е оценено чрез времето, прекарано пред екран (гледане на телевизия/филми, компютърни игри, сърфиране в интернет) в делнични и празнични дни за сметка на свободното време.

Общият калориен прием и приемът на макронутриенти са определени въз основа на данни от попълнен въпросник – за минал прием, включващ 3-дневен (2 делнични и един почивен ден) хранителен дневник по спомен и структурирано интервю. Оценена е адекватността на средния прием на макронутриенти спрямо дискриминативен критерий – средните потребности за съответната популационна група. Изчислената средна дневна 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 год.) Отчетена е и структурата на хранителния модел.

Проучването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания към МУ – Варна с протокол №46/25.06.2015 год.

2. Методи за медико-статистическа обработка на данните

Данните са обработени със статистически пакет SPSS for Windows, ver. 20.0 (IBM Software, Chicago, IL, USA). Използвани са следните методи:

1. Метод на статистическа групировка на данните – признаците са

подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни, степенни и динамични статистически редове.

2. Метод на статистическо оценяване:

а/ точкови оценки – за изчисляване на средната аритметична величина на непрекъснати признаци е използвана формулата: $\bar{X} = [\sum \text{ср.} X]/n$. При неправилно разпределение е използвана геометрична средна величина, която представлява медиана на даден признак (стойност над и под която се разпределят половината индивиди).

б/ интервални оценки: Доверителна вероятност (сигнификантност) – p . При коефициент $p=0,95$ (95%), грешката от I род е 0,05 (5%); Интервали на доверителност (CI) – използвани са 95% интервали на доверителност около точковата оценка, които се интерпретират като вероятност този интервал да съдържа реална точкова стойност в 95% от случаите.

3. Графичен метод – използвани са линейни и плоскостни графични изображения, обемни диаграми и други диаграми.

4. Метод на стандартизация – при анализ на данните е използвана нормализация чрез изчисляване на индекс на стандартно отклонение ($SDS = (X - \bar{X}_{\text{ср.}})/SD$).

5. Непараметричен анализ – при оценка на категорийни признаци е използван критерий χ^2 (хи-квадрат) по Pearson и непараметричен корелационен коефициент на Spearman. За сравненията по пол и възрастови групи е приложен непараметричен тест на Mann-Whitney.

6. Корелационен анализ – ределени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson. При оценка на някои признаци е използван парциален множествен корелационен анализ в случаите, в които при оценка на връзката между две променливи е отчетено влиянието и на други фактори (пол, възраст и др.). Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратно пропорционална връзка и между 0 и +1 при права. Силата на взаимовръзката между два признака е слаба при $r < 0,3$ и силна при $r > 0,7$.

7. Вариационен анализ – при сравняване на непрекъснати променливи е използван t -критерият на Student-Fisher.

8. Дисперсионен анализ – при оценка на континуитетни променливи е използван еднофакторен (ANOVA) анализ на вариабилността.

9. Линеен регресионен анализ – за комплексна оценка на независимия ефект на отделни признаци върху дадена непрекъсната променлива е прилаган многофакторен линеен регресионен анализ. Получените регресионни модели представят зависимата променлива като резултат от различни комбинации от независими или предикторни признаци по

формулата: $y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$, където y е изследваната непрекъсната променлива; β_0 - константа, наречена начална (intercept); $\beta, \beta_2, \dots, \beta_n$ - изчислени регресионни коефициенти; $x_1, x_2, \dots, x_n$ - комбинация от независими признаци, чийто ефект се изпитва. За преценка на точността на избрания модел се използва критерият R^2 . При наличие на корелация между два признака над 0,80 се приема колinearност между тях, като единият от двата се отстранява от модела. Използван е модел за обратно извеждане на незначимите променливи от регресионното уравнение, след като първоначално в регресията са включени всички валидни променливи.

Всички стойности са представени като средни стойности $\pm$ SD. Като статистически сигнификантни са приемани разлики, при които $p < 0,05$.

IV. Резултати

1. Кардиологично изследване

Артериално налягане и СЧ са измерени при всички участници. ЕхоКГ изследване не е проведено при един пациент с ОЛЛ. TDI изследване е осъществено при 45 пациенти с ОЛЛ, при 19 с ХЛ и при 34 контроли.

Хемодинамичните показатели и стойностите на NT-pro BNP при лекуваните за МХ в сравнение с контролите и между групите на преживелите ОЛЛ и ХЛ са представени в Табл.3:

Табл.3. Хемодинамични показатели и плазмени нива на NT-pro BNP при участниците

	Преживели ОЛЛ (n=47)	Преживели ХЛ (n=20)	Контроли (n=35)
САН mmHg (ср.ст. (SD))	109,77 (10,85)	110,10 (8,63)	107,12 (8,51)
ДАН mmHg (ср.ст. (SD))	68,84 (10,55)	69,72 (7,59)	65,46 (7,72)
АН средно mmHg (ср.ст. (SD))	82,45 (10,27)	83,14 (6,74)	79,31 (7,09)
СЧ (y/мин)	71,8 (9,8)#	80,0 (14,3)*	67,9 (8,7)
NT-pro BNP (pg/ml)	42,5 (39,1)	48,3 (36,7)	37,5 (17,8)

* - сигнификантна разлика с контролите ($p < 0,001$)

- сигнификантна разлика с групата на преживелите ХЛ ($p = 0,009$)

Стойности на NT-pro BNP над горната референтна граница показват две пациентки с ОЛЛ и три пациентки с ХЛ, всички с дълготраен период на проследяване (7 – 17 год.). Една от тях е лекувана с трансплантационен режим, включващ ТВИ (ОЛЛ), друга (с ХЛ) се представя с ятрогенна СН в края на интензивна терапия (кумулятивна доза антрациклини 600 mg/m² и медиастинална ЛТ в доза 25 Gy). Плазменото ниво на NT-pro BNP е сходно

при пациентите и контролите, като разлика не се установява нито в зависимост от възрастта, нито в зависимост от пола.

Пациентите ≥ 18 год. имат сигнификантно по-висока СЧ от контролите и сходни показатели на АН. Разлика между групите във възрастта < 18 год. не се установява. Преживелите ХЛ имат по-високо ДАН в сравнение с контролите, като разликата е с гранична значимост ($p=0,053$), а СЧ при тях е сигнификантно по-висока от тази на лекуваните за ОЛЛ, особено във възрастта ≥ 18 год. Мъжете с ХЛ и ОЛЛ имат значимо по-високи нива на САН, ДАН и средно АН в сравнение с жените от съответните групи (Табл.4.).

Табл.4. Стойности на АН при участниците от трите групи в зависимост от пола

		САН mm Hg (ср. ст. (SD))	p	ДАН mm Hg (ср. ст. (SD))	p	Ср. АН mmHg (ср. ст. (SD))	p
Пациенти ОЛЛ	мъже	113,4 (10,6)	0,01	71,7 (11,5)	0,05	85,5 (10,8)	0,026
	жени	105,6 (9,8)		65,6 (8,6)		78,9 (8,6)	
Пациенти ХЛ	мъже	115,0 (6,9)	<0,001	72,7 (7,9)	0,028	86,8 (5,6)	0,001
	жени	102,7 (4,7)		65,3 (4,3)		77,7 (4,2)	
Контроли	мъже	110,2 (7,4)	0,019	66,3 (7,4)	0,48	80,9 (6,2)	0,15
	жени	103,5 (8,5)		64,4 (8,2)		77,4 (7,8)	

При линейрна регресия със *зависима променлива СЧ* за всички лекувани за МХ участници, включваща пол и възраст при изследването, фактори, свързани със заболяването (възраст при диагнозата, рискова група, лечение за рецидив), терапията (терапевтичен протокол, кумулативна доза А, ЛТ), антропометрични показатели (ОТ, ВМІ, % FM) и показатели на ФА, тютюнопушене, употреба на алкохол, общ хранителен калориен прием, както и фамилна обремененост с кардиоваскуларни РФ ($R^2=0,44$), независими предиктори за повишена СЧ са **мъжки пол** ($p<0,0001$), **възраст при изследването** ($p=0,001$), **диагноза /лечение за ОЛЛ** ($p=0,035$), **ВМІ** ($p=0,032$) и **честота на интензивна/умерена спортна физическа активност/седмично** ($p=0,037$). (Табл.5.)

Линеарен регресионен модел със *зависима променлива средно АН* при всички преживели МХ, включващ същите показатели ($R^2=0,58$), извежда като независими предиктори за повишено средно АН **мъжки пол** ($p=0,003$), **възраст при диагнозата** ($p=0,003$), **терапевтичен протокол DFCI** ($p=0,001$), **ВМІ** ($p=0,043$) и **честота на интензивна/умерена спортна ФА/седмично** ($p=0,034$) (Табл.6.).

Табл.5. Линеарна (backward) регресия със зависима променлива СЧ при лекуваните за МХ участници

модел	Коефициенти		Стандартизирани коефициенти	t	Sig.
	B	SE	Beta		
(Constant)	64,617	5,665		11,406	0,000
пол (M=0)	-9,011	2,194	-0,485	-4,108	0,000
в-ст при изследване	0,055	0,016	0,426	3,445	0,001
ХЛ (ХЛ=1)	-5,072	2,348	-0,255	-2,160	0,035
BMI	0,437	0,198	0,247	2,2	0,032
честота на V/M спортна ФА*	-0,887	0,415	-0,239	-2,139	0,037

* - честота на Интензивна/Умерена спортна ФА/седмично

Табл.6. Линеарна (backward) регресия със зависима променлива Ср.АН при преживелите МХ

модел	Коефициенти		Стандартизирани коефициенти	t	Sig.
	B	SE	Beta		
(Constant)	75,144	7,218		10,411	0,000
пол (M=0)	-8,819	2,698	-0,430	-3,628	0,003
в-ст при Дг	0,076	0,024	0,382	3,166	0,003
протокол DFCI (DFCI=0)	8,894	2,531	-0,430	-3,514	0,001
честота на V/M спортна ФА*	-1,067	0,483	-0,275	-2,209	0,034
BMI	0,505	0,240	0,258	2,106	0,043
лечение за рецидив	5,324	2,782	0,220	1,914	0,064

* - честота на Интензивна/Умерена спортна ФА/седмично

При един пациент, лекуван за ХЛ (вкл. с медиастинална ЛТ в доза 40 Gy), при настоящото ЕхоКГ изследване е открита трикуспидална регургитация без хемодинамични смущения. Пациентката с ХЛ, претретирана с ХТ и ЛТ провежда лечение за застойна СН и се представя с намалена ЕФ. Клиничният преглед и рутинното кардиологичното изследване не установяват значими клинични абнормности при останалите участници.

Параметрите, касаещи левокамерната морфология и функция при конвенционалното ЕхоКГ изследване са представени на **Табл.7.**

Табл.7. Резултати от конвенционалното ЕхоКГ изследване при участниците с ОЛЛ и ХЛ в сравнение с контроли

	Контроли (n=35)	Преживели ОЛЛ (n=46)	p	Преживели ХЛ (n=20)	p
LVEDDi (mm/m ²)	26,00 (4,00)	25,47 (2,63)	0,47	25,04 (3,94)	0,39
LVESDi (mm/m ²)	16,74 (2,51)	15,88 (2,26)	0,11	16,34 (3,25)	0,64
EDVi (ml/m ²)	46,89 (10,60)	45,81 (10,96)	0,65	42,69 (10,54)	0,17
ESVi (ml/m ²)	18,18 (4,71)	17,61 (5,31)	0,61	16,59 (5,46)	0,26
IVSd (mm)	8,57 (1,35)	8,73 (1,69)	0,64	8,84 (2,03)	0,56
LVPWTh (%)	32,06 (7,49)	30,07 (10,74)	0,35	32,09 (9,72)	0,99
LVMi (g/m ²)	72,49 (20,19)	73,76 (16,13)	0,75	75,46 (16,19)	0,58
SF (%)	35,36 (5,00)	37,12 (5,45)	0,14	35,24 (6,36)	0,94
EF (%)	61,42 (4,19)	61,67 (4,78)	0,8	61,05 (5,73)	0,79
CO (l/min)	3,79 (0,98)	3,85 (1,32)	0,81	4,04 (1,25)	0,41
CI (l/min/m ²)	2,19 (0,41)	2,20 (0,62)	0,9	2,20 (0,61)	0,93

Показателите са представени като средна стойност и SD

Обемите и размерите на ЛК, индексът на левокамерната маса, фракциите на скъсяване (SF) и на изтласкване (EF), както и минутния обем и сърдечният индекс не показват значими разлики и при анализ в групите < 18 и ≥ 18 год., съпоставени със съответните контроли. Сред участниците ≥ 18 год. абнормна фракция на скъсяване (< 29%) се установява при 21% от преживелите ХЛ, при 7% от преживелите ОЛЛ и при 3% от контролите, като разликата е сигнификантна за пациентите с ХЛ по отношение на контролите (p=0,028). Ниска SF е налице при 5% от преживелите ОЛЛ < 18 год. и при 0% от контролите в същата възрастова група, без разликата да е значима. Фракция на изтласкване < 55% се установява само при индивидите ≥ 18 год.: при 7,14% от преживелите ОЛЛ, при 15,79% от тези с ХЛ и при 4% от контролите, като разликата между групите не е значима. При участниците с ниска SF или EF не се обективизират повишени плазмени нива на NT-proBNP.

Левокамерните и деснокамерни функционални параметри при стандартното Доплерово изследване и при TDI при участниците ≥ 18 год. са представени на **Табл.8.**

Табл.8. Функционални параметри на сърдечната функция при участниците над 18 год. при Доплерово ЕхоКГ изследване и TDI

	Контроли (n=24)	Преживели ОЛЛ (n=26)	p	Преживели ХЛ (n=19)	p
Трансмитрален кръвоток					
Vel E (cm/sec)	0,88 (0,14)	0,86 (0,11)	0,84	0,90 (0,28)	0,69
Vel A (cm/sec)	0,48 (0,12)	0,58 (0,10)	0,75	0,66 (0,20)	0,003
E/A	1,94 (0,69)	1,48 (0,44)	0,02	1,51 (0,70)	0,056
Deceleration time (ms)	221,83 (55,27)	208,85 (42,28)	0,35	228,72 (71,13)	0,72
Тъканен Доплер – левокамерни индекси					
Sm (cm/sec)	10,79 (1,18)	10,72 (1,30)	0,84	10,62 (1,58)	0,7
Em (cm/sec)	17,35 (2,33)	16,54 (2,78)	0,26	14,96 (3,95)	0,02
Am (cm/sec)	9,80 (2,16)	10,78 (2,07)	0,11	11,51 (3,00)	0,04
Em/Am	1,86 (0,49)	1,57 (0,33)	0,02	1,36 (0,46)	0,002
E/Em	5,08 (0,89)	5,24 (1,38)	0,64	6,50 (3,32)	0,09
Strain	34,36 (8,54)	38,35 (8,05)	0,09	36,22 (10,77)	0,54
Strain rate (l/sec)	2,22 (0,90)	2,59 (0,91)	0,16	2,12 (0,67)	0,7
Тъканен Доплер – деснокамерни индекси					
S (cm/sec)	17,29 (2,33)	16,91 (2,12)	0,58	16,62 (2,49)	0,39
E (cm/sec)	21,05 (4,71)	19,37 (4,56)	0,23	19,17 (5,07)	0,24
A (cm/sec)	12,62 (3,76)	13,27 (2,08)	0,49	16,24 (5,02)	0,01
E/A	1,79 (0,62)	1,52 (0,59)	0,07	1,23 (0,33)	0,001
TAPSE (mm)	31,34 (3,97)	28,36 (3,27)	p=0,009	27,47 (7,57)	p=0,048

Показателите са представени като средна стойност и SD

Резултатите от Доплеровото изследване и TDI показват по-изразена абнормност при лекуваните за ХЛ ≥ 18 год. в сравнение с контролите. При тях са сигнификантно намалени ранната миокардна скорост на ЛК, както и съотношението E/A за двете камери, по-значимо за ДК. Функционалните параметри на сърдечната функция не се различават съществено между пациентите с ОЛЛ и ХЛ ≥ 18 -годишна възраст с изключение на по-нисък Strain rate ($2,12 \pm 0,67$ vs $2,59 \pm 0,91$, $p=0,08$) при пациентите с ХЛ. При съпоставяне на функционалните параметри на преживелите < 18 год. с контролите от същата възрастова група не се установяват значими различия.

2. Кардиометаболитни рискови фактори

Наднормено тегло/Затлъстяване

Оценка на НТ/затлъстяване посредством антропометрични показатели

Средните стойности на телесната маса не се различават статистически значимо между децата от контролната група и тези с МХ ($p=0,06$), докато Z-score на теглото е значимо по-висок при пациентите ($p=0,003$). Изразен и като абсолютна стойност, и като Z-score, BMI е сигнификантно повишен при преживелите деца (съответно $p=0,008$ и $p<0,001$). При тях ОТ също е сигнификантно по-голяма ($p=0,001$). Абсолютната стойност и Z-score на ръста са сходни при двете групи ($p=0,88$ и $p=0,90$, респективно) (Табл.9.).

Табл.9. Антропометрични показатели при участниците под 18 год.

		n	Средна стойност	SD	min	max	p
Тегло (kg)	преживели	20	63,33	14,2	31	89,5	0,06
	контроли	10	51,61	18,02	24,7	76,5	
SDS _{Тегло}	преживели	20	1,06	0,82	0,02	2,94	0,003
	контроли	10	0,05	0,74	-0,98	1,3	
Ръст (cm)	преживели	20	162,5	11,59	134	187	0,88
	контроли	10	161,72	16,06	131	181	
BMI (kg/m ²)	преживели	20	23,84	4,58	17,26	34,32	0,008
	контроли	10	19,06	3,72	14,39	24,5	
SDS _{BMI}	преживели	20	1,02	0,78	-0,38	2,44	0,000
	контроли	10	-0,23	0,88	-1,27	1,23	
ОТ (cm)	преживели	20	79,91	10,39	59,5	104	0,001
	контроли	10	65,99	9,08	51	76	

При класифициране въз основа на BMI, 12/20 (60%) участници < 18 год., лекувани за ОЛЛ и ХЛ са с нормално тегло, 4/20 (20%) са с НТ и 20% са със затлъстяване. При контролите на същата възраст 9/10 (90%) са с нормално тегло и 10% - с НТ; нито едно дете от тази група няма затлъстяване. Разликата в честотата на индивиди с НТ/затлъстяване сред преживелите и контролите < 18 год. е с гранична сигнификантност (40% vs 10%, $p=0,057$).

При участниците ≥ 18 год. ръстът, теглото и ОТ не показват значими разлики между преживелите ОЛЛ и ХЛ и контролите, както общо за всички пациенти, така и при отделен анализ между групите. Средната стойност на BMI е сигнификантно по-висока при пациентите ($25,24 \pm 5,75$ kg/m² vs

22,38±3,43 kg/m², p=0,025) и е в порядъка на НТ. В сравнение с контролната група, преживелите ОЛЛ ≥ 18 год. имат значимо по-висок SDS_{BMI} (p=0,013), както и по-нисък Z-score на ръста (p=0,04), макар и в рамките на нормалното разпределение в популацията (±2 SDS). ОТ и SDS_{ОТ} при тях са по-високи, като разликата е с гранична статистическа значимост (съответно p=0,09 и p=0,055) (Табл.10.).

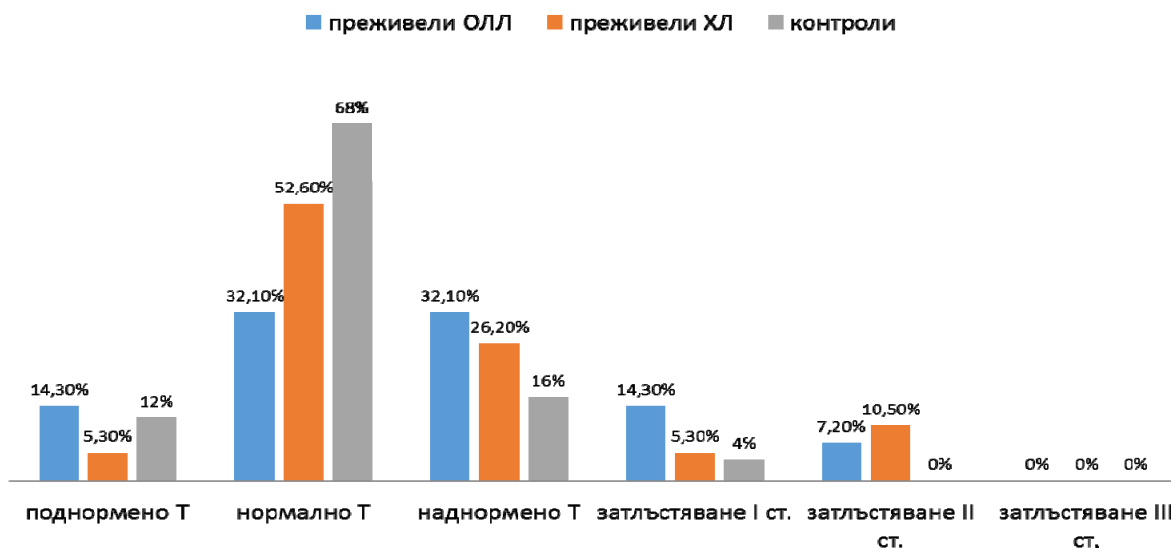
Табл.10. Антропометрични показатели при преживели ОЛЛ и контроли над 18 год.

		n	Средна стойност	SD	min	max	p
Тегло (kg)	преживели	28	72,97	22,92	41,10	124,30	0,230
	контроли	25	66,80	13,89	46,0	101,20	
Ръст (cm)	преживели	28	167,02	9,5	150,80	185,0	0,04
	контроли	25	172,22	8,72	158,8	188,1	
BMI (kg/m ²)	преживели	28	25,74	6,08	16,78	39,19	0,016
	контроли	25	22,38	3,43	16,61	30,38	
SDS _{BMI}	преживели	28	0,32	1,11	-1,15	2,58	0,013
	контроли	25	-0,34	0,72	-1,96	1,18	
ОТ (cm)	преживели	28	84,83	16,82	60,8	121,6	0,09
	контроли	25	78,01	11	61	103	

Разпределението според BMI на всички участници ≥ 18-годишна възраст е представено на **Фиг. 1**. Най-изразени са отклоненията при преживелите ОЛЛ: с нормален BMI се представят едва 32,1%; 14,3% са с поднормен BMI. Останалите **53,6%** са с НТ, като близо половината от тях (21,42%) са със затлъстяване. В контролната група делът на индивидите с нормално тегло е двойно по-висок в сравнение с преживелите ОЛЛ, а **20%** са с НТ/затлъстяване (p=0,005). В групата на ХЛ, индивидите с НТ/затлъстяване са **42%** като разликата с контролите е несигнификантна (p=0,13).

Преживелите ОЛЛ мъже имат по-високи **BMI** (28,95±5,21 kg/m² vs 23,57±3,3 kg/m², p=0,004), **ОТ** (95,54±14,78 cm vs 83,08±8,96 cm, p=0,015), **BMI_{SDS}** и **Z-score на ОТ** в сравнение с контролите-мъже (съответно 0,50±1,02 vs -0,50±0,69, p=0,07 и 0,42±1,08 vs -0,42±1,0, p=0,027). В тази група няма значима разлика в SDS_{ръст}. Преживелите ОЛЛ жени не показват съществена разлика в BMI (22,54±5,25 kg/m² vs 21,09±3,21 kg/m², p=0,417), ОТ (74,13±11,05 cm vs 72,53±10,65 cm, p=0,71) и Z-score на BMI (0,15±1,19 vs -0,17±0,73, p=0,40) и на ОТ (0,69±1,03 vs -0,08±0,99, p=0,71), но SDS_{ръст} при тях е сигнификантно по-нисък от този, при контролите-жени (-0,46±0,96 vs 0,54±0,89, p=0,008). При пациентите с ХЛ не се установяват значими

различия с контролите по отношение на антропометричните показатели нито при мъжете, нито при жените.

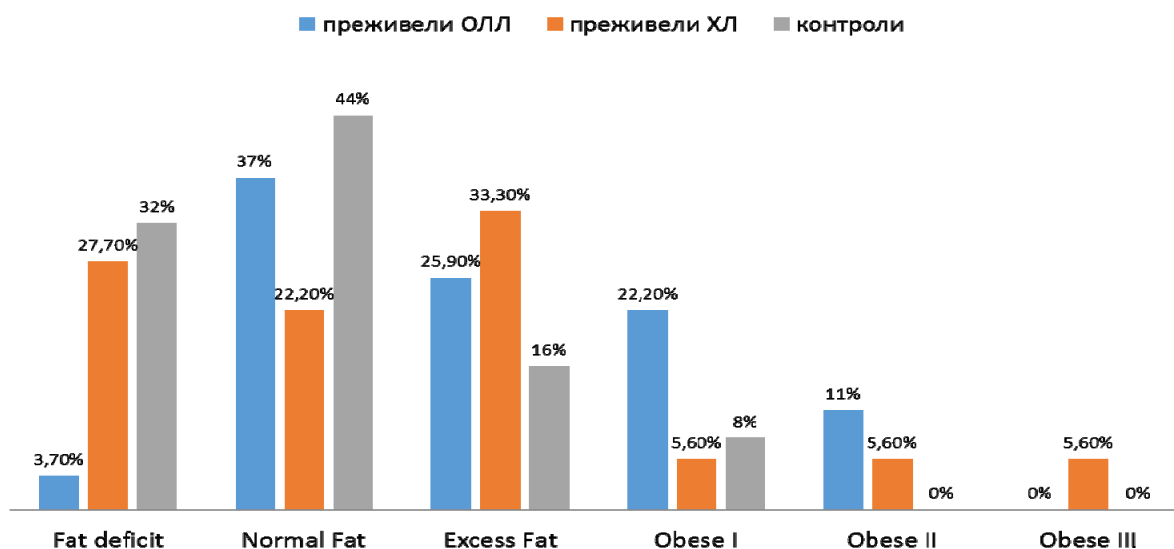


Фиг. 1. Разпределение на участниците над 18-годишна възраст според BMI

Средният **BMI** на пациентите с ОЛЛ с проведена КЛ ($25,67 \pm 5,66 \text{ kg/m}^2$) е по-висок от този на лекуваните единствено с ХТ ($22,16 \pm 3,89 \text{ kg/m}^2$), ($p=0,03$). При облъчените с доза 24 Gy **BMI** ($26,35 \pm 6,09 \text{ kg/m}^2$ vs $24,03 \pm 5,05 \text{ kg/m}^2$, $p=0,177$), **SDS_{BMI}** ($0,69 \pm 1,22$ vs $0,58 \pm 0,94$, $p=0,73$) и **ОТ** ($87,03 \pm 17,68 \text{ cm}$ vs $80,12 \pm 12,24 \text{ cm}$, $p=0,126$) са по-високи в сравнение с лекуваните с по-малка доза КЛ или само с ХТ, без разликата да е сигнификантна.

Оценка на НТ/затлъстяване посредством антропометрични показатели и показателите на телесната композиция

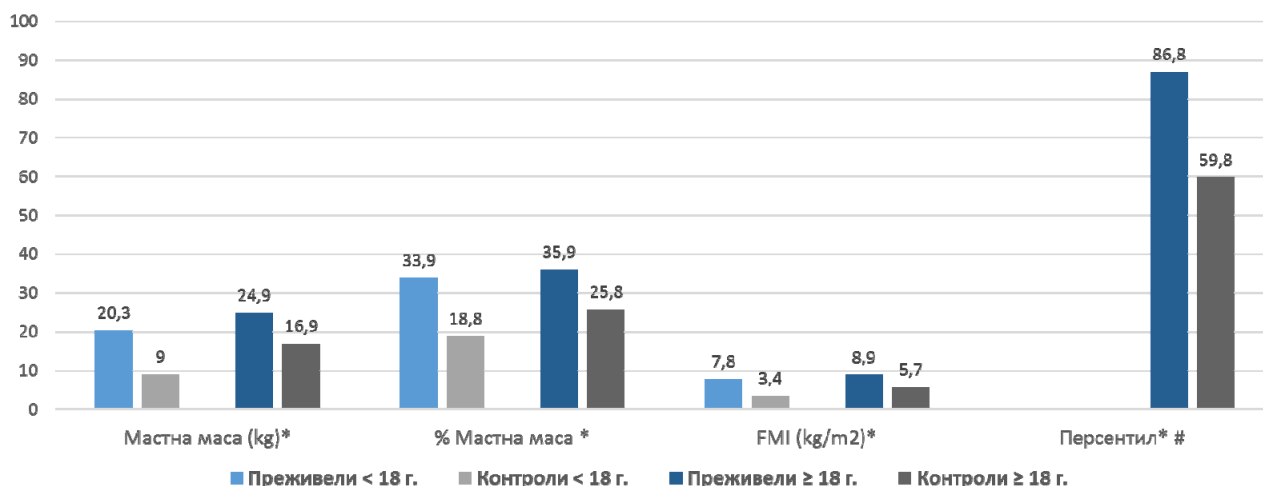
Анализът на нутритивния статус въз основа на FMI (Фиг.2) показва сходен процент изследвани с наднормено количество мастна маса сред преживелите ОЛЛ, но се увеличава пропорцията на индивидите в категориите на *лекото и средно тежкото затлъстяване* (от 14,3% на 22,2% и от 7,2% на 11% за затлъстяване I и II ст., респективно). В групата на контролите процентът на индивидите с излишък на мастна маса не се променя съществено, но се увеличава делът участници в категорията *дефицит* (от 12% на 32%) за сметка на категорията нормална мастна маса, оценена чрез BMI. При около 8% от лекуваните за ХЛ BMI подценява наднорменото съдържание на мастна маса, обективизирано чрез FMI. При други 22% чрез DEXA се установява дефицит на мастна маса при нормален BMI.



Фиг. 2. Разпределение на участниците над 18-годишна възраст според FMI класификация

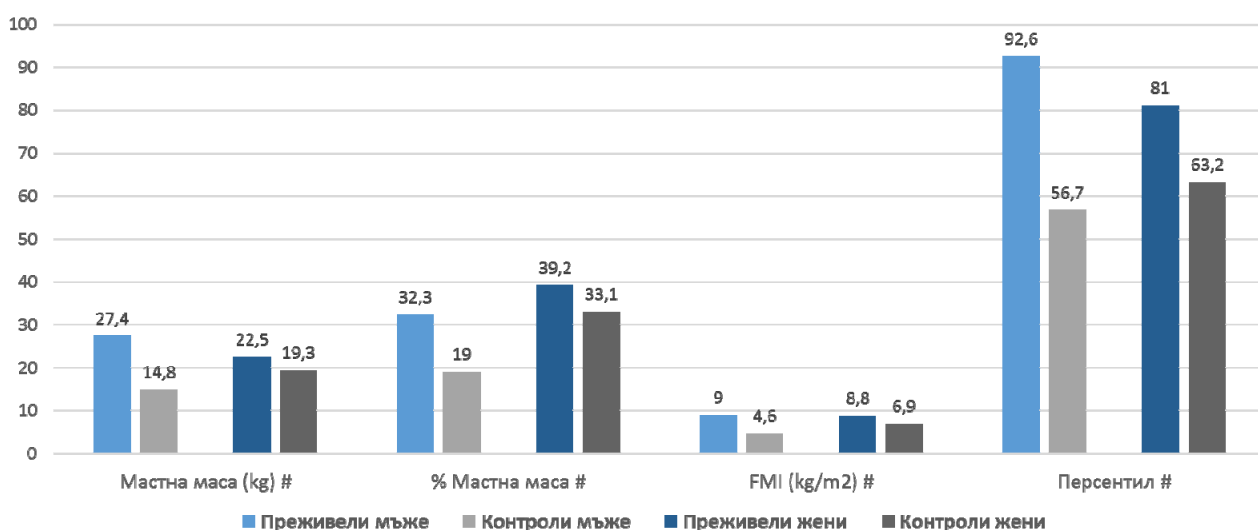
Едновременно отчитане на BMI и % FM установява висок процент индивиди със затлъстяване при нормална телесна маса (Normal Weight Obesity, NWO) сред навършилите пълнолетие участници. С NWO се представят **37,04%** от лекуваните за ОЛЛ пациенти и **22,22%** от преживелите ХЛ в сравнение с **28%** от контролите, като разликата между групите не е сигнификантна. При контролите разпределението на индивидите с $BMI \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ и FM над границите на здравословния дял от теглото ($> 20\%$ за мъжете и $> 30\%$ за жените) е сравнително равномерно между двата пола (33,3% при жените срещу 23,07% при мъжете), докато при пациентите този фенотип доминира сред жените (**52,38%** от пациентите-жени, срещу **12,5%** от пациентите-мъже, $p=0,004$) и е по-чест в сравнение с жените-контроли (**52,38% vs 33,33%**, $p=0,29$). NWO се установява в най-висок процент при лекуваните за ОЛЛ жени - 8/14 (**57,14%**), като половината от тях имат $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ - и по-рядко при лекуваните за ХЛ жени - 3/7 (**42,86%**).

Абсолютното количество мастна маса ($22,99 \pm 9,88 \text{ kg}$ vs $14,72 \pm 9,31 \text{ kg}$, $p < 0,001$), % FM ($35,11 \pm 9,17\%$ vs $23,79 \pm 11,01\%$, $p < 0,001$) и FMI ($8,46 \pm 3,53 \text{ kg/m}^2$ vs $5,07 \pm 3,01 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,001$) са сигнификантно по-високи за цялата група на преживелите ОЛЛ в сравнение с контролите. Разликите остават сигнификантни и във възрастовите групи < 18 год. и ≥ 18 год. (Фиг.3.), както и при мъжете спрямо мъжете-контроли (Фиг.4).



Фиг.3. Сравнение на показателите на масната маса (DEXA) при преживели ОЛЛ и контроли в зависимост от възрастовата група

* Сигнификантна разлика между преживели и контроли ($p < 0,01$) # Само за възраст ≥ 18 год.



Фиг.4. Сравнение на показателите на масната маса (DEXA) при преживели ОЛЛ мъже и жени над 18 год. в сравнение със съответните контроли

Сигнификантна разлика между преживели мъже и контроли мъже ($p < 0,01$)

Увеличението в параметрите на масната маса е най-демонстративно във възрастта < 18 год. Лекуваните за ОЛЛ в тази група имат двойно по-голямо количество масна маса в сравнение с връстниците си ($20,3 \pm 8,29$ kg vs $9,0 \pm 2,96$ kg, $p = 0,003$) и двукратно по-високи % FM ($33,90 \pm 9,69\%$ vs $18,80 \pm 4,23\%$, $p = 0,001$) и FMI ($7,80 \pm 3,44$ kg/m² vs $3,40 \pm 0,78$ kg/m², $p = 0,004$). Показателите на масната маса са сигнификантно повишени и при навършилите пълнолетие. Преживелите ≥ 18 год. имат приблизително 30%

повече мастна маса ($24,90 \pm 10,61$ kg vs $16,90 \pm 10,04$ kg, $p=0,009$) и по-високи % FM ($35,90 \pm 8,89\%$ vs $25,8 \pm 12,26\%$, $p=0,002$), персентил на мастната маса ($86,80 \pm 22,40$ vs $59,80 \pm 35,63$, $p=0,003$) и FMI ($8,9 \pm 3,58$ kg/m² vs $5,7 \pm 3,31$ kg/m², $p=0,002$) в сравнение с контролите.

Съпоставени с мъжете-контроли, преживелите ОЛЛ мъже имат двойно по-голямо количество мастна маса ($27,40 \pm 10,97$ kg vs $14,80 \pm 10,16$ kg, $p=0,006$), % FM ($32,30 \pm 8,36\%$ vs $19,05 \pm 10,51\%$, $p=0,002$) и FMI ($9,0 \pm 3,29$ kg/m² vs $4,60 \pm 3,0$ kg/m², $p=0,009$). Персентилът на FM е $92,60 \pm 25,69$ срещу $56,70 \pm 40,32$, $p=0,014$. При жените с ОЛЛ абсолютното количество мастна маса ($22,50 \pm 10,06$ kg vs $19,30 \pm 9,81$ kg, $p=0,70$), % FM ($39,20 \pm 8,23\%$ vs $33,10 \pm 9,76\%$, $p=0,09$), персентилът на мастната маса ($81,0 \pm 17,80$ vs $63,2 \pm 31,17$, $p=0,10$) и FMI ($8,80 \pm 3,95$ kg/m² vs $6,9 \pm 3,32$ kg/m², $p=0,22$) макар и по-високи, не се отличават съществено от тези, при жените-контроли.

Процентът мастна маса в андройдния и в гиноидния компартимент е сигнификантно по-висок при преживелите ОЛЛ мъже в сравнение с контролите-мъже (съответно $41,29 \pm 10,05\%$ vs $24,87 \pm 14,81\%$, $p<0,001$ и $37,49 \pm 8,19\%$ vs $24,89 \pm 11,09\%$, $p<0,001$), като доминира андройден тип на натрупване на мастната маса (A/G ratio $1,09 \pm 0,15$ vs $0,94 \pm 0,21$, $p=0,05$). Същите промени се установяват и при преживелите ОЛЛ < 18 год.: Andr % Fat $39,17 \pm 10,72$ vs $19,47 \pm 4,54$, $p<0,0001$; Gyn % Fat $40,86 \pm 9,00$ vs $29,01 \pm 7,1$, $p=0,001$; A/G ratio $0,96 \pm 0,13$ vs $0,69 \pm 0,17$, $p<0,0001$. При по-висок % FM в андройдния и в гиноидния компартимент, разпределението на мастната маса при преживелите ОЛЛ жени остава пропорционално.

При преживелите ОЛЛ % FM корелира правопрпорционално и сигнификантно с ОТ и ВМІ при всички участници (Табл.11.) и поотделно при жените и при мъжете. Корелацията му с ОТ не е значима само при преживелите < 18 год. Обиколката на талията корелира положително и сигнификантно с A/G ratio и ВМІ за цялата група, както и в групите < 18 год., при мъжете и при жените.

Пациентите с ОЛЛ, облъчени с 24 Gy имат значително по-високи % FM ($40,2 \pm 7,26\%$ vs $32,88 \pm 9,12\%$, $p=0,01$), абсолютно количество мастна маса ($27,5 \pm 9,98$ kg vs $21,02 \pm 9,31$ kg, $p=0,039$) и FMI ($10,0 \pm 3,52$ kg/m² vs $7,78 \pm 3,36$ kg/m², $p=0,048$) в сравнение с лекуваните само с ХТ или с КЛ в пониска доза. При тях процентното разпределение на FM в гиноидния ($46,42 \pm 7,35\%$ vs $40,1 \pm 8,77\%$, $p=0,022$) и в андройдния ($44,72 \pm 7,73\%$ vs $37,19 \pm 11,16\%$, $p=0,027$) компартименти е по-високо, но при сходно A/G ratio.

Табл.11. Корелационни зависимости между ОТ, BMI, %FM и A/G съотношение при преживелите ОЛЛ

		ОТ	BMI	%FM	A/G ratio
ОТ	Корелация Sig. (2-tailed)	1	0,932** 0,000	0,306* 0,039	0,743** 0,000
BMI	Корелация Sig. (2-tailed)	0,932** 0,000	1	0,485** 0,001	0,614** 0,000
%FM	Корелация Sig. (2-tailed)	0,306* 0,039	0,485** 0,001	1	0,239 0,110
A/G ratio	Корелация Sig. (2-tailed)	0,743** 0,000	0,614** 0,000	0,239 0,110	1

** - ниво на сигнификантност <0,01 * - ниво на сигнификантност <0,05

При линейна регресия за преживелите ОЛЛ със **зависима променлива % FM**, модел ($R^2=48\%$), включващ пол, възраст при диагнозата и възраст при изследването, понесени терапевтични въздействия (кумулативна доза ГК и А, КЛ, терапевтичен протокол), показатели на ФА и храненето, както и фамилна обремененост със затлъстяване, установява влияние като независими предиктори на **КЛ в доза 24 Gy, екранно време и практикуване на спорт**, както и **общ калориен прием (Табл.12.)**.

Табл.12. Резултати от линейен регресионен анализ (backward regression) със зависима променлива % FM за преживелите ОЛЛ

модел	Коефициенти		Стандартизирани коефициенти	t	Sig.
	B	SE	Beta		
(Constant)	49,382	6,206		7,958	0,000
практикуване на спорт	-13,787	3,224	-0,544	-4,276	0,000
екранно време	0,024	0,01	0,269	2,175	0,036
КЛ 24 Gy	9,502	2,741	0,466	3,467	0,001
възраст при изследването	-0,034	0,018	-0,258	-1,866	0,070
общ калориен прием	0	0,001	0,416	3,187	0,003

Съпоставени със здрави контроли, преживелите ХЛ имат по-голямо количество мастна маса ($22,39 \pm 13,32$ kg vs $14,72 \pm 9,31$ kg, $p=0,03$) и FMI ($7,61 \pm 4,21$ kg/m² vs $5,07 \pm 3,01$ kg/m², $p=0,033$) и несигнификантно по-високи % FM и персентил на мастната маса. Показателите на мастната маса при лекуваните за ХЛ са по-високи в сравнение с контролите и по-ниски,

съотнесени към преживелите ОЛЛ, без разликите да са значими.

Корелационните зависимости между % FM и някои показатели на кардиометаболитния риск при преживелите са представени на **Табл.13.** и **Табл.14.**

Табл.13. Корелационни зависимости между % FM и показатели на кардиометаболитния риск при преживелите ОЛЛ (n=46)

		% Fat	CAH	ДАН	Холест.	HDL-C	LDL-C	TГ	Insulin	C-RP
% Fat	Correlation	1	0,075	0,119	0,012	-0,194	0,077	-0,010	0,256	0,338*
	Sig. (2-tailed)		0,622	0,429	0,938	0,197	0,612	0,947	0,086	0,023
CAH	Correlation	0,075	1	0,841**	0,379**	-0,152	0,339*	0,439**	0,203	-0,009
	Sig. (2-tailed)	0,622		0,000	0,009	0,306	0,020	0,002	0,170	0,951
ДАН	Correlation	0,119	0,841**	1	0,420**	-0,039	0,387**	0,406**	0,111	-0,090
	Sig. (2-tailed)	0,429	0,000		0,003	,794	0,007	0,005	0,460	0,550
Холест.	Correlation	0,012	0,379**	0,420**	1	0,126	0,924**	0,771**	0,076	-0,067
	Sig. (2-tailed)	0,938	0,009	0,003		0,399	0,000	0,000	0,614	0,659
HDL-C	Correlation	-0,194	-0,152	-0,039	0,126	1	-0,039	-0,156	-0,389**	-0,188
	Sig. (2-tailed)	0,197	0,306	0,794	0,399		0,797	0,295	0,007	0,211
LDL-C	Correlation	0,077	0,339*	0,387**	0,924**	-0,039	1	0,555**	0,078	-0,023
	Sig. (2-tailed)	0,612	0,020	0,007	0,000	0,797		0,000	0,604	0,879
TГ	Correlation	-0,010	0,439**	0,406**	0,771**	-0,156	0,555**	1	0,189	-0,027
	Sig. (2-tailed)	0,947	0,002	0,005	0,000	0,295	0,000		0,203	0,860
Insulin	Correlation	0,256	0,203	0,111	0,076	-0,389**	0,078	0,189	1	0,058
	Sig. (2-tailed)	0,086	0,170	0,460	0,614	0,007	0,604	0,203		0,700
CRP	Correlation	0,338*	-0,009	-0,090	-0,067	-0,188	-0,023	-0,027	0,058	1
	Sig. (2-tailed)	0,023	0,951	0,550	0,659	0,211	0,879	0,860	0,700	

* Ниво на сигнификантност < 0,05 ** Ниво на сигнификантност < 0,01

Табл.14. Корелационни зависимости между % FM и показатели на кардиометаболитния риск при преживелите ХЛ (n=19)

		% FM	CAH	ДАН	Холест	HDL-C	LDL-C	ТГ	Insulin	C-RP
% FM	Correlation	1	0,136	-0,073	0,103	-0,416	0,216	0,047	0,344	0,536*
	Sig.(2-tailed)		0,578	0,766	0,674	0,076	0,374	0,848	0,149	0,018
CAH	Correlation	0,136	1	0,391	0,561*	-0,040	0,550*	0,429	0,315	0,351
	Sig. (2-tailed)	0,578		0,088	0,010	0,865	0,012	0,059	0,176	0,130
ДАН	Correlation	-0,073	0,391	1	0,424	-0,296	0,461*	0,416	0,189	0,034
	Sig. (2-tailed)	0,766	0,088		0,062	0,205	0,041	0,068	0,425	0,888
Холест.	Correlation	0,103	0,561*	0,424	1	-0,077	0,970**	0,810**	0,417	0,101
	Sig. (2-tailed)	0,674	0,010	0,062		0,748	0,000	0,000	0,067	0,671
HDL-C	Correlation	-0,416	-0,040	-0,296	-0,077	1	-0,267	-0,301	-0,393	-0,140
	Sig. (2-tailed)	0,076	0,865	0,205	0,748		0,254	0,198	0,086	0,557
LDL-C	Correlation	0,216	0,550*	0,461*	0,970**	-0,267	1	0,752**	0,438	0,143
	Sig. (2-tailed)	0,374	0,012	0,041	0,000	0,254		0,000	0,053	0,547
ТГ	Correlation	0,047	0,429	0,416	0,810**	-0,301	0,752**	1	0,555*	0,041
	Sig. (2-tailed)	0,848	0,059	0,068	0,000	0,198	0,000		0,011	0,864
Insulin	Correlation	0,344	0,315	0,189	0,417	-0,393	0,438	0,555*	1	0,278
	Sig. (2-tailed)	0,149	0,176	0,425	0,067	0,086	0,053	0,011		0,236
CRP	Correlation	0,536*	0,351	0,034	0,101	-0,140	0,143	0,041	0,278	1
	Sig. (2-tailed)	0,018	0,130	0,888	0,671	0,557	0,547	0,864	0,236	

* Ниво на сигнификантност < 0,05

** Ниво на сигнификантност < 0,01

Саркопенично затлъстяване

Показателите, характеризиращи немастната и мускулната маса (FFM, LM, ALM и SMM) не се различават за цялата група на лекуваните за ОЛЛ в сравнение с контролите нито като абсолютни стойности, нито изразени като индекси. Разликата остава несигнификантна и във възрастовите групи под и над 18 год. При лекуваните жени абсолютното количество на мускулна маса (LM, 32,299±4,929 kg vs 36,415±3,831 kg, p=0,028) и немастна маса (FFM,

34,425±5,328 kg vs 38,934±4,197 kg, $p=0,026$), но не и индексите им (LMI и FFMi) са сигнификантно по-ниски в сравнение с контролите-жени.

Анализът при 24-мата лекувани за ОЛЛ индивиди, навършили 20 год. (12 мъже и 12 жени), чиито показатели за FMI и ALMI са преизчислени и съотнесени като Z-score спрямо референтните по NHANES, показва сигнификантно по-висок от този на съответните контроли FMI Z-score за цялата група ($0,11\pm0,94$ vs $-0,70\pm0,75$, $p=0,002$), и при мъжете ($0,59\pm0,85$ vs $-0,71\pm0,78$, $p=0,001$), но не и при жените ($-0,37\pm0,78$ vs $-0,69\pm0,74$, $p=0,31$). ALMI Z-score на преживелите не се различава от този на контролите, включително и при отделен анализ за мъже и за жени. Z-score на ALMI, съобразен с индивидуалния адипозитет (ALMI_{FMI} Z-score) е сигнификантно по-нисък в сравнение с контролите при всички преживели ($-0,24\pm0,79$ vs $0,52\pm1,03$, $p=0,006$) и при мъжете ($-0,07\pm0,69$ vs $0,88\pm1,21$, $p=0,025$), но не и при жените ($-0,41\pm0,89$ vs $0,13\pm0,65$, $p=0,10$).

При пациентите с ХЛ абсолютните стойности и индексите на LM, FFM, ALM и SMM са сходни с тези на контролите, без разлика при съпоставяне по възраст и пол. При 9 мъже и 7 жени ≥ 20 год., лекувани за ХЛ, FMI Z-score, ALMI Z-score и ALMI_{FMI} Z-score не показват значима разлика със съответните контроли нито за цялата група, нито в зависимост от пола.

Преживелите ОЛЛ мъже имат несигнификантно по-нисък ALMI_{FMI} Z-score в сравнение с жените с ОЛЛ ($-0,07\pm0,69$ vs $-0,41\pm0,89$, $p=0,31$) и с мъжете, лекувани за ХЛ ($-0,07\pm0,69$ vs $0,08\pm1,47$, $p=0,75$). ALMI_{FMI} Z-score на пациентите с ОЛЛ и с ХЛ са сходни ($-0,24\pm0,79$ vs $0,20\pm1,25$, $p=0,18$).

С ниска за възрастта мускулна маса, съотнесена към индивидуалната мастна маса (ALMI_{FMI} Z-score $< -1,0$ и $> -2,0$ SD) се представят **12,5%** от 24-те пациенти с ОЛЛ, навършили 20 год.: **16,66%** от преживелите жени и **8,33%** от преживелите мъже. Саркопения, дефинирана на базата на ALMI_{FMI} Z-score $< -2,0$ SD се установява при 1 от 24-те (**4,16%**) лекувани за ОЛЛ и при 1/16-те (**6,25%**) пациенти с ХЛ над 20-годишна възраст. ALMI_{FMI} Z-score $< -1,0$ и $> -2,0$ SD е обективизиран при 1 индивид (**4%**) от контролната група.

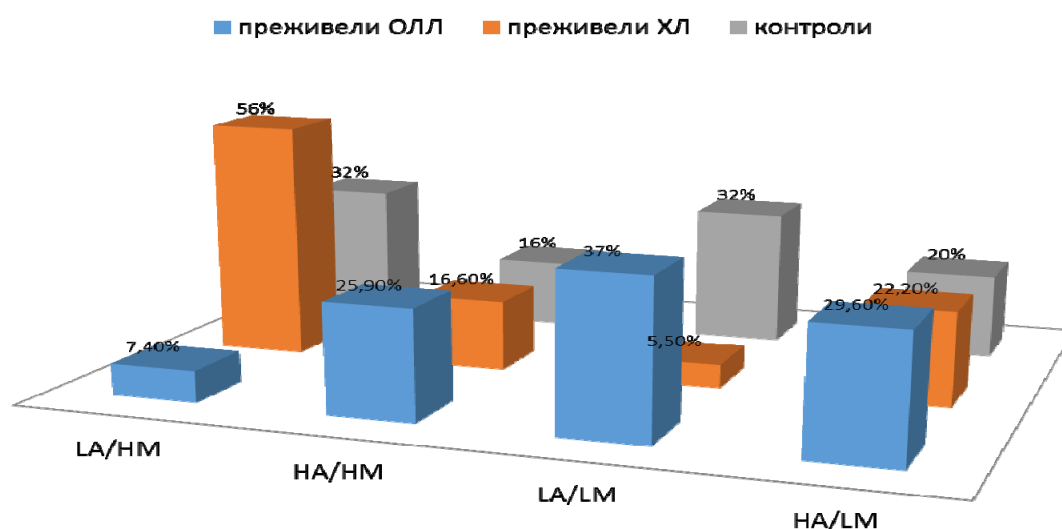
За разлика от преживелите ОЛЛ ≥ 18 год., при които е налице правопрпорционална, макар и несигнификантна корелация между % FM и FFM, FFMi, ALM, ALMI и LMI, при лекуваните за ОЛЛ < 18 год. се установява обратна зависимост между % FM с показателите на немастната и мускулната маса и техните индекси (**Табл.15.**)

Табл.15. Корелационни зависимости между % FM и показателите на немасна и мускулна маса при преживелите ОЛЛ под 18-годишна възраст

		% FM	FFM	FFMI	ALM	ALMI	LMI
% FM	Корелация Sig. (2-tailed)	1	-0,564 0,012	-0,427 0,069	-0,493 0,032	-0,296 0,218	-0,460 0,048

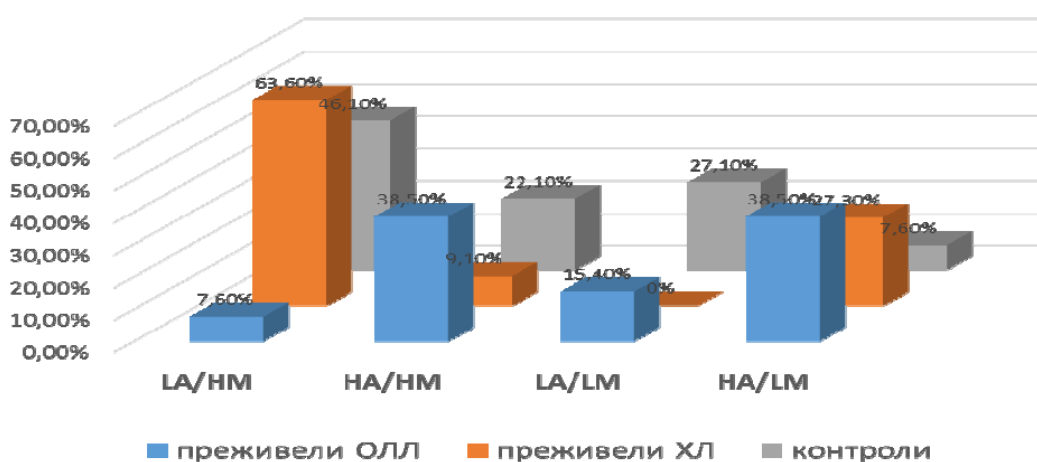
Фенотип на телесната композиция

Най-често срещаните фенотипове на телесната композиция сред преживелите ОЛЛ включват ниска мускулна маса в комбинация с висок (НА-ЛМ, 29,60%) или с нисък адипозитет (ЛА-ЛМ, 37,0%). Най-рядък фенотип в тази група е съчетанието от висока мускулна маса и ниска мастна маса (ЛА-НМ) – 7,40%. Обратно, най-често сред контролите се срещат индивиди с нисък адипозитет в комбинация с висока (ЛА-НМ, 32,0%) или ниска мускулна маса (ЛА-ЛМ, 32,0%). Най-чест фенотип при преживелите ХЛ е ЛА-НМ (нисък адипозитет и висока мускулна маса) – 55,68%. Фенотип НА-ЛМ (висок адипозитет и ниска мускулна маса) се установява в **29,60%** при преживелите ОЛЛ, в **22,20%** при тези с ХЛ и в **20%** при контролите, като разликата между групите не е сигнификантна. Фенотип (ЛА-НМ) е сигнификантно по-рядък сред преживелите ОЛЛ, сравнени с контролната група (7,40% vs 32,0%, $p=0,02$) и с лекуваните за ХЛ (7,40% vs 55,68%, $p=0,0003$) (**Фиг.5.**).

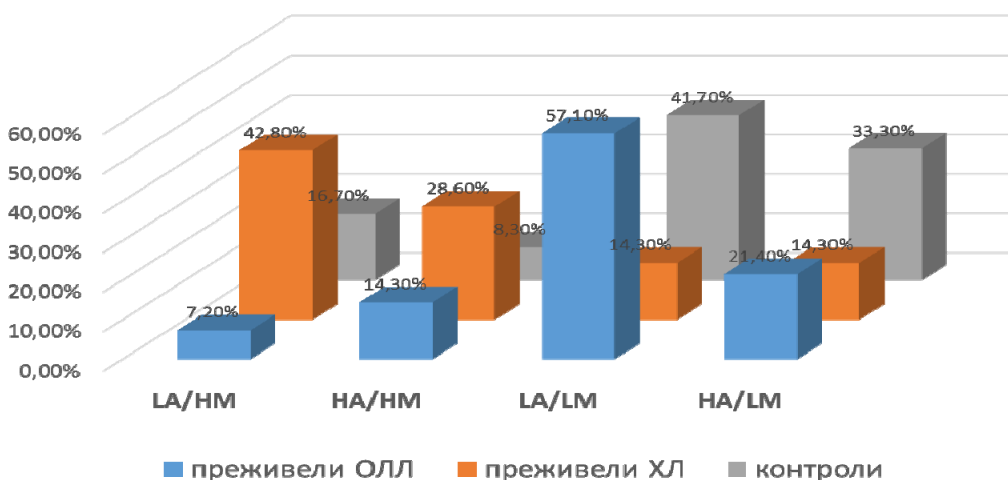


Фиг.5. Разпределение на участниците според фенотипа на телесната композиция

Анализът в групите на преживелите ОЛЛ и контролите, установява различно разпределение по фенотип на телесна композиция при мъжете и при жените (**Фиг.6.** и **Фиг.7.**). Сред преживелите мъже доминират фенотиповете с висок адипозитет: съчетан с ниска мускулна маса – HA-LM, **38,50%**, и с висока мускулна маса – HA-NM, в **38,50%**. При жените най-често срещаният фенотип е LA-LM (в близо **60%** от изследваните), следван от HA-LM (в **21,40%**). От 8-те пациенти с фенотип HA-LM 3 (37,5%) са жени, а 5 (62,5%) са мъже. Сред контролите при мъжете доминира фенотип LA-NM (46,10%), а при жените разпределението между фенотипове с ниска мускулна маса и нисък или висок адипозитет е по-равномерно (съответно 41,70% и 33,30%). Най-голяма част от преживелите ХЛ мъже и жени се представят с фенотип LA-NM – съответно 63,60% и 42,80%.



Фиг.6. Разпределение на участниците мъже по фенотип на телесна композиция



Фиг.7. Разпределение на участниците жени по фенотип на телесна композиция

Фенотип LA-НМ е сигнификантно по-рядък при мъжете с ОЛЛ в сравнение с контролите (7,60% vs 46,10%, $p=0,027$) и с мъжете, преживели ХЛ (7,60% vs 63,60%, $p=0,007$), а HA-LM - значително по-чест, като достига маргинална сигнификантност с групата на контролите (38,50% vs 7,60%, $p=0,06$). При жените с ОЛЛ разпределението според фенотиповете на телесната композиция не показва значими различия с контролната група. Все пак, процентът на преживели с фенотип 1 (LA-НМ) е два пъти по-нисък отколкото при контролите (7,20% vs 16,70%, $p=0,45$) и по-нисък в сравнение с жените, лекувани за ХЛ (7,20% vs 42,80%, $p=0,21$).

Разпределението на участниците по класове в рамките на всеки фенотип е сходно между преживелите и контролите. Изключение прави фенотип LA-НМ, където при сравнение с контролната група, честотата на индивидите с екстремн фенотип (клас III) е сигнификантно по-ниска за всички пациенти с ОЛЛ (0% vs 26,3%, $p=0,016$) и особено за преживелите ОЛЛ мъже (0% vs 50%, $p=0,013$). Петима от 8-те (62,5%) контроли (83,3% от мъжете в тази група), и нито един пациент с ОЛЛ (общо само двама с този фенотип), попадат в клас III на индивиди със силно развита мускулатура и много нисък FMI. Никой от участниците не се представя с комбинация от екстремно висок FMI и подчертано нисък ALMI, покриваща критериите за клас III на HA-LM фенотип.

Лекуваните за ОЛЛ с телесен фенотип 4 (HA-LM) имат по-високи нива на LDL-C, аполипопротеин В и CRP както в сравнение с контролите, така и с останалите преживели ОЛЛ, представящи се с фенотипове 1, 2 и 3. При сравнение със здравите мъже от контролната група, лекуваните за ОЛЛ мъже с фенотип 4 имат неблагоприятен липиден профил.

На **Табл.16.** е представено сравнение на антропометрични характеристики и кардиометаболитни показатели при пациентите с ОЛЛ с фенотип 4 на телесната композиция в сравнение с тези, с фенотипове 1, 2 и 3.

Табл.16. Антропометрични характеристики и кардиометаболитни маркери при преживелите ОЛЛ индивиди с телесен фенотип 4 в сравнение с фенотипове 1, 2 и 3

Показател		n	Средна ст.	SD	Min	Max	p
Възраст (мес.)	Фенотип 4	8	294,12	34,02	241	337	0,8
	Фенотип 1-3	19	298,55	56,78	221	395	
SDS _{BMI}	Фенотип 4	8	0,28	0,92	-0,48	2,42	0,88
	Фенотип 1-3	19	0,34	1,2	-1,16	2,58	
SDS _{OT}	Фенотип 4	8	0,26	0,59	-0,5	1,37	0,94
	Фенотип 1-3	19	0,23	1,21	-1,41	2,54	

общ холестерол (mmol/l)	Фенотип 4	8	4,54	0,73	3,34	5,39	0,24
	Фенотип 1-3	19	4,02	1,47	2,61	9,08	
HDL-C (mmol/l)	Фенотип 4	8	1,1	0,24	,075	1,46	0,5
	Фенотип 1-3	19	1,17	0,28	0,75	1,76	
LDL-C (mmol/l)	Фенотип 4	8	2,92	0,57	1,83	3,57	0,03
	Фенотип 1-3	19	2,25	0,93	1,16	5,17	
триглицериди (mmol/l)	Фенотип 4	8	1,13	0,39	0,53	1,5	0,52
	Фенотип 1-3	19	1,41	1,77	0,4	7,9	
аполипопротеин В (mg/dl)	Фенотип 4	8	101,68	17,14	66,6	121,9	0,04
	Фенотип 1-3	19	82,4	29,22	34,1	165,8	
CRP (mg/l)	Фенотип 4	8	3	3,21	0,13	8,66	0,28
	Фенотип 1-3	19	1,62	1,8	0,08	7,84	
HbA1c (%)	Фенотип 4	8	5,49	0,78	4,8	6,8	0,77
	Фенотип 1-3	19	5,61	1,34	4,5	10,4	
САН (mm Hg)	Фенотип 4	8	111,93	7,47	103,3	120,3	0,63
	Фенотип 1-3	19	113,84	12,62	90,6	140	
ДАН (mm Hg)	Фенотип 4	8	72,05	10,87	54,3	86,6	0,94
	Фенотип 1-3	19	71,72	11,55	57	100	

Серумните нива на липидните маркери, CRP и параметрите на глюкозната хомеостаза на преживелите ОЛЛ и ХЛ и на контролите са представени на **Табл.17**.

Табл.17. Лабораторни показатели при преживелите ОЛЛ и ХЛ в сравнение със здрави контроли (липиден панел, параметри на глюкозната хомеостаза, CRP)

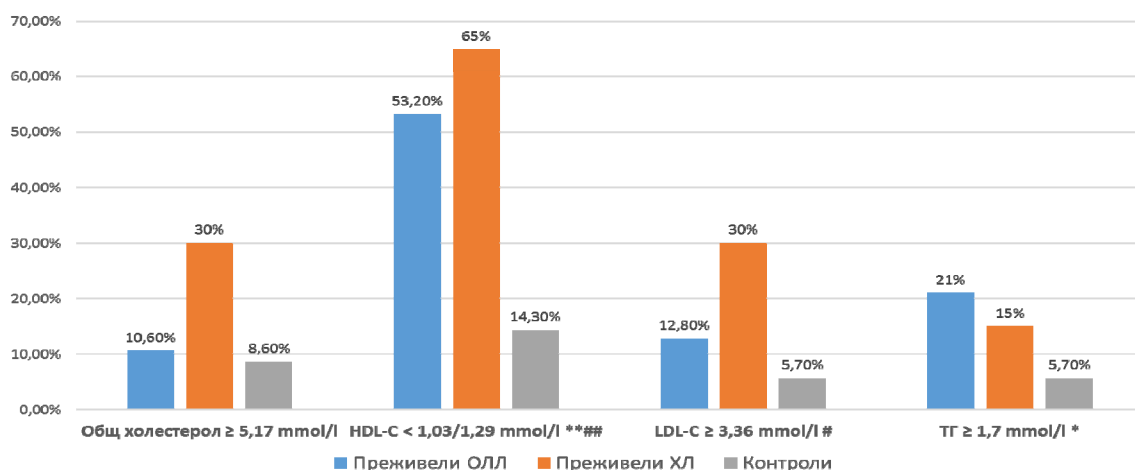
	Контроли (n=35)	Преживели ОЛЛ (n=47)	р	Преживели ХЛ (n=20)	р
Холестерол(mmol/l)	4,20 (0,79)	4,14 (1,08)	0,79	4,51 (1,29)	0,34
HDL-C (mmol/l)	1,42 (0,31)	1,09 (0,26)	<0,0001	1,09 (0,29)	<0,0001
LDL-C (mmol/l)	2,34 (0,72)	2,48 (0,77)	0,409	2,88 (1,11)	0,059
ТГ (mmol/l)	0,89 (0,59)	1,30 (1,21)	0,068	1,18 (0,66)	0,103
Аполипопрот. В (mg/dl)	82,84 (19,56)	89,54 (23,89)	0,179	105,69 (32,66)	0,008
КГ (mmol/l)	4,82 (0,42)	4,99 (1,78)	0,569	4,86 (0,31)	0,677
HbA1c (%)	5,59 (0,63)	5,48 (0,99)	0,574	5,74 (0,79)	0,430
Инсулин (μIU/ml)	9,74 (6,94)	11,62 (8,85)	0,302	10,47 (5,62)	0,690
HOMA-IR	2,14 (1,53)	2,54 (2,38)	0,385	2,26 (1,24)	0,752
CRP (mg/l)	1,66 (1,18)	1,98 (2,41)	0,423	2,67 (2,23)	0,073

Показателите са представени като средна стойност и SD

Дислипидемия

С изключение на нисък HDL-C, лекуваните за МХ имат сходни с тези при контролната група серумни нива на липиди. Средните стойности на HDL-C са сигнификантно по-ниски при преживелите в сравнение с връстниците им както в детската възраст, така и ≥ 18 год. Значимо по-нисък HDL-C в сравнение съответните контроли имат и преживелите в групите на ОЛЛ и на ХЛ, както и мъжете и жените, лекувани за МХ.

Относителният дял на участниците с отклонения в липидния панел е представен на **Фиг.8**.



Фиг.8. Честота на отклоненията в показателите на липидния панел при участниците

* Сигнификантна разлика в серумното ниво между преживелите ОЛЛ и контролите ($p < 0,05$)

Сигнификантна разлика между преживелите ХЛ и контролите ($p < 0,05$)

** Сигнификантна разлика между преживелите ОЛЛ и контролите ($p < 0,005$)

Сигнификантна разлика между преживелите ХЛ и контролите ($p < 0,001$)

При преживелите деца и юноши с ОЛЛ се установява дислипидемичен профил, включващ сигнификантно по-високи нива на ТГ и аполипопротеин В и по-ниски нива на HDL-C. Средната стойност на LDL-C при тях е значително по-висока от тази на връстниците им, като разликата е с гранична сигнификантност ($2,52 \pm 0,63$ mmol/l vs $2,09 \pm 0,32$ mmol/l, $p = 0,056$).

При лекуваните за ХЛ участници и при всички лекувани за МХ мъже, при сравнение със съответните контроли се наблюдава съчетание от значимо понижени серумни нива на HDL-C (съответно $1,09 \pm 0,29$ mmol/l vs $1,42 \pm 0,31$ mmol/l, $p < 0,0001$ и $1,06 \pm 0,27$ mmol/l vs $1,24 \pm 0,26$ mmol/l, $p = 0,049$) и повишен аполипопротеин В ($105,69 \pm 32,66$ vs $82,84 \pm 19,56$, $p = 0,0008$ и $106,78 \pm 32,2$ vs $84,29 \pm 23,21$, $p = 0,032$, респективно).

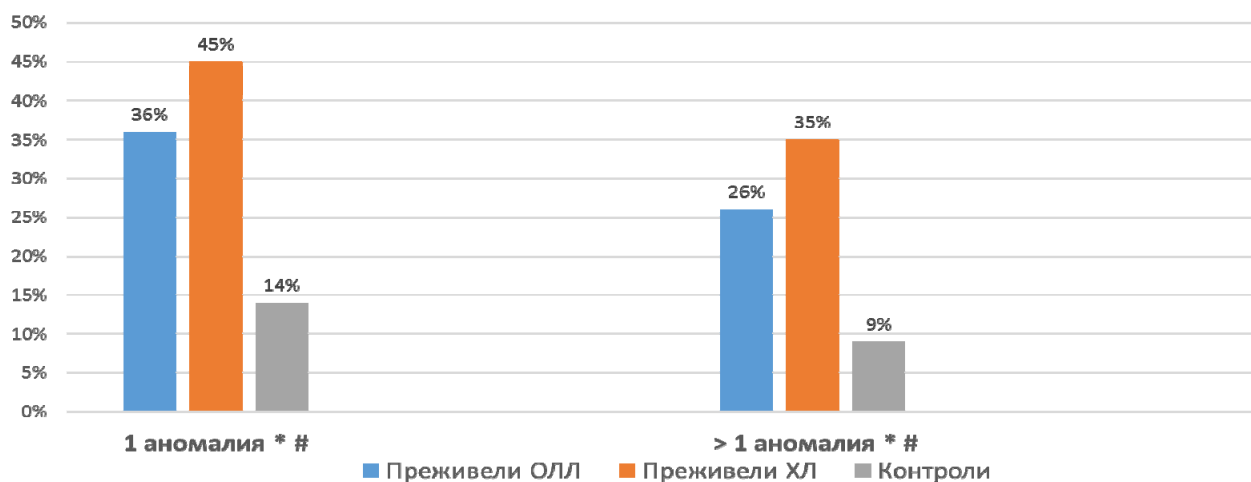
Отклоненията в липидния профил при лекуваните жени се изразяват в значимо по-високи нива на общ холестерол и по-нисък HDL-C в сравнение с контролите-жени. Разликата в нивата на LDL-C при сравнение с контролите

($2,57 \pm 0,72$ mmol/l vs $2,14 \pm 0,51$ mmol/l, $p=0,055$) е гранично сигнификантна.

Нива на HDL-C под границата 1,03/1,29 mmol/l имат **65%** от преживелите ХЛ и **53,20%** от тези с ОЛЛ, като и за двете групи разликата спрямо участниците-контроли (14,30%) е сигнификантна ($p<0,001$ и $p<0,001$). Относителният дял на индивидите с общ холестерол $\geq 5,17$ mmol/l и LDL-C $\geq 3,36$ mmol/l, стратифицираща метаболитния риск е най-висок сред лекуваните за ХЛ – 30% (**Фиг.8.**).

Съотношение ТГ/HDL-C $\geq 3,8$ (косвен индикатор за атерогенна дислипидемия) имат 11/47 (**23,4%**) от преживелите ОЛЛ (5/19 (26,3%) < 18-год. и 6/28 (21,4%) ≥ 18 год.) и 3/20 (**15%**) от лекуваните за ХЛ срещу 2/35 (**5,7%**) от контролите ($p=0,03$ и $p=0,24$, респективно).

Дислипидемия е налице при **80%** от лекуваните за ХЛ и при **61,7%** от преживелите ОЛЛ ($p=0,149$), като честотата е сигнификантно по-висока от тази в контролната група (**22,9%**) както за преживелите ХЛ ($p<0,0001$), така и за тези с ОЛЛ ($p<0,0001$). При сравнение със съответните контроли, дислипидемия се установява значимо по-често при мъжете и при жените с ОЛЛ (64% vs 21%, $p=0,003$ и 59% vs 25%, $p=0,035$), както и при тези с ХЛ (75% vs 21%, $p=0,04$ и 87,5% vs 25%, $p=0,01$). С един абнормен показател на липидния панел се представят 45% от лекуваните за ХЛ, 36% от преживелите ОЛЛ ($p=0,615$) и 14% от контролите - сигнификантно по-рядко в сравнение с двете групи на пациентите (съответно $p=0,024$ и $p=0,012$). Повече от едно нарушение на параметрите на липидния профил се наблюдава при **35%** от пациентите в дълготрайна ремисия на ХЛ и при **26%** от тези с ОЛЛ ($p=0,439$), като честотата е значимо по-висока в сравнение с контролната група (**9%**) както за преживелите ХЛ ($p=0,036$), така и за тези с ОЛЛ ($p=0,038$) (**Фиг.9.**).

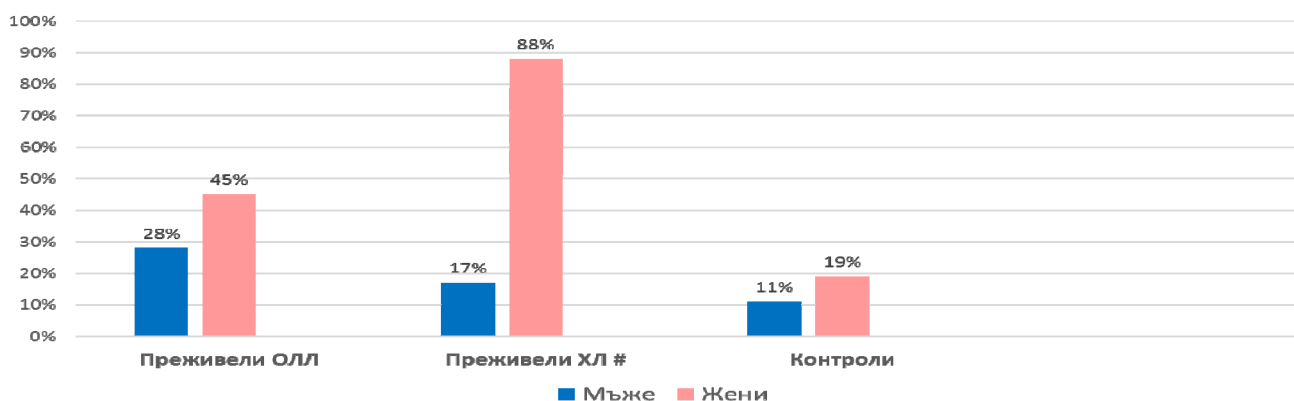


Фиг.9. Честота на аномалиите в липидния профил в зависимост от диагнозата

* Сигнификантна разлика между преживелите ОЛЛ и контроли ($p<0,05$)

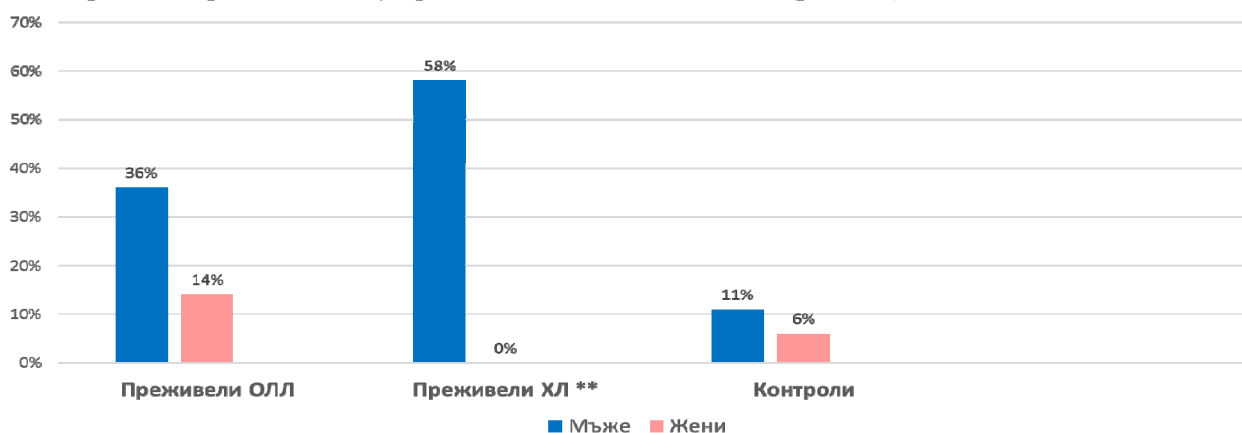
Сигнификантна разлика между преживелите ХЛ и контроли ($p<0,05$)

Разпределението по пол при участниците с един абнормен показател на липидната обмяна показва превес на момичета/жени и в трите групи, като разликата е сигнификантна само при лекуваните за ХЛ ($p=0,001$) (**Фиг.10.**) Сред индивидите с множествени отклонения, при преживелите ХЛ и ОЛЛ доминира мъжкият пол (съотв. 58,0% vs 0%, $p=0,005$ и 36% vs 14,0%, $p=0,07$), докато разпределението по пол при контролите е сходно ($p=0,66$) (**Фиг.11.**).



Фиг.10. Разпределение на участниците с 1 аномалия в липидния панел в зависимост от пола

Сигнификантна разлика между преживелите ХЛ мъже и жени ($p<0,005$)



Фиг.11. Дял на момчета/мъже и момичета/жени с >1 аномалия в липидния панел при пациентите и контролите

Сигнификантна разлика между мъже и жени ($p=0,005$)

Макар и по-високи, нивата на липидите при лекуваните с ЛТ (КЛ или друга – цервикална, медиастинална, абдоминална) пациенти не се различават значимо от тези, на лекуваните без облъчване. Честотата на дислипидемия (1 или повече абнормности) в тези случаи е също съпоставима.

Глюкоза, Гликиран хемоглобин, Инсулин и HOMA-IR

Средните серумни нива на КГ не се различават между преживелите и

контролите, както и при анализ в зависимост от възрастта и пола. Кръвна глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l се наблюдава при двама преживели ОЛЛ, двама с ХЛ и при един участник от контролната група.

Нивото на HbA1c е сигнификантно по-високо при преживелите ХЛ ≥ 18 -годишна възраст, сравнени с контролите, навършили пълнолетие ($5,77 \pm 0,81\%$ vs $5,33 \pm 0,35\%$, $p=0,036$). Не се установява разлика в стойностите на HOMA-IR при съпоставяне на отделните групи.

Лечение за диабет провеждат 1 пациент, лекуван за ОЛЛ и 1 пациент с ХЛ, на възраст съответно 28 год. и 34 год., като и в двата случая заболяването е усложнение в хода на терапията.

C-реактивен протеин

Нивата на CRP не се различават при преживелите в сравнение с контролите нито в зависимост от диагнозата, нито като функция от пола и възрастта. Все пак, с $CRP \geq 3$ mg/l се представят 8/47 (**17,0%**) от преживелите ОЛЛ и 6/20 (**30%**) от тези с ХЛ, срещу 2/35 (**5,7%**) от участниците в контролната група ($p=0,10$ и $p=0,04$, респективно). При анализ на корелационните зависимости между CRP и показатели на телесната композиция, ОТ и BMI при преживелите ОЛЛ се установява правопрпорционална сигнификантна връзка с % FM ($r=0,338$, $p=0,023$). При лекуваните за ХЛ е налице сигнификантна положителна връзка на CRP с ОТ ($r=0,452$, $p=0,046$) и с % FM ($r=0,536$, $p=0,018$) и несигнификантна отрицателна връзка с показателите на мускулната маса.

Артериално налягане

Стойностите на САН, ДАН и средното АН на лекуваните за МХ и на контролната група са сходни. Налице е тенденция към повишени САН и ДАН при преживелите ОЛЛ ≥ 18 год. и при лекуваните за ОЛЛ мъже, но разликата със съответните контроли не е значима.

Артериално налягане в граници, дефиниращи кардиоваскуларен риск ($\geq 130/85$ или > 90 -ти персентил за съответната възраст и пол) се установяват при 1/35 (**2,9%**) от здравите контроли и по-често при лекуваните за ОЛЛ (4/47 (**8,5%**), $p=0,39$ и за ХЛ (5/20 (**25%**), $p=0,005$).

Тютюнопушене

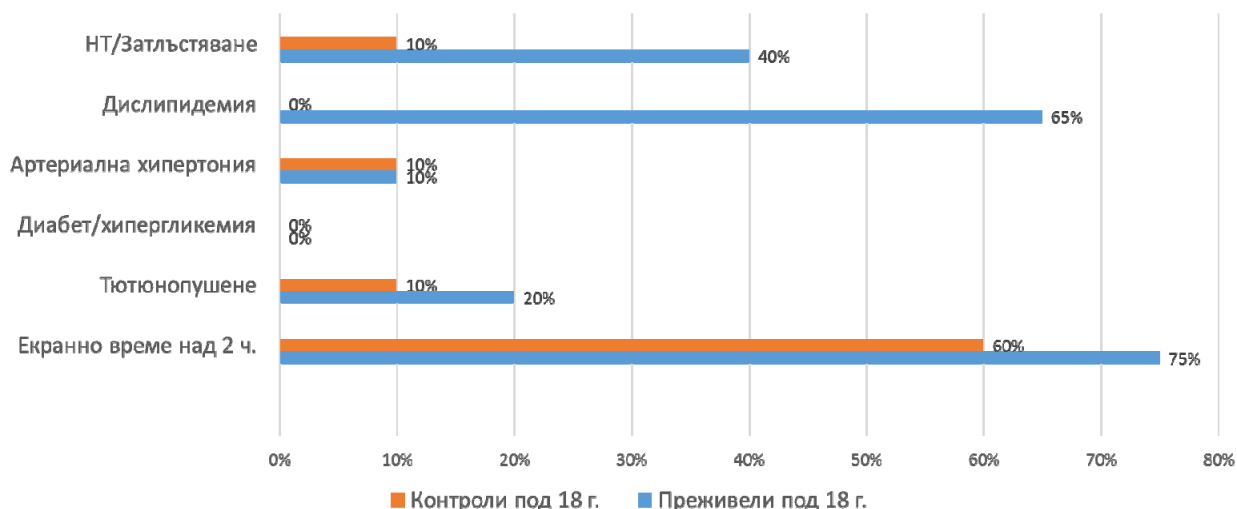
Настоящи пушачи са 15/47 (**31,9%**) от лекуваните за ОЛЛ, 12/20 (**60%**) от тези с ХЛ и 13/35 (**37,14%**) от контролите. По двама от преживелите ОЛЛ и ХЛ и един от контролите са ексцесивни пушачи. Делът на пушачите е сходен при навършилите пълнолетие участници, но в групата < 18 -годишна

възраст употребата на тютюн е двойно по-честа сред преживелите МХ, макар и разликата да не е значима ($p=0,47$). Делът на употребяващите тютюн и алкохол сред преживелите ХЛ е сигнификантно по-висок в сравнение с преживелите ОЛЛ (съответно 60% vs 31,9%, $p=0,032$ и 85% vs 62%, $p=0,037$).

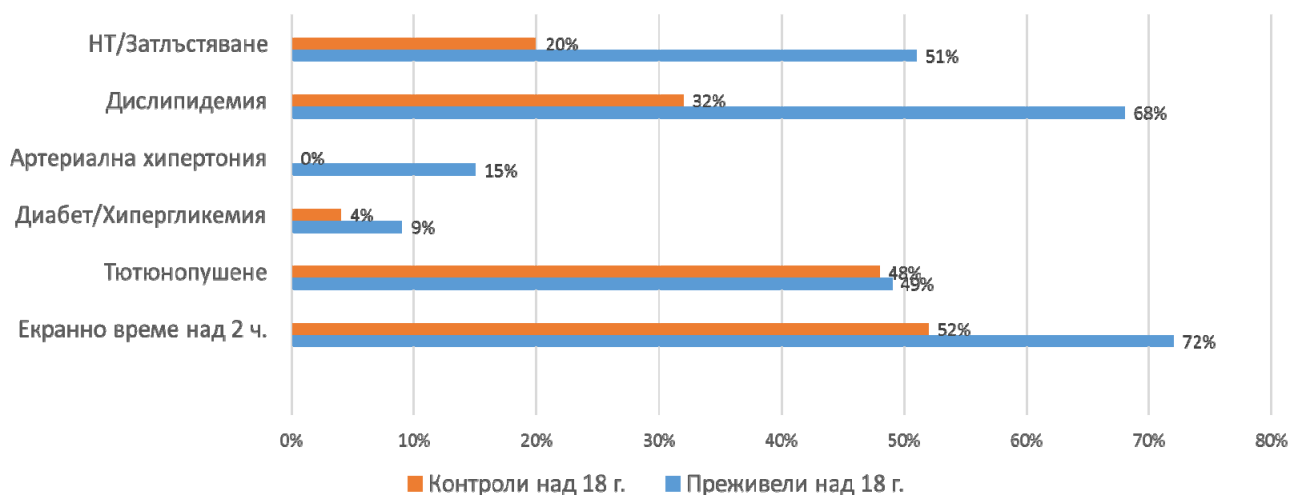
Заседяло поведение

Екранното време при преживелите < 18 год. и ≥ 18 год. е сходно. Това се отнася и за контролите от съответните възрастови групи. Разликата в екранното време между пациенти и контроли е статистически незначима във възрастта < 18 год. и сигнификантна при навършилите пълнолетие (съотв. 199 ± 110 мин./дн. vs 145 ± 64 мин./дн., $p=0,163$ и 191 ± 101 мин./дн. vs 140 ± 76 мин./дн., $p=0,047$). Съпоставени с контролите, пациентите в ремисия на ОЛЛ имат сигнификантна разлика в ежедневно екранно време (194 ± 103 мин./дн. vs 141 ± 72 мин./дн., $p=0,012$). При мъжете/момчетата, лекувани за ОЛЛ, времето пред екран е близо 1 час повече от препоръчителното, докато това на контролите се доближава до препоръките (184 ± 93 мин./дн. vs 133 ± 72 мин./дн., $p=0,055$). Независимо че преживелите ОЛЛ жени прекарват пред екран по-дълго време, разликата със съответните контроли не е значима нито за цялата група, нито във възрастта над и под 18 год. Екранното време на пациентите с ХЛ не показва сигнификантна разлика с това на контролите и на преживелите ОЛЛ. Не се установява разлика и при анализ в зависимост от пола и възрастта.

Относителният дял на традиционните кардиометаболитни РФ при преживелите под и над 18-годишна възраст е представен на **Фиг.12.** и **Фиг.13.**



Фиг.12. Относителен дял на традиционните фактори на кардиометаболитния риск при преживели под 18-годишна възраст в сравнение с контроли



Фиг.13. Относителен дял на традиционните фактори на кардиометаболитния риск при преживели над 18-годишна възраст в сравнение с контроли

3. Системи за агрегиране на факторите на кардиометаболитния риск

Framingham Risk Score - 10- и 30-годишен риск

Десет- и 30-годишният кардиоваскуларен риск са определени при 67-те участници ≥ 20 год. – 25 с ОЛЛ, 17 с ХЛ и 25 контроли. Характеристиката на групата, вкл. терапевтичните въздействия при преживелите не се различават сигнификантно от тези на общата група участници.

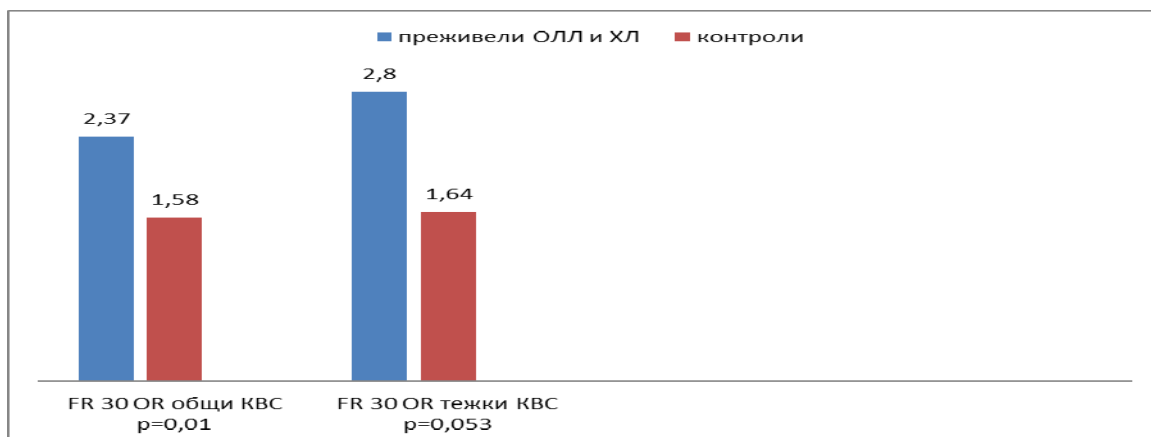
Медианата на възрастта при преживелите ОЛЛ и ХЛ е съответно 24,8 г. и 26,9 г., а тази при контролите – 23,3 г. От всички сърдечно-съдови РФ при преживелите и в контролната група най-чести са дислипидемия (съотв. 69% и 32%) и тютюнопушене (респ. 52,4% и 48%). Общо 52,4% от преживелите и 20% от контролите са с НТ/затлъстяване, като лекуваните за ОЛЛ имат сигнификантно по-висок BMI и SDS_{BMI} в сравнение с контролите. Хиперхолестеролемия, АХ и хипергликемия/диабет са установени при съответно 19%, 16,7% и 9,5% от преживелите и при 12%, 0%, и 4% от контролите. С разгърнат МС се представят **11,9%** от лекуваните за ОЛЛ и **17,6%** от тези с ХЛ. Нито един от здравите контроли не проявява МС.

Десет-годишният риск за ССЗ не се различава между преживелите ОЛЛ и ХЛ и контролите нито като абсолютна стойност, нито изразен като OR.

Тридесет-годишният риск за ССЗ възлиза средно на 8% за общи събития и 4,4% за тежки сърдечно-съдови инциденти при пациентите и съотв. на 5,2% и 2,5% при контролите, като разликата не е значима. Не се установява сигнификантна разлика между абсолютните стойности на риска за общи и тежки събития нито при сравнение между групите на преживелите

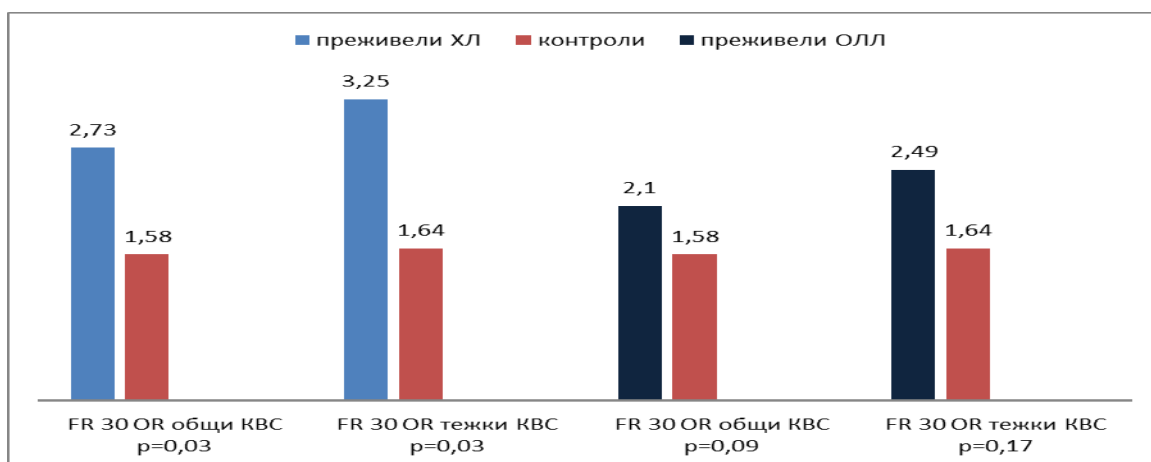
ОЛЛ и ХЛ с контролите, нито помежду им, нито в зависимост от пола.

Релативният дългосрочен (30-годишен) риск (OR) за общи кардиоваскуларни събития при всички участници, лекувани за МХ е **сигнификантно по-висок** в сравнение с контролите $2,37 \pm 1,65$ vs $1,58 \pm 0,80$, $p=0,011$. Преживелите имат и по-висок OR за тежки сърдечно-съдови инциденти от контролите ($2,8 \pm 2,76$ vs $1,64 \pm 1,29$, $p=0,053$) (Фиг.14.).



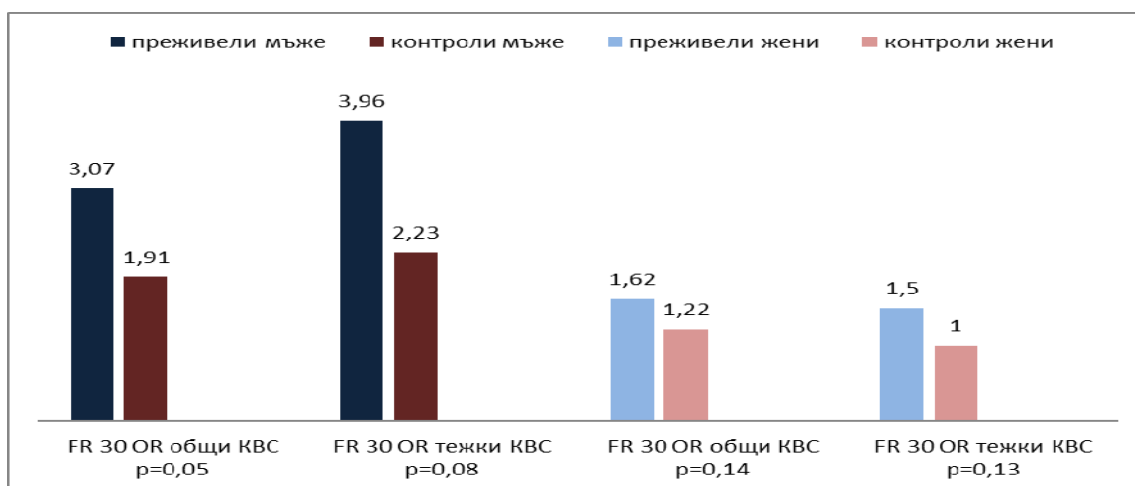
Фиг.14. Релативен риск за общи и тежки кардиоваскуларни събития (KBC) при преживелите МХ в сравнение с контроли (30-год. OR)

Дългосрочният OR както за общи ССЗ, така и за тежки сърдечно-съдови инциденти е сигнификантно по-висок при лекуваните за ХЛ в сравнение със здравите контроли – съответно $2,73 \pm 1,95$ vs $1,58 \pm 0,80$, $p=0,033$ и $3,25 \pm 2,76$ vs $1,64 \pm 1,29$, $p=0,036$. OR за общи и тежки кардиоваскуларни събития при лекуваните за ОЛЛ е съответно $2,1 \pm 1,4$ и $2,49 \pm 2,78$ и не се различава значимо от този на контролите и на преживелите ХЛ (Фиг.15.).



Фиг.15. Релативен риск за общи и тежки кардиоваскуларни събития (KBC) при преживели ОЛЛ и ХЛ в сравнение с контроли (30-год. OR)

Преживелите мъже имат по-висок 30-годишен OR за общи ($3,07 \pm 1,91$ vs $1,91 \pm 0,9$, $p=0,05$) и за тежки ($3,96 \pm 3,33$ vs $2,23 \pm 1,48$, $p=0,08$) събития в сравнение с мъжете-контроли (Фиг.16.). Висок OR (≥ 4) имат **23%** от мъжете, преживели ОЛЛ (OR 4 – 14,5) и **44,4%** от тези с ХЛ (OR 4 - 12), като при съответно 66% и 50% от тези индивиди релативният риск е висок едновременно и за двата показателя. Само при двама мъже от контролната група (**15,4%**) се установява висок OR по отношение на тежки сърдечно-съдови инциденти (OR съотв. 4 и 6). Делът на индивиди с висок релативен риск сред мъжете с ОЛЛ и ХЛ спрямо контролната група не е е сигнификантно различен ($p=0,62$ и $p=0,13$). Дългосрочният OR за общи и тежки събития при преживелите жени е значително по-нисък от този при преживелите мъже. OR за общи и тежки ССЗ при жените, лекувани за МХ и при жените-контроли е сходен.



Фиг.16. Релативен риск за общи и тежки кардиоваскуларни събития (КВС) при преживели в сравнение с контроли в зависимост от пола

Освен използваните при базисната оценка на риска традиционни предиктори за сърдечно-съдова патология, при изследваната таргетна група са потърсени и допълнителни РФ. Анализът на разширения липиден профил установява сигнификантно по-високи нива на LDL-C ($p=0,03$) и на аполипопротеин В ($p=0,01$) при мъжете, лекувани за МХ в сравнение с мъжете-контроли. При това, серумно ниво на LDL-C $> 2,59$ mmol/l (100 mg/dl) се обективизира по-често и е в по-високи стойности при преживелите, отколкото в контролната група. Средните стойности на ДАН в случаите, когато то е > 70 mm Hg, не се различават между лекуваните за МХ мъже и мъжете-контроли, но над две-трети (72,7%) от пациентите-мъже срещу 46,2% от съответните контроли са изложени от млада възраст на ДАН > 70 mm Hg (Табл.18.). Нивата на HbA1c са сигнификантно по-високи при лекуваните за ХЛ мъже в сравнение със здравите контроли ($5,8 \pm 0,8\%$ vs $5,3 \pm 0,4\%$, $p=0,04$).

Табл.18. Допълнителни кардиоваскуларни рикови фактори при участниците-мъже над 20-годишна възраст

	Преживели мъже n=22	Контроли мъже n=13	p
LDL-C (mmol/l), ср.ст. (SD)	3,07 (1,14)	2,32 (0,9)	0,03
LDL-C > 2,59 mmol/l, ср.ст. (SD) n (%)	149,5 (36,2) n=12 (54,5%)	129,2 (28,1) n=4 (30,8%)	0,03
Триглицериди (mmol/l), ср.ст. (SD)	1,83 (1,6)	1,16 (0,8)	0,11
Аполипопротеин В(mg/dl), ср.ст. (SD)	108,89 (32,7)	84,29 (23,2)	0,01
ДАН > 70 mmHg, ср.ст. (SD) n (%)	80,2 (8,9) n=16 (72,7%)	74,3 (2,6) n=6 (46,2%)	0,22
NT pro-BNP (pg/ml)	28,13 (12,8)	29,12 (13,5)	0,83

При анализ на ефекта от инициалната характеристика на заболяването и понесените терапевтични въздействия върху 30-годишния риск (абсолютен и релативен) както за общи, така и за тежки сърдечно-съдови събития, не се установява статистически значима връзка с: възраст при диагнозата (< 10 год. и > 10 год.), рискова група на заболяването (висок риск ОЛЛ/напреднал стадий на ХЛ) и провеждана ЛТ при пациентите с ОЛЛ и ХЛ поотделно, както и при всички преживели в съвкупност. Не се установява и зависимост между дългосрочния сърдечно-съдов риск и продължителността на интервала след края на лечението (5 – 10 год.; 10 - 15 год. и > 15 год.)

Корелационен анализ на параметрите на ФА и дългосрочния риск (абсолютен и релативен) по отношение на общи и на тежки кардиоваскуларни събития при пациентите установява значима обратно пропорционална зависимост между съобразена с препоръките на WHO ФА и дългосрочния OR за общи ССЗ при преживелите в групата на ОЛЛ (p=0,001). За цялата кохорта (пациенти и контроли) се установява сигнификантна положителна връзка между продължителност на екранното време над препоръчителното (до 2 ч./дн.) и OR за общи (p<0,0001) и тежки (p=0,045) събития. Положителна корелация се установява и в групата на лекуваните за ОЛЛ (p=0,032).

Дневният калориен прием (адекватен на дн. нужди vs висок), както и приемът на холестерол (адекватен на препоръчителния vs висок/ексцесивен) не асоциират с калкулирания риск за ССЗ при преживелите.

При оценка на риска за коронарни съдови лезии/атеросклероза на преживелите и контролите чрез **PDAУ** не се установяват значими различия.

Метаболически синдром

С МС се представят общо 10 (14,9%) от всички преживели МХ в серията, докато в контролната група няма индивид с разгърнати прояви на

синдрома ($p=0,015$). Критериите за МС покриват 7/47 (**14,9%**) от преживелите ОЛЛ (двама < 18 год. и 5-ма ≥ 18 год.) и 3/20 (**15%**) от тези с ХЛ (всички ≥ 18 год.). МС е сигнификантно по-чест сред преживелите ОЛЛ в сравнение със здравите контроли както за цялата група ($p=0,005$), така и във възрастта ≥ 18 год. (17,86% vs 0%, $p<0,02$). Под 18-годишна възраст при тях честотата на МС е 10,53%, като разликата с контролите в същата възрастова група (0% МС) не е значима ($p=0,15$). Честотата на МС при лекуваните за ХЛ е сигнификантно по-висока в сравнение с контролите както за цялата група (15% vs 0%, $p=0,018$), така и във възрастта ≥ 18 год. (15,8% vs 0%, $p=0,04$).

В цялата изследвана кохорта МС се среща по-често при мъжкия пол отколкото при момичета/жени - 8/37 (**21,62%**) срещу 2/30 (**4,54%**), $p=0,016$. Разгърнат МС се установява при 6/25 (24%) от момчетата/мъжете и при 1/22 (4,54%) от момичетата/жените, лекувани за ОЛЛ, респективно при 2/12 (16,66%) от мъжете и при 1/8 (12,5%) от жените с ХЛ. Участниците от мъжки пол, лекувани за МХ и за ОЛЛ се представят сигнификантно по-често с МС в сравнение с контролите (съотв. 28% vs 0%, $p=0,035$ и 24% vs 0%, $p=0,021$).

Профилът на компонентите на МС при преживелите ОЛЛ и ХЛ в сравнение с контролната група е представен на **Табл.19.** и **Табл.20.**

Табл.19. Относителна честота на компонентите на МС при преживели ОЛЛ спрямо контроли

компонент	Пациенти n=47	%	Контроли n=35	%	t	p
ОТ	15	31,9	2	5,7	3,34	<0,001
HDL-C	25	53,2	5	14,3	4	<0,001
Tr	7	14,9	2	5,7	1,41	>0,15
САН	1	2,1	0	0	1,01	0,25
ДАН	4	8,5	1	2,9	1,14	0,2
КГ	2	4,2	1	2,9	0,34	>0,5

Най-често срещаните компоненти на МС при преживелите ОЛЛ са увеличена ОТ и нисък HDL-C. Разликата с контролите по отношение на тези признаци е сигнификантна и във възрастовите групи < 18 год. и ≥ 18 год. При лекуваните за ХЛ по-често е налице и повишено САН.

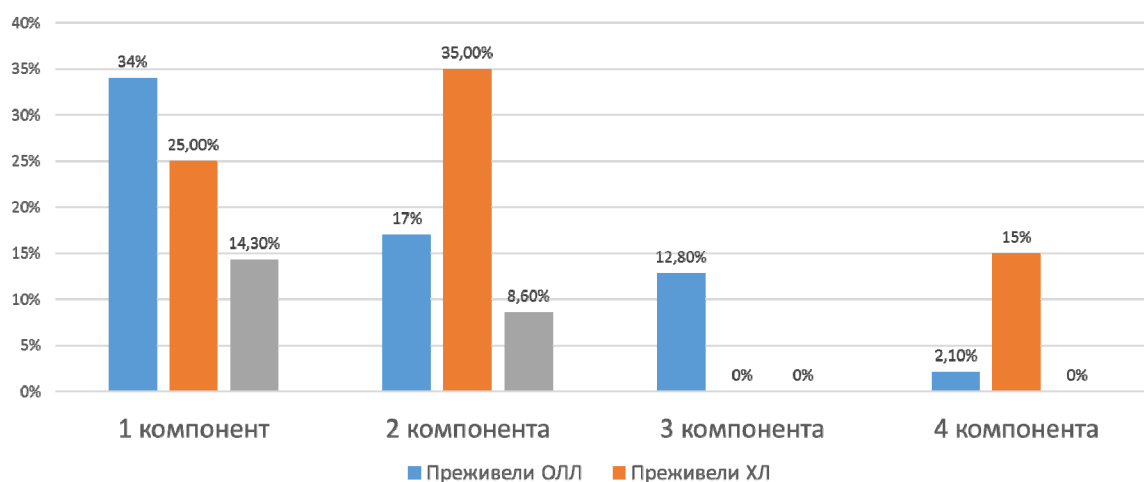
Табл.20. Относителна честота на компонентите на МС при преживели ХЛ спрямо контроли

компонент	Пациенти n=20	%	Контроли n=35	%	t	p
ОТ	7	35	2	5,71	2,58	0,019
HDL-C	13	65	5	14,28	4,16	<0,001
TГ	3	15	2	5,71	1,04	>0,25
САН	4	20	0	0	2,24	<0,05
ДАН	4	20	1	2,86	1,83	>0,1
КГ	2	10	1	2,86	0,98	>0,25

Честотата на отделните компоненти на МС при преживелите МХ в сравнение със здрави контроли е както следва: Нисък HDL-C – 56,72% *vs* 14,28%, $p<0,0001$; увеличена ОТ – 32,83% *vs* 5,71%, $p<0,0001$; повишено АН – 14,92% *vs* 2,86%, $p=0,067$; повишено серумно ниво на ТГ – 14,92% *vs* 5,71%, $p=0,127$; повишена КГ/лечение за диабет – 5,97% *vs* 2,86%, $p=0,49$.

Честотата на компонентите на МС при преживелите МХ от мъжки пол в сравнение с тези при момичета/жени е както следва: нисък HDL-C – 55,6% *vs* 63,3% ($p=0,66$), увеличена ОТ – 30,6% *vs* 36,7% ($p=0,54$), повишено серумно ниво на ТГ – 38,9% *vs* 3,3% ($p=0,03$), повишено АН – 22,2% *vs* 3,3% ($p=0,04$), повишена КГ/лечение за диабет – 5,6% *vs* 6,7% ($p=0,89$).

Фиг.17. представя разпределението на участниците според броя на компонентите на МС. В сравнение с контролната група е налице **сигнификантно по-висока честота** на преживелите ОЛЛ с един ($p<0,03$), два (за възрастта < 18 год.) – ($p<0,003$) и три ($p<0,02$) компоненти на МС. За пациентите с ХЛ разликата с контролите не е сигнификантна.



Фиг.17. Разпределение на участниците според броя на компонентите на МС

Всички участници с разгърнат МС са подложени на терапия, комбинираща ХТ и ЛТ. Шестима от преживелите ОЛЛ са лекувани преди навършване на 5 год., при един от тях е проведена и профилактична ЛТ в този възрастов период. Четирима са лекувани по Протокол ВФМ, трима – по Протокол DFCl. Лечение по протокол за висок риск е приложено в три случая. Дозата на ЛТ върху ЦНС варира между 12 (n=3) и 24 Gy (n=2), в останалите случаи – 15 Gy. При анализ на ефекта от терапевтичните въздействия върху развитието на МС се установява слаба положителна, статистически несигнификантна връзка между КЛ и наличие на МС при мъжете (p=0,097) и във възрастта < 18 год., но без значим ефект от дозата (< 24 Gy и 24 Gy). Тримата пациенти с ХЛ са претърпели продължителна ХТ и са облъчени с висока доза върху обширни полета, двама от тях са лекувани и с абдоминална ЛТ. Всички те имат период на проследяване > 10 години (12 – 16 год.); двама са над 30-годишна възраст. Нито един от изследваните пациенти, лекувани за рецидив не покрива критериите за МС.

4. Показатели на костното здраве

Параметрите на костното здраве са анализирани при 46 пациенти с ОЛЛ и при 19 пациенти с ХЛ, провели целотелесно изследване чрез DEXA. **Табл.21.** отразява биохимичните и хормонални маркери с отношение към КМП, а **Табл.22.** представя показателите на КМП, мастната и мускулна маса при преживелите в сравнение с контроли.

Табл.21. Биохимични и хормонални маркери при преживелите ОЛЛ и ХЛ, съпоставени с контролите

Показател	Преживели ОЛЛ (n=46)	Преживели ХЛ (n=19)	Контроли (n=35)
Ca (mmol/l)	2,41 (0,12)*	2,46 (0,13)	2,47 (0,11)
P (mmol/l)	1,16 (0,25)*	1,15 (0,18)	1,27 (0,3)
25-OH Vit.D (ng/ml)	19,79 (10,0)#	26,3 (11,7)	28,9 (12,1)
PTH (pg/ml)	38,92 (18,2)	35,4 (19,2)	35,3 (19,6)
SDS IGF-1	2,41 (2,2)	2,49 (3,6)	1,74 (1,9)
TSH (mIU/l)	2,32 (0,8)	2,62 (1,4)	2,11 (1,1)
FT4 (pmol/l)	13,73 (1,6)	14,05 (1,6)	13,8 (1,5)
LH (mIU/ml)	5,6 (7,8)	9,95 (16,1)	4,96 (2,5)
FSH (mIU/ml)	5,3 (5,1)	18,93 (25,9)*	4,87 (1,9)
Testosteron nmol/l)	9,40 (9,9)	9,16 (7,4)	10,48 (10,5)

Показателите са представени като средна стойност и (SD)

* - сигнификантна разлика с контролната група (p<0,05)

- сигнификантна разлика с контролната група (p<0,001)

Табл.22. Показатели на телесната композиция и костна плътност при преживелите ОЛЛ и ХЛ, съпоставени с контролите

Показател	Преживели ОЛЛ	p (ОЛЛ vs контр.)	Преживели ХЛ	p (ХЛ vs контр.)	Контроли
	ср.ст. (SD)		ср.ст. (SD)		ср.ст. (SD)
Всички преживели	n=46		n=19		n=35
BMC (g)	2511,47 (635,46)	0,34	2765,07 (625,8)	0,58	2656,2 (732,01)
BMD (g/cm ²)	1,12 (0,12)	0,09	1,17 (0,11)	0,94	1,17 (0,15)
BMD Z-score	-0,017 (0,88)	0,016	0,05 (1,08)	0,13	0,54 (1,16)
T-score BMD			-0,2 (0,92)	0,07	0,48 (1,27)
Мастна маса (kg)	22.99 (9.87)	<0.0001	22.39 (13.31)	0.017	14.72 (9.31)
Мускулна маса (kg)	41.52 (12.12)	0.17	48.07 (10.98)	0.45	45.39 (12.98)
ALM (kg)	19.52 (6.43)	0.31	22.72 (6.0)	0.36	21.02 (6.81)
< 18 год.	n=19				n=10
BMC (g)	2315,62 (556,72)	0,59	-	-	2144,3 (896,89)
BMD (g/cm ²)	1,07 (0,1)	0,94	-	-	1,07 (0,18)
BMD Z-score	0,22 (0,89)	0,87	-	-	0,16 (1,07)
≥ 18 год.	n=27		n=18		n=25
BMC (g)	2649,28 (660,73)	0,22	2810,83 (610,35)	0,78	2860, (551,89)
BMD (g/cm ²)	1,15 (0,13)	0,08	1,17 (0,11)	0,30	1,21 (0,11)
BMD Z-score	-0,18 (0,85)	0,003	-0,3 (1,07)	0,04	0,69 (1,18)
BMD T-score	-0,18 (1,3)	0,07	-0,2 (0,92)	0,07	0,48 (1,27)
Мъже	n=13		n=11		n=13
BMC (g)	3154,33 (459,51)	0,89	3069,45 (620)	0,61	3176,46 (395,4)
BMD (g/cm ²)	1,25 (0,09)	0,74	1,21 (0,13)	0,33	1,26 (0,99)
BMD Z-score	0,14 (0,76)	0,22	-0,09 (1,33)	0,15	0,63 (1,17)
BMD T-score	0,36 (1,18)	0,77	-0,29 (1,22)	0,17	0,5 (1,22)
Жени	n=14		n=7		n=12
BMC (g)	2180,31 (431,61)	0,07	2404,43 (313,17)	0,59	2519,17 (498,92)
BMD (g/cm ²)	1,06 (0,09)	0,02	1,12 (0,03)	0,21	1,16 (0,11)
BMD Z-score	-0,48 (0,84)	0,006	0,07 (0,49)	0,18	0,76 (1,25)
BMD T-score	-0,72 (1,23)	0,03	-0,08 (0,31)	0,20	0,47 (1,38)

Преживели ОЛЛ

Нито един от преживелите не показва дефицит на растежен хормон ($\text{SDS}_{\text{IGF-1}} 2,41 \pm 2,2$). Нивата на PTH, TSH, FT4, LH, FSH, тестостерон и естроген при пациентите и контролите са сходни. При един от мъжете с ОЛЛ се установява хипогонадотропен хипогонадизъм. Серумните нива на калций и фосфор са сигнификантно по-ниски при преживелите, но са в референтни стойности. Серумните нива на витамин D са силно понижени в сравнение с контролите, като различията са най-подчертани при децата. Разликата остава

сигнификантна и след отчитане на сезона, в който е проведено изследването ($15,97 \pm 6,55$ ng/ml vs $37,3 \pm 12,3$ ng/ml, $p < 0,0001$). (Табл.21.)

В сравнение с контролната група, преживелите ОЛЛ имат намалена ФА и по-продължително екранно време. Едва 42,5% от тях покриват препоръките за здравословна ФА, срещу 68,6% от здравите им връстници ($p=0,03$). В ежедневието си те имат близо 40% по-малко активно време/седмично ($p=0,04$), а екранното време, надвишава с 30% това на контролите ($p=0,01$).

Пациентите, лекувани за ОЛЛ имат по-ниски стойности на целотелесната BMD и BMC и сигнификантно по-нисък Z-score на КМП в сравнение с контролите ($-0,017 \pm 0,88$ vs $0,54 \pm 1,16$, $p=0,016$). Преживелите < 18 год. възраст не показват значима разлика в BMD ($1,07 \pm 0,10$ g/cm² vs $1,07 \pm 0,18$ g/cm², $p=0,94$), SDS_{BMD} ($0,22 \pm 0,89$ vs $0,16 \pm 1,07$, $p=0,87$) и BMC ($2315,62 \pm 556,72$ g vs $2144,3 \pm 896,89$ g, $p=0,59$) в сравнение с връстниците си. Навършилите пълнолетие се представят със сигнификантно по-нисък Z-score на BMD ($-0,18 \pm 0,85$ vs $0,69 \pm 1,18$, $p=0,003$) и при тях, в сравнение с контролите ≥ 18 год., отклоненията в стойностите на BMD ($1,15 \pm 0,13$ g/cm² vs $1,21 \pm 0,11$ g/cm², $p=0,08$) и BMC ($2649,28 \pm 660,73$ g vs $2860,96 \pm 551,89$ g, $p=0,22$) са по-изразени. Наблюдава се тенденция към по-нисък T-score на BMD при 24-мата пациенти над 20-годишна възраст в сравнение с 25 контроли от същата възрастова група ($-0,18 \pm 1,3$ vs $0,48 \pm 1,27$, $p=0,07$).

Преживелите момчета/мъже, както и момичета/жени имат по-ниски стойности на BMD, SDS_{BMD} и BMC в сравнение със съответните контроли. Измененията са по-подчертани при женския пол, но не достигат статистическа значимост. Най-абнормни са показателите на костното здраве при жените, лекувани за ОЛЛ. В сравнение с контролите-жени BMD ($p=0,02$), BMD Z-score ($p=0,006$) и BMD T-score ($p=0,03$) са сигнификантно по-ниски, а BMC е значително понижено ($p=0,07$). Характеристиките на костта при мъжете с ОЛЛ са сходни с тези при с мъжете-контроли.

Няма участник с по-ниска от очакваната за възрастта КМП. Умерен дефицит (BMD Z-score < -1,0) се установява при 6/46 (13,04%) от преживелите и при 2/35 (5,71%) от контролите ($p=0,26$). С SDS_{BMD} < -1,0 се представят 5/22 (22,72%) от преживелите момичета/жени и само 1/24 (4,16%) от преживелите момчета/мъже ($p=0,07$). Умерен дефицит на КМП е сигнификантно по-чест при жените, лекувани за ОЛЛ в сравнение с жените-контроли (28,57% vs 0%, $p=0,04$).

Сред участниците ≥ 20 год., 6/24 (25%) от преживелите и 2/25 (8%) от контролите имат BMD T-score между -1,0 и -2,5 ($p=0,12$). С T-score < -1,0 се представят 4/12 (33,33%) преживели жени и 2/12 (16,66%) преживели мъже ($p=0,37$). Честотата на индивидите с T-score < -1,0 при жените с ОЛЛ (33,33%)

е съпоставима с тази при жените-контроли (16,66%) ($p=0,36$), но средната стойност на показателя при тях е значително по-ниска ($p=0,04$). Една пациентка се представя с BMD Z-score -1,8 и T-score -2,5. Друга има BMD Z-score -1,4, T-score -2,2 и данни за скорошна травматична фрактура.

При унивариационен анализ не се установява значим ефект върху BMD Z-score на: пол ($p=0,86$), възраст при диагнозата (< 5 год. и > 5 год.) ($p=0,13$), рискова група (стандартен/висок риск), доза на КЛ (< 20 Gy и ≥ 20 Gy), лечение за рецидив (да/не), възраст при изследването (< 18 год. и ≥ 18 год.) ($p=0,46$), продължителност на интервала след края на терапията (5 – 10 год., 10 - 15 год. и ≥ 15 год.) ($p=0,30$), ниво на витамин D (< 30 ng/ml и > 30 ng/ml) ($p=0,53$), ФА, съобразена с препоръките (да/не) ($p=0,56$), GLAs ($p=0,66$), тютюнопушене и употреба на алкохол. Все пак, пациентите получили 24 Gy имат сигнификантно по-нисък Z-score на КМП в сравнение с останалите, лекувани без или с ЛТ в по-ниска доза ($-0,51 \pm 0,83$ vs $0,19 \pm 0,82$, $p=0,01$).

Независимите фактори, които в комбинация най-значимо описват промените в КМП ($R^2=79\%$) при мултивариационен анализ са: **кумулятивна доза ГК, Телесна маса и Godin Leisure-time Activity score (Табл.23).**

Табл.23. Резултати от линеарен регресионен анализ (backward regression) със зависима променлива BMD за преживелите ОЛЛ

модел	Коефициенти		Стандартизирани коефициенти	t	Sig.
	B	SE	Beta		
(Constant)	0,782	0,039		19,979	0,000
кумулятивна доза ГК	-9,168	0,000	-0,204	-2,871	0,006
GLAs	0,001	0,000	0,233	3,276	0,002
телесна маса	0,005	0,000	0,812	11,384	0,000

В сравнение с преживелите с нормална КМП, тези с умерен дефицит (83,3% от които жени) имат различна антропометрична характеристика и телесна композиция. (Табл.24.) Половината са с ниско тегло и BMI, а абсолютните стойности на FM, мускулна маса и ALM са значимо по-ниски. Хормоналният статус и биологичните маркери на калциево-фосфорната обмяна между двете групи не показват различия. Обратно, неблагоприятни поведенчески модели (намалена ФА и тютюнопушене) са по-чести при преживелите с дефицит. Те имат по-малко активно време/седмично и по-нисък процент от тях покриват препоръките за здравословна ФА (33% vs 46%), като разликата не е значима вероятно поради малкия брой случаи.

Табл. 24. Сравнение на антропометрични показатели, параметри на телесната композиция и на физическата активност при преживели ОЛЛ с и без дефицит на костна маса

Показател	Преживели с SDS _{BMD} ≥ -1,0 n=40	Преживели с SDS _{BMD} < -1,0 n=6
Ръст (cm)	16,06 (10,9)	163,4 (8,2)
Тегло (kg)	69,61 (18,5)*	52,66 (14,5)
BMI (kg/m ²)	25,26 (5,0)**	19,44 (3,2)
BMI Z-score	0,76 (0,9)**	-0,67 (0,4)
Мастна маса (kg)	23,96 (10,1)**	16,51 (4,51)
Мускулна маса (kg)	42,77 (11,9)	33,18 (10,3)
ALM (kg)	20,24 (6,4)*	14,72 (4,9)
BMC (g)	2590,7 (627)*	1983,2 (419)
BMD (g/cm ²)	1,14 (0,1)**	1,0 (0,1)
BMD Z-score	0,19 (0,7)***	-1,42 (0,3)
BMD T-score	0,16 (1,1)**	-1,9 (0,6)
Индивиди с ФА, съответстваща на препоръките (%)	46	33
Активно време/седмично (мин./седм.)	271 (244)	230 (255)
GLAs	25,03 (20,8)	25,0 (21,4)
Екранно време (мин./дн.)	206 (105)	126 (66)
Тютюнопушене (%)	33	50

* - сигнификантна разлика (* p<0.05; ** p<0.01; *** p<0,0001)

Преживелите без и с дефицит на КМП се различават съществено по тежестта на понесените терапевтични въздействия. Възрастта при диагнозата и инициалната рискова група на болестта са еднакви, но 2/3 от пациентите с дефицит са лекувани в по-ранен период и с по-интензивна терапия. Средната доза КЛ при тях е по-висока (21,6±5,4 Gy vs 16,9±6,1 Gy, p=0,03), като доза от 24 Gy е приложена при 80% от облъчените индивиди с дефицит и само при 34% от останалите преживели, лекувани с ЛТ (p=0,03).

Преживели ХЛ

Серумните нива калций, фосфор и витамин D, както и на PTH, SDS_{IGF-1}, TSH, FT4, гонадотропни и полови хормони за цялата група на пациентите с ХЛ са сходни с тези на контролната група. При 6/12 (50%) от мъжете с ХЛ се наблюдава хипергонадотропен хипогонадизъм с намален тестикуларен обем, репродуктивни проблеми и увеличени гонадотропини, предимно за сметка на FSH, при ниво на тестостерон 14,68,±4,39 nmol/l (8,5 - 22,8 nmol/l).

Серумното ниво на FSH е значително по-високо при мъжете с ХЛ ($15,55 \pm 10,34$ mIU/ml vs $3,97 \pm 1,98$ mIU/ml, $p=0,001$) в сравнение с контролите-мъже и е в граници 3,4 - 31,7 mIU/ml. Средният тестикуларен обем на пациентите е по-нисък от този при контролите ($15,5$ ml vs $22,6$ ml, $p=0,005$), а при четирима тестикуларният обем е под 15 ml. Нито един от мъжете-контроли няма нарушения в хормоналния статус ($p<0,001$). Хипогонадизъм не се установява и сред лекуваните жени. Серумното ниво на TSH е повишено при 50% от жените с ХЛ, срещу 0% при жените-контроли ($p=0,004$), при сходни нива на FT4. Нивото на витамин D е по-високо при пациентките в сравнение с контролите ($36,57 \pm 9,75$ ng/ml vs $19,46 \pm 6,97$ ng/ml, $p<0,0001$).

Преживелите ХЛ имат сигнификантно по-малко активно време/седм. (230 ± 171 min vs 430 ± 406 min, $p=0,04$) и по-нисък GLAs ($24,65 \pm 18,7$ vs $39,77 \pm 24,8$, $p=0,02$), основно за сметка на ниска активност при жените ($n=6$; $190 \pm 178,6$ min vs $325,8 \pm 235,4$ min, $p=0,21$; $18,4 \pm 10,2$ vs $32,6 \pm 15,2$, $p=0,03$).

Лекуваните за ХЛ се представят с по-ниски показатели на BMC, BMD, BMD Z-score и BMD T-score в сравнение с контролите, без разликата да е значима. Дефицит на КМП е налице при 3/11 (27,3%) от преживелите мъже и при 1/13 (7,69%) от контролите-мъже ($p=0,24$) и се среща по-често при пациентите мъже в сравнение с лекуваните жени (27,3% vs 0%, $p=0,17$). T-score $< -1,0$ се открива при 27,3% от мъжете с ХЛ срещу 0% при контролите ($p=0,02$) и 0% при лекуваните жени ($p=0,10$). Двама от мъжете с дефицит на КМП имат едновременно и нисък T-score ($-1,1$ и $-2,3$); във втория случай и анамнеза за множествена посттравматична фрактура след края на лечението.

При мултивариационен анализ, включващ възраст при диагнозата, терапевтични въздействия (кумулятивна доза на ГК, доза на ЛТ), параметри на телесната композиция (LM), хипогонадизъм и адекватна на препоръките ФА, моделът описва вариациите в КМП в 65% ($R^2=65\%$), като независимите фактори, които в комбинация най-значимо предвиждат промените са: **Lean Mass** ($\beta=0,831$, $t=5,035$, $p<0,0001$), **възраст при диагнозата** ($\beta=0,755$, $t=3,202$, $p=0,006$) и **доза на проведената лъчетерапия** ($\beta=-0,673$, $t=-2,802$, $p=0,013$) (Табл.25.).

Двама от тримата мъже с дефицит на КМП са с открит при изследването хипергонадотропен хипогонадизъм (след терапевтична интензификация с трансплантационен режим ($n=1$) и след интензивна конвенционална ХТ в съчетание с абдоминална/ингвинална ЛТ ($n=1$)).

Не се установява значима разлика в показателите на костното здраве при лекуваните за ХЛ в сравнение с преживелите ОЛЛ (при по-ниски стойности на параметрите в групата на ОЛЛ).

Табл.25. Резултати от линеарен регресионен анализ (backward regression) със зависима променлива КМП за преживелите ХЛ

модел	Коефициенти		Стандартизирани коефициенти	t	Sig.
	B	SE	Beta		
(Constant)	0,656	0,105		6,6228	0,000
кумулятивна доза ЛТ	-0,007	0,002	-0,673	-2,802	0,013
Lean Mass	0,008	0,002	0,831	5,035	0,000
възраст при диагнозата	0,002	0,001	0,755	3,202	0,006

5. Анализ на физическата активност

Едно от двадесетте (5%) изследвани деца с МХ и 33/47 (70,21%) преживели ≥ 18 год. покриват критериите за здравословна ФА. В групата на контролите адекватна на минималната препоръчителна ФА имат 6/10 (60%) от непълнолетните и 18/25 (72%) от пълнолетните участници.

Съпоставени с контролите, пациентите в ремисия на ОЛЛ показват сигнификантна разлика по всички анализирани параметри на ФА. Те имат по-нисък GLAs ($25,02 \pm 20,7$ vs $39,7 \pm 24,8$, $p=0,005$), по-малка част от тях практикуват спорт (16% vs 49%, $p=0,002$), двукратно по-рядко седмично са ангажирани в спортни занимания ($2,0 \pm 2,6$ vs $4,0 \pm 3,4$, $p=0,005$) и имат значително по-малко активно време/седмично ($266,1 \pm 243,0$ мин./седм. vs $430 \pm 406,6$ мин./седм., $p=0,04$). При тях и делът на индивидите с ФА, адекватна на препоръчителната за съответната възраст е по-нисък (42,5% vs 68,6%, $p=0,03$). Навършилите 18 год. имат значимо по-нисък GLAs ($23,31 \pm 19,35$ vs $37,6 \pm 26,8$, $p=0,034$) и по-малка седмична честота на спортни занимания ($1,75 \pm 1,9$ vs $3,7 \pm 3,4$, $p=0,018$), при по-малък дял на практикуващите спорт (12% vs 44%, $p=0,01$) основно за сметка на понижена ФА при жените. Показателите на ФА при мъжете с ОЛЛ не се различават от тези на контролите. Осемнадесет от 26 (69,2%) от преживелите ОЛЛ ≥ 18 год. практикуват активно придвижване до работното/учебното място. Практически неактивни в свободното си време са 9/28 (32,1%) от пациентите срещу 4/25 (16%) от контролите. В групата < 18 год. GLAs ($27,4 \pm 22,7$ vs $45,2 \pm 19,0$, $p=0,04$), делът на занимаващите се със спорт (21% vs 60%, $p=0,037$) и делът на придържащите се към препоръчителната ФА (5% vs 60%, $p=0,009$) са сигнификантно по-ниски в сравнение с тези при връстниците им, а седмичната честота на спортна дейност е два пъти по-ниска ($2,4 \pm 3,3$ vs

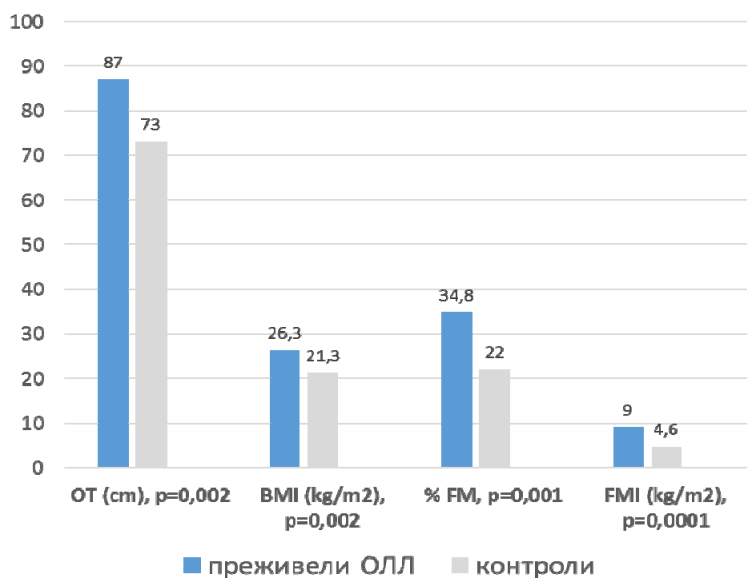
4,9±3,2, $p=0,059$). Шест от 19 деца, лекувани за ОЛЛ (**31,6%**) нямат ФА с умерен/повишен интензитет и са практически неактивни през свободното си време. При други 6 (31,6%) общата седмична умерена/интензивна ФА през свободното време е с продължителност < 60 мин. Три деца са освободени от часовете по физическа култура в училище по настояване на родителите, други две присъстват в час, но не участват в заниманията. Родителите на 7 деца (36,8%) ги превозват ежедневно до и от училище.

При пациентите с ХЛ, особено при мъжете, не се установява разлика в придържането към препоръките за ФА, но активното време/седмично е сигнификантно по-ниско в сравнение с контролната група ($p=0,04$). В свободното време ФА на мъжете е сходна с тази на контролите-мъже.

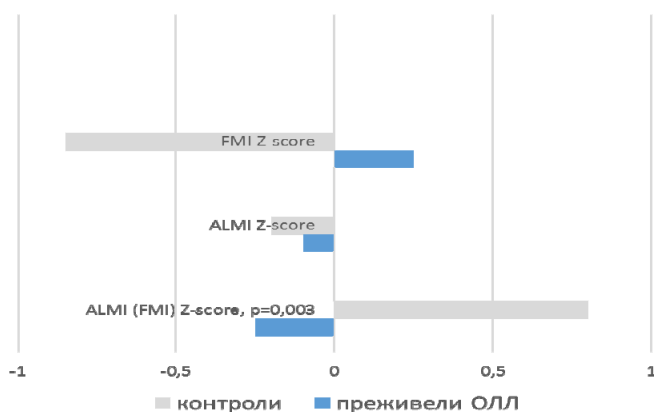
Не се установява разлика в придържането към препоръките за здравословна ФА между жените с МХ и жените-контроли. Преживелите ОЛЛ жени обаче имат значително по-ниски показатели на ФА през свободното време: GLAs (17,0±12,6 vs 32,6±15,2, **$p=0,009$**), честота (1,0±1,1 vs 2,4±1,9, $p=0,28$) и продължителност (57±66 мин./седм. vs 166±156 мин./седм., $p=0,41$) на интензивна/умерена ФА; никоя от тях не практикува спорт (0% vs 42%, **$p=0,006$**), а активното им време/седмично е почти два пъти по-кратко (173±124 мин./седм. vs 325±235 мин./седм., $p=0,06$) от това на контролите.

При сравнение на ФА на пациентите с ОЛЛ, покриващи критериите за здравословна двигателна дейност, и на физически активните контроли преживелите имат сигнификантно по-ниски GLAs (30,85±25,9 vs 49,38±23,9, **$p=0,018$**), честота на седмична интензивна/умерена спортна активност (2,8±3,3 vs 5,4±3,2, **$p=0,012$**), дял на участници, практикуващи спорт (20% vs 71%, **$p<0,001$**), както и намалено активно време/седмично (367±307 мин./седм. vs 572±414 мин./седм., $p=0,074$), за сметка на по-продължително време пред екран (184±96 мин./дн. vs 133±73 мин./дн., $p=0,053$).

Въпреки че са активни според общоприетите критерии, в сравнение с активните контроли преживелите ОЛЛ имат повишени ОТ (87,0±15,0 cm vs 73,0±9,7 cm, **$p=0,002$**), BMI (26,3±5,7 kg/m² vs 21,3±3,3 kg/m², **$p=0,002$**) и променена телесна композиция: мастна маса 26,09±11,78 kg vs 13,14±9,21 kg, **$p<0,0001$** ; % FM 34,8±10,8 vs 22,0±12,2, **$p=0,001$** ; FMI 9,0±4,08 kg/m² vs 4,6±3,22 kg/m², **$p<0,0001$** (Фиг. 18) и съответно по-нисък ALMI_{FM} Z-score (-0,25±0,81 vs 0,77±1,05, **$p=0,003$**), при сходни ALMI и FFMI (Фиг. 19).



Фиг. 18. Антропометрични показатели на преживелите ОЛЛ и на контролите с адекватна на препоръките физическа активност



Фиг. 19. Показатели на мастната и мускулна маса при преживелите ОЛЛ и при контролите с адекватна на препоръките физическа активност

Показателите на телесната композиция при индивидите с недостатъчна ФА сред преживелите ОЛЛ и сред контролите се различават сигнификантно само по % FM, който е по-висок след лечение (**p=0,005**).

Анализ на зависимостите между показатели на ФА, антропометрични (ОТ и BMI) показатели и параметри на телесната композиция при преживелите ОЛЛ доказва, че адекватна на препоръките ФА и времето на умерена/интензивна спортна ФА за седмица корелират правопрпорционално с FFM, FFMI, LM, LMI и ALM, а практикуване на спорт и GLAs показват сигнификантна обратно пропорционална връзка с % FM и FMI (**Табл.26.**).

Табл. 26. Корелационни зависимости между показателите на ФА, антропометрични показатели и показатели на телесната композиция при пациентите с ОЛЛ

		OT	BMI	%FM	FMI	FFM	FFMI	LM	LMI	ALM	ALMI
Адекватна ФА	Корелация	0,371	0,330	-0,043	0,156	0,517	0,512	0,427	0,372	0,395	0,325
	Sig.(2-tailed)	0,012	0,027	0,777	0,305	0,000	0,000	0,003	0,012	0,007	0,030
GLAs	Корелация	0,270	-0,41	-0,370	-0,265	0,237	0,232	0,259	0,269	0,221	0,211
	Sig.(2-tailed)	0,861	0,790	0,012	0,079	0,117	0,126	0,086	0,074	0,144	0,163
спорт	Корелация	-0,049	-0,110	-0,376	-0,298	0,105	0,127	0,132	0,172	0,116	0,147
	Sig.(2-tailed)	0,750	0,456	0,011	0,047	0,494	0,407	0,389	0,260	0,447	0,335
V/M спортна ФА*	Корелация	0,130	0,054	-0,303	-0,175	0,336	0,309	0,335	0,308	0,319	0,290
	Sig.(2-tailed)	0,396	0,722	0,043	0,251	0,024	0,039	0,025	0,039	0,032	0,058
екр. време	Корелация	0,054	0,079	0,151	0,147	-0,032	0,019	-0,037	0,013	-0,012	0,042
	Sig.(2-tailed)	0,720	0,598	0,316	0,330	0,83	0,901	0,805	0,933	0,938	0,781

V/M* – време на Интензивна/Умерена спортна ФА/седмично

При лекуваните за ХЛ корелационната връзка между времето, прекарано в интензивна и умерена спортна ФА през седмицата и параметрите на FFMI, LMI, ALM и ALMI е още по-изразена (съответно $p=0,013$; $p=0,007$; $p=0,021$; $p=0,003$).

V. Обсъждане на резултатите

Средно 11,4 год. след края на терапията лекуваните за МХ не проявяват тежка ятрогенна сърдечна увреда. Единични случаи на хронична СН и трикуспидална регургитация се установяват сред преживелите ХЛ единствено при висока кумулативна доза А и висока доза медиастинална ЛТ, подобно на наблюдаваното от други автори (Pein, 2004).

Останалите участници, особено лекуваните за ОЛЛ, нямат прояви на кардиомиопатия, но са все още в ранен период на проследяване. При сходни средни стойности на SF и EF при пациентите и контролите, конвенционалната ехоКГ обективизира намален левокамерен контрактилитет ($SF < 29\%$) сигнификантно по-често при преживелите ХЛ. Чрез двуизмерна ехоКГ, Lipshultz et al. (1991) установяват значително по-висока честота на нарушения в контрактилитета на ЛК, но при по-голяма възраст и по-продължително проследяване на изследваните.

В общата популация левокамерната диастолна дисфункция е в пропорционална зависимост от възрастта (Fisher 2003), а АХ е един от

важните прогностични критерии за развитието ѝ (Paulus 2007). В настоящата серия АХ се среща по-често при лекуваните за ХЛ, като малка част (8,5%) от преживелите ОЛЛ имат повишено АН. Въпреки по-младата им възраст обаче, по-малкия „товар“ от традиционни РФ и независимо от липсата на експозиция спрямо медиастинална ЛТ, преживелите ОЛЛ се представят с параметри на намален левокамерен комплайънс, сходни с тези при индивидите, лекувани за ХЛ. Последните са по-възрастни, подложени са на комбинирано въздействие на А и медиастинална ЛТ и имат по-висок кардиометаболитен риск. Този феномен на „изравняване“ вероятно е резултат от по-силен кардиотоксичен ефект на А, приложени в ранното детство (при ОЛЛ) в сравнение с приложението им в юношеска възраст (при ХЛ). Съвременен експериментален модел предлага възможно обяснение, доказвайки че про-апоптотичните сигнали в митохондриите на сърдечния мускул са много по-активни в ранните фази на индивидуалното развитие, което прави децата особено чувствителни към кардиотоксичното действие на ХТ (Sarosiek 2017). Стриктно сърдечно мониториране, но и своевременно медикаментозен контрол на АН без изчакване на ефект от общи мерки (диета, движение) при преживелите МХ, особено при пациентите, диагностицирани с ОЛЛ в ранна възраст и при пациентите с ХЛ, понесли по-интензивна терапия, е от критично значение за предотвратяване на по-нататъшно развитие на СН при тях.

Оценката на контрактилната функция чрез TDI в нашата серия установява сигнификантно забавена релаксация на ЛК (Em) и намалено съотношение на ранната и късна миокардна скорост (E/A) на двете сърдечни камери, особено при лекуваните за ХЛ. Ранна диастолна дисфункция е обективизирана чрез TDI и от други автори. Dogur et al. (2004) установяват, че тя предшества систолната, като абнормностите в диастолните показатели са предиктори за по-нататъшно влошаване на сърдечния статус.

По-нови студии доказват, че след кардиотоксична ХТ нарушена функция на ДК предшества левокамерната дисфункция. Дори при ниска кумулативна доза А ($< 120 \text{ mg/m}^2$) се установява сигнификантно понижение на ранната диастолна скорост и съотношението E'/A' , измерени в областта на латералния трикуспидален пръстен. Тези промени настъпват по-рано от ЛК дисфункция и са значително по-чести (58% срещу 4%) от нея (Kocabaş 2014). Във връзка с това, някои автори изказват хипотеза за по-силен кардиотоксичен ефект на ХТ върху ДК (Temming 2011).

В общата популация, при редица остри и хронични сърдечни заболявания, показателите на деснокамерната функция са по-надеждни предиктори за прогресиране на СН или за смъртност, отколкото

левокамерните индекси. При тези състояния, показатели на лонгитудиналната функция на ДК като Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) и систоличната скорост в областта на трикуспидалния пръстен имат независимо прогностично значение (Guazzi 2013; Larose 2007). В студия, обхващаща 246 индивиди в дълготрайна ремисия на малигнени лимфومي и ОЛЛ, лекувани през периода 1970 – 2002 г., чрез TDI се установява сигнификантно влошаване в показателите на ДК функция при преживелите, като рискът е 33 пъти по-висок в сравнение с този при 211 съответстващи по възраст, пол и наличие на традиционни кардиоваскуларни РФ здрави контроли. В същото време конвенционалната ехоКГ не показва промяна в обемите и размерите на ДК. Поне един абнормен показател на деснокамерната контрактилна функция е налице при 30% от преживелите - трикратно по-често в сравнение с проявите на левокамерна дисфункция. Лекуваните с А и особено с медиастинална ЛТ имат значимо по-ниски TAPSE, пикова систолична миокардна скорост на ДК и strain, докато преживелите в групата без кардиотоксична терапия имат нормална ДК функция (Christiansen 2016). Липсата на лонгитудинално наблюдение при това изследване не дава възможност да се установи в какъв срок след края на терапията се развива деснокамерната дисфункция и каква е динамиката ѝ във времето.

Значителна част от пациентите с МХ в нашата серия също са подложени на интензивна терапия според по-ранни протоколи. Те са по-млади и с по-кратък срок на ремисията в сравнение с гореспоменатата кохорта. Функционалните показатели на ДК (E/A и TAPSE) показват индивидуални отклонения от референтните граници при малък брой от тях. Въпреки това, сигнификантно по-ниските средни стойности при преживелите в сравнение със здрави връстници насочват към начален стадий на прогресираща кардиотоксичност. Установени 11 год. след края на лечението, те ни позволяват да заключим, че деснокамерната дисфункция настъпва сравнително рано. Налична още в началото и средата на третата декада от живота на преживелите, тя със сигурност има неблагоприятно прогностично значение за сърдечната функция в по-късна възраст, въпреки че към настоящия момент ясни критерии за такъв тип прогноза липсват (Bergler-Klein 2016).

В крайна сметка TDI обективизира субклинична диастолна дисфункция и нарушение в показателите на ДК контрактилитет при лекуваните за ОЛЛ и особено при тези с ХЛ в изследваната от нас серия. Точното значение на конкретните абнормности, границите на отклонение и комбинацията от показатели, позволяващи изработване на алгоритъм за клинично поведение все още не са ясни. Все пак, нашият анализ подкрепя убеждението, че

съвременните методи на кардиологичното образно изследване имат големи възможности за установяване на ранни промени в сърдечната функция в сравнение с конвенционалното изследване (Bayzal 2010; Eidem 2001) и те следва да бъдат въведени рутинно в нашите центрове при дългосрочното проследяване на лекуваните за МХ деца. Понастоящем единствено индивидуалната динамика в изследваните параметри има потенциал да направлява терапевтичните решения. Необходими са по-нататъшни проучвания, формулиране на ясни критерии за прогноза и адаптиране на тези критерии към специфичната популация на преживелите злокачествено заболяване, лекувани с кардиотоксична терапия. Това ще позволи максимално ранно идентифициране на пациентите в риск, при които своевременна кардиопротекция (АСЕ инхибитори, бета-блокери и нови фармакологични агенти) би имала най-голям принос в поддържането на сърдечната функция и отсрочване на индуцираната СН.

Анализът на нашата серия установява очаквано по-висок процент НТ и затлъстяване при преживелите МХ в сравнение със здравите им връстници и е в унисон с наблюденията за повишена честота на НТ/затлъстяване след лечение за ОЛЛ (Meacham 2005; Zhang 2014). С BMI над 30 kg/m² и над 95-ти перцентил се представят 21,3% от преживелите ОЛЛ, при средна възраст 20,6 год. и период на проследяване 11,4 год. На приблизително същата възраст, затлъстяване е налице при 17% от преживелите ОЛЛ в серията на Garmey et al. (2008), като процентът нараства до 31,7% около 32-та им година. В по-ранно изследване честотата на затлъстяване е 31,3% в началото на третата декада от живота на участниците и 42,8% около 30-та им година (Oeffinger 2001). Други проучвания с различен мащаб не установяват повишена честота на НТ/затлъстяване след лечение за ОЛЛ в сравнение с общата популация (Belle 2018; Nysom 1999; Papadia 2007). Възможно е влиянието на генетични фактори, както и хранителните навици и поведенческите модели в региони с културални различия да обуславят разликите с нашата серия.

В отличие от най-честите заключения в литературата, ние установяваме че НТ и затлъстяване доминират при мъжкия пол, особено сред навършилите пълнолетие. Независимо от преобладаващия дял жени сред облъчените с КЛ в доза 24 Gy, не установяваме описаните от Oeffinger et al. (2003) висока честота на обезитет и значимо повишен кардиоваскуларен риск при жените след висока доза КЛ. Обратно, въпреки липсата на съществена разлика между преживелите от мъжки и от женски пол по отношение на възрастта при диагнозата, терапевтичните въздействия (вид на използвания протокол, понесена кумулативна доза ГК и А, честота на проведена КЛ), фамилната обремененост със затлъстяване, дял на участниците с адекватен на

препоръките прием на калории и макронутриенти, както и независимо от сигнификантно по-високите показатели на двигателната им активност, мъжете в серията имат по-висок ВМІ в стойности, граничеши със затлъстяване, повишено количество мастна маса и по-голяма честота на висцерален адипозитет (ОТ и А/Г ratio) в сравнение с жените. Подобен диморфизъм в зависимост от пола е докладван и в някои по-нови изследвания (Chow 2013; Jarfeld 2005). В групата на преживелите мъже не се установява дефицит на растежен хормон, което значително би влошило нутритивния и метаболитен статус на участниците. Възможно обяснение за превалиране на НТ/затлъстяване при преживелите ОЛЛ мъже, независимо от по-слаб интензитет на понесената терапия (по-ниска доза КЛ) може да е предполагаемата от някои автори повишена чувствителност на мъжкия пол спрямо ГК терапия. Действително, независимо от сходна кумулативна доза ГК, при някои от тях поддържащото лечение, базирано на Преднизолон е с по-голяма от стандартната продължителност - 3 години.

С ВМІ между 85-ти и 94-ти персентил се представят 20% от децата и юношите с МХ в изследваната серия, а при други 20% ВМІ е над 95-ти персентил. ВМІ сам по себе си не е надежден индикатор за НТ/затлъстяване при децата, но стойности над 95-ти персентил са до голяма степен предиктор за морбидно затлъстяване в тази възрастова група (Barlow 2007). Освен това, ние установяваме и сигнификантно повишен $SDS_{ВМІ}$, който корелира силно с показателите на мастната маса при индивиди със затлъстяване именно във възрастта 9 - 18 год. (Vanderwall 2017). Анализът на телесната композиция също очертава манифестно по-голямо количество FM при децата с ОЛЛ в сравнение с контролите. Налице са следователно убедителни данни за висок процент НТ и затлъстяване сред пациентите в ремисия < 18-годишна възраст.

Преживелите ОЛЛ < 18 год. са лекувани преобладаващо (89,5%) по съвременни протоколи, с редуцирана доза ГК и ограничено приложение на КЛ в ниска доза. Възможно обяснение за високата честота на НТ/затлъстяване сред тях е използваният във фазата на реиндукция Дексаметазон, както и по-краткият интервал след края на лечението. Според някои автори Дексаметазон има по-силен обезогенен ефект и различен спектър на тъканна и органна токсичност в сравнение с Преднизолон (Warris 2016). Според скорошен мета-анализ, честотата на затлъстяване при преживелите ОЛЛ намалява 5 – 9 год. след края на лечението (Zhang 2014). В настоящата серия, тя се задържа доста по-висока при децата и юношите средно 8,3 год. след края на терапия с по-нисък интензитет. Това може да бъде отдадено на факта, че значителен процент от преживелите < 18 год. са диагностицирани и лекувани преди 4-та си година. В този смисъл, голяма

част (57,9%) от преживелите ОЛЛ деца и юноши и само 21,4% от навършилите пълнолетие са имали ранен adiposity rebound. Връзката между ранен AR и персистиращо HT/затлъстяване се доказва и от други автори (Love 2011; Reilly 2001). Не трябва да се пренебрегва и фактът, че преживелите < 18 год. имат значително намалена ФА, като делът на неактивните сред тях е твърде висок. Освен това, голяма част от лекуваните деца имат повишени спрямо препоръчителните за възрастта им калориен внос и прием на въглехидрати и мазнини.

Поради високия риск от хронична патология при преживелите МХ, за тях е важно да получат подходящи съвети за поддържане на нормално тегло. Затлъстяването все още е най-често измервано чрез ВМІ, но този инструмент е неточен, което личи и от нашите данни. Действително, анализът на база FМІ променя разпределението на участниците в субкатегориите на затлъстяване и показва подценяване на излишъка от мастна маса оценен чрез ВМІ при близо 12% от лекуваните за ОЛЛ и при 8% от тези с ХЛ. Неправилната оценка на количеството мастна маса в организма въз основа на ВМІ може да осуети адекватни медицински съвети предвид настоящи и бъдещи здравни рискове, както и интервенции, касаещи диетата и ФА. Повишеното количество масти в организма асоциира с АХ, ИР, дислипидемия и системно възпаление. Наличието на корелация между тези фактори е доказано убедително както при индивиди със затлъстяване (Fox 2007; Preis 2010), така и при такива с нормален ВМІ (Shea 2012). Следователно директното измерване на мастната маса може да даде по-ясна представа за метаболитния риск и по-точно да направлява превантивните стратегии.

Повишеният метаболитен риск при мъжете с МХ в анализираната серия е очевиден при техните антропометрични показатели, липиден профил и АН. При 94,1% от изследваните мъже с МХ, представящи се с HT/затлъстяване са налице поне два кардиоваскуларни РФ или разгърнат МС. За разлика от мъжете, голяма част от лекуваните жени (57,1% с ОЛЛ и 42,8% с ХЛ) с повишено количество мастна маса и реален риск за сърдечно-съдова заболяемост, остават „скрити“ зад нормален, дори нисък ВМІ (затлъстели с нормално тегло). При това, докато жените с ХЛ и критерии за NWO проявяват дислипидемия или други кардиоваскуларни РФ, тези с ОЛЛ нямат значими или множествени метаболитни аномалии, нито отклонения във физиологичните параметри, вероятно поради по-ранната си възраст. При тях обаче рискът от МС е близо 4 пъти по-висок в сравнение с индивиди с нормален % FM и нормално тегло (Romero-Corral 2010). Успоредно с адипозитет, изследването на телесната композиция в тези случаи установява и понижена мускулна маса – обстоятелство, което в перспектива може да

влоши глюкозната хомеостаза и да потенцира метаболитния риск (Boyd 2009)

Все още няма консенсус относно точните граници на здравословното количество мастна маса в организма. Предложените съобразени с възраст и пол арбитражни стойности варират в голям диапазон (De Lorenzo 2013, Marques-Vidal 2008). В нашето изследване, поради младата възраст на участниците, при оценка на NWO ние използваме по-нисък праг на % FM, дефиниращ НТ/затлъстяване. Ако прилагаме този критерий за измерване на НТ/затлъстяване спрямо всички участници, делът на затлъстелите сред преживелите би бил още по-висок, при запазване на сигнификантна разлика с контролите: 92,6% срещу 48%.

Очевидно преценката за НТ/затлъстяване на базата на количеството мастна маса варира според използвания показател и избраната cut-off стойност, което прави дефинирането на валидирани критерии наложително. Съществува обаче и основателно съмнение относно възможностите чрез % FM да се оцени точно количеството ѝ при таргетната група на лекуваните за ОЛЛ. Мастната маса се представя като процент от теглото, но при тези индивиди, както се вижда и от нашите данни, освен обезитет може да са налице и намалено костно минерално съдържание, както и ниска мускулна маса, което да доведе до надценяване на реалната честота на затлъстяването сред тази популация.

FMІ се оказва по-удачен за прецизиране на количеството мастна маса и прекласифициране на пациентите в субкатегориите на затлъстяване в нашето изследване. При изразяване на мастната и мускулна маса като индекси обаче, влияние оказва и потенциална, индуцирана от терапията промяна в ръста. В нашата серия например, при жените с ОЛЛ са налице сигнификантно по-ниски абсолютни стойности на LM и FFM, докато изразени като индекси, показателите не показват разлика с тези на контролите-жени. Това вероятно е резултат от значимо по-ниския ръст на жените с ОЛЛ в серията. Следва да се има предвид и че FFM е интегрален показател, който отразява едновременно мускулната и костната маса. Това прави възможен и допълнителен ефект от намалената КМП при облъчените с висока доза КЛ жени.

Независимо от използвания метод на оценка, преживелите МХ в нашата серия, показват от ранната си младост повишена честота на НТ и затлъстяване и имат по-голямо количество мастна маса в сравнение с връстниците си. Затлъстяването само по себе си е свързано с риск за ССЗ, но метаболитните усложнения зависят повече от разпределението на мастната тъкан. Метаболитната дисрегулация е свързана с централен (висцерален) адипозитет както при възрастни, така и при деца, докато глутео-феморалното натрупване на мастна тъкан има по-скоро протективен ефект (Booth 2014;

Karpe 2015). Антропометричен показател като ОТ е по-надежден за оценка на метаболитния риск в сравнение с BMI и при деца, и при възрастни (Galcheva 2011, Piché 2018). A/G ratio, измерено чрез DEXA, има подобно на ОТ значение за оценка на кардиометаболитния риск при здрави възрастни (Wiklund 2008) и при деца (Acouturier 2009; Samsell 2014). На фона на сигнификантно по-голямо количество FM и в андройдния, и в гиноидния компартимент, при мъжете и децата с ОЛЛ в нашата серия превалява абдоминален адипозитет, преценен на базата на сигнификантно повишени ОТ и A/G ratio. Освен това мъжете, лекувани за МХ демонстрират неблагоприятен липиден профил и показатели на кардиометаболитния риск както в сравнение с мъжете-контроли, така и спрямо лекуваните жени. Подобни са наблюденията на Miller et al. (2010). На сходна възраст и при сходна продължителност на проследяване, мъжете в изследваната от тях група, състояща се преобладаващо от лекувани за МХ в детството индивиди, имат сигнификантно по-високи % FM и мастна маса на торса, както и общ холестерол, LDL-C и ТГ в сравнение с контроли. КЛ и продължително екранно време са най-значимите независими предиктори за адипозитет и са факторите, асоцииращи с по-висок % FM, подобно на установеното от нас.

В нашата серия ОТ корелира силно и сигнификантно с A/G ratio и с BMI, и в по-слаба степен с % FM. Това означава, че както в общата популация, ОТ се оказва подходящ скриниращ метод за висцерален адипозитет и кардиометаболитен риск в групите на децата и на мъжете с МХ. При корелационен анализ при тях се установява положителна връзка между ОТ и показателите на кардиометаболитния риск (САН, ДАН, общ холестерол, триглицериди, LDL-C и инсулин, и отрицателна връзка с HDL-C.

При част от преживелите ОЛЛ в настоящата серия, предимно жени, се установява намалена мускулна маса. При мъжете по-често е налице манифестно увеличение на мастната маса и в по-слаба степен редукция на мускулната маса. При стандартизиране и приравняване на ALMI към референтни данни (NHANES) не се установява разлика в SDS_{ALMI} между пациентите и контролите, нито в подгрупите по пол. От друга страна, съотнасяне на ALM към индивидуалния адипозитет резултира логично в по-нисък усреднен AMLI_{FM} Z-score при мъжете, лекувани за ОЛЛ, съпоставени с контролите, с жените с ОЛЛ и с преживелите ХЛ, поради явно по-високия FM в тази таргетна група. С нисък ALMI_{FM} (ALMI_{FM} Z-score < -1,0) се представят по-често жените в сравнение с мъжете, лекувани за ОЛЛ (16,7% срещу 8,3%), което е и в съответствие с установения при тях доминиращ фенотип на телесна композиция с ниска мускулна маса при висок или нисък адипозитет. Вероятно роля за това има и понесената високодозова КЛ. Така

например при 365 пациенти от SJLIFE на средна възраст 28,6 год. и ≥ 10 год. след диагнозата, LM и LMI са по-ниски след проведена КЛ (Ness 2015). При прилагане на критериите на International Working Group (Fielding 2011), делът на преживелите ОЛЛ с намалена мускулна маса в настоящата серия нараства до съответно 42,8% и 7,7% при жените и при мъжете, отново със значим превес при женския пол. Разликата в получените резултати отразява разнообразието от инструменти и дефиниции за намалена мускулна маса при липса на унифицирани критерии, особено за млади възрастни и при лекуваните за МХ. В литературата до настоящия момент има единични съобщения за повишена честота на саркопенично затлъстяване след терапия за ОЛЛ в детството, но резултатите са на базата на непрецизирани модели (Mariott 2018).

Използване на Z-score, съобразяващ възраст и пол вместо арбитражно приета cut-off стойност за мускулната маса е по-адаптирано за младата възраст и следователно по-уместно при анализ в нашата група. Формулираните наскоро възрастово, полово и расово-специфични асоциации между ALMI и FMI съобразяват параметрите на мускулната маса с ефекта на адипозитета (Weber 2016) и позволяват по-голяма точност на оценката, особено при индивиди с изразени отклонения в нутритивния статус, каквито са участниците в настоящата серия. Според някои изследователи (Kim 2019), в условията на намалена мускулна маса, $ALMI_{FMI}$ индексът е по-точен в сравнение със съотнасяне на ALM към теглото или към BMI.

Смятаме, че не можем да обсъждаме „саркопения“ като такава в нашата група, тъй като не е използван функционален критерий. Адипозитетът от друга страна, е обективно анализиран и убедително доказан чрез няколко инструмента. Моделът „фенотип на телесна композиция“, използван при анализа, очертава един по-комплексен подход към феномена на саркопенично затлъстяване при индивидите с МХ от серията. Той откроява рисковата група на проблемен в метаболитно отношение фенотип (НА-LM). Мъжете, лекувани за ОЛЛ, значително по-често в сравнение със здравите контроли демонстрират телесен фенотип на повишен адипозитет и намалена мускулна маса. В известен смисъл, мъжете с ОЛЛ в изследваната от нас кохорта припокриват характеристиката на мъжете в напреднала възраст в общата популация, които по-често в сравнение с жените проявяват саркопенично затлъстяване. Разгледан в перспектива, такъв телесен фенотип предполага не само увеличаващи се с времето мускулна слабост, нестабилност и повишен риск от падания и фрактури, но и сериозна сърдечно-съдова патология, особено в контекста на предшестващата терапия. Ниска мускулна маса в съчетание с повишена мастна маса асоциира по-тясно с ИР, отколкото

затлъстяването само по себе си (Levine 2014; Lim 2010). От друга страна кардиометаболитният риск, обусловен от намалената мускулна маса е по-значим при млади възрастни, отколкото в старостта (Srikanthan 2010). Освен чрез адитивен ефект, адипозитетът и редукцията на мускулната маса имат потенциал и за синергично въздействие върху метаболитната хомеостаза, ССЗ и смъртността при преживелите, подобно на наблюдаваното в общата популация (Wannamethee 2015; Cooley 2015), но от много по-ранна възраст.

В сравнение с преживелите ОЛЛ, представляващи се с фенотипове 1, 2 и 3, мъжете с фенотип 4 (НА-LM) показват сигнификантна абнормност в нивата на LDL-C и аполипопротеин В, както и двукратно по-висок CRP. Отклоненията във възпалителната активност и в останалите показатели на липидния панел не достигат значима разлика, вероятно поради по-ниския BMI и малкия брой на участниците. Обратно, благоприятен в метаболитно отношение фенотип (висока мускулна маса и нисък адипозитет) е сигнификантно по-рядък сред преживелите ОЛЛ мъже. По мнение на изследователя, класифициране на база телесен фенотип позволява да бъдат индивидуализирани терапевтичните интервенции, насочени към подобряване на телесната композиция, с което в крайна сметка да се постигне снижаване на кардиометаболитния риск. Стратегията за загуба на тегло при индивиди с НА-LM фенотип не може да бъде основана на стандартен подход с нискокалорийна диета, а налага комбинация от силови тренировки, успоредно с режим, балансиращ повишен внос на протеини и намален прием на въглехидрати (Larsen 2010). Пълноценен хранителен режим и най-вече упражнения за мускулна сила са показани и при преживелите ОЛЛ жени с ниска мускулна маса, особено като се има предвид и тяхната намалена ФА. В крайна сметка 53% от изследваните от нас мъже и 78% от жените с ОЛЛ се нуждаят от интервенция за увеличаване на мускулната маса, а близо 40% от мъжете – и от стриктен контрол на кардиометаболитния риск.

Нашият анализ доказва повишен „товар“ от фактори на сърдечно-съдовия риск сред преживелите МХ в сравнение със здравите им връстници. Най-често срещаните РФ са дислипидемия, HT/затлъстяване, заседялост и тютюнопушене. Артериална хипертония и нарушения в глюкозната хомеостаза/диабет се проявяват при по-голямата възрастова група. Подобно на наблюдаваното в общата популация, ние установяваме увеличаване на честотата на РФ с възрастта, при значителен превес на преживели ≥ 18 год. с комбиниране на традиционните кардиоваскуларни РФ. Очертава се известна разлика в профила на РФ при двете групи лекувани пациенти: дислипидемия, АХ, нарушен гликемичен контрол и тютюнопушене са по-чести при преживелите ХЛ, а HT/затлъстяване и повишено екранно време - при тези с

ОЛЛ. Сходен профил на традиционни кардиоваскуларни РФ е установен при 8599 преживели неоплазма в детството от кохортата на CCSS (Meacham 2010). Вероятността за съчетание на няколко РФ в тази кохорта е 8-кратно по-висока (OR 8,2) след навършване на 40 год., а абдоминална и торакална ЛТ увеличават този риск двукратно при болните с ХЛ. В голяма европейска серия, АХ и дислипидемия се проявяват при лекуваните за неоплазма 6 - 8 год. по-рано, отколкото в общата популация, срещат се значително по-често при преживелите мъже, особено сред тези с ХЛ, а вероятността за развитието им се увеличава с възрастта без да достига плато (Faber 2018).

При преживелите МХ в нашата серия, особено при децата и при мъжете, както и след лечение за ХЛ, дислипидемия е сигнификантно по-честа и настъпва по-рано в сравнение със здрави контроли. Прави впечатление високият процент момичета/жени с изолирана абнормност в показателите на липидния панел. Жените имат по-нисък риск за атеросклероза и са по-предразположени към кардиотоксичност. В кохортата на CCSS, при жените се наблюдава много по-често конгестивна СН, а честотата на миокарден инфаркт е 40% по-ниска отколкото при мъжете (Mulrooney 2009). Независимо от това, смъртността от ССЗ при жените в същата кохорта е с 40% по-висока от тази в общата популация и настъпва значително по-рано (Mertens 2008). В серия от 156 преживели, преобладаващо с левкемия и лимфومي, мъжете и жените показват различен спектър на РФ за атеросклероза: мъжете имат по-висок LDL-C, а жените - по-висок CRP, но и при двата пола параметрите на липидния панел и на възпалителната активност, както и интегралните предиктори за сърдечно-съдов риск са сигнификантно повишени в сравнение със здравите им сиблинги (Lipshultz 2012). В този смисъл мониториране на показателите за системно възпаление и на липидния профил са необходими при лекуваните за МХ жени, независимо от нормалния BMI, предвид високия дял на затлъстели с нормално тегло сред тях.

Сравнението между групите в настоящата серия очертава до известна степен различен фенотип на атерогенна дислипидемия в зависимост от прекараното заболяване и от пола. Преживелите ХЛ проявяват по-често хиперхолестеролемия и повишен LDL-C при по-високи средни стойности и на двата показателя. Множествените отклонения в липидния панел при тях са по-чести в сравнение с преживелите ОЛЛ. При пациентите с ОЛЛ дислипидемичният профил включва основно и най-често повишени ТГ и нисък HDL-C при значимо увеличение на съотношението между тях, подобно на установеното от Morel et al. (2017) при 80 индивиди, преживели ОЛЛ от програмата Prévenir les Effets Tardifs des Traitements de la Leucémie Aigue Lymphoblastique chez l'Enfant (PETALE). Атерогенният аполипопротеин В е

сигнификантно повишен при мъжете от двете терапевтични групи. При липса на разлика в докладваната фамилна обремененост със затлъстяване и дислипидемия, и на значими различия в ВМІ между лекуваните за ОЛЛ и за ХЛ, тези отклонения биха могли да бъдат обяснени със сигнификантно по-голямата възраст на преживелите ХЛ ($304,8 \pm 59,1$ мес. vs $247,9 \pm 74,1$ мес., $p=0,003$). Не може да се изключат обаче и системен ефект от ЛТ, както и относително високият процент индуциран от терапията хипогонадизъм при мъжете с ХЛ (Corona 2007). Класически атерогенен профил (висок холестерол и понижен HDL-C) се среща най-вече при лекуваните жени.

Изследваните от нас мъже с ХЛ в дълготрайна ремисия се представят с подчертан кардиометаболически риск на средна възраст доста под 40 год. Значителна част от тях имат позитивирани биологични маркери (дислипидемия, повишена възпалителна активност ($CRP > 3$ mg/l) и HbA1c) и по-високи СЧ и ДАН в сравнение със здравите си връстници. Въпреки сходни с контролите средни стойности, АН при 25% от преживелите ХЛ е в границите на кардиоваскуларния риск, и то от средата на 20-те им години. Още по-тревожен е фактът, че близо 3/4 (72,7%) от мъжете, лекувани за МХ имат ДАН > 70 mm Hg. Това, както и нива на LDL-C > 100 mg/dl ($2,59$ mmol/l) представлява допълнителен риск за коронарна патология в светлината на най-новия лонгитудинален анализ във Framingham Offspring Study кохортата: здрави индивиди, изложени на високи САН, ДАН, LDL-C и нисък HDL-C във възрастта 20 – 39 год. имат 8 - до 30-кратно повишен риск за коронарни събития в последващия си живот в сравнение с тези, показали оптимални нива на същата възраст (Pletcher 2008). След съобразяване с другите РФ и с индивидуалната „траектория“ на промяна на тези параметри с напредване на възрастта, единствено ДАН и LDL-C запазват независимото си прогностично значение. В сравнение с индивиди, които в ранната си зрялост имат оптимално ДАН < 70 mm Hg, OR за коронарна болест нараства от 2,1 при ДАН 71 – 80 mm Hg до 3,6 при ДАН > 90 mm Hg. По същия начин, ниво на LDL-C > 100 mg/dl ($2,59$ mmol/l) увеличава риска 1,5 пъти при стойности 101-130 mg/dl и 2,4 пъти при LDL-C > 160 mg/dl в сравнение с оптимални нива във възрастта 20 – 39 год. Обширен мета-анализ подкрепя тези данни, като доказва, че в общата популация дори малки изменения в нивото на холестерола са свързани със смъртност от ССЗ (Lewington 2007).

Ефектът от слабо увеличение в стойностите на АН и липопротеините не е специално проучен при преживелите МХ. Все пак, макар и в рамките на референтните стойности, ДАН > 70 mm Hg, LDL-C > 100 mg/dl и повишение на $CRP > 3$ mg/l, могат да предопределят клинично значими последици (Lipshultz 2004). Това поставя въпроса за адаптиране на

толерираните прагове на някои физиологични и лабораторни параметри при проследяването на тази специфична популация, тъй като тези индивиди в най-пълна степен могат да получат здравни ползи от въвеждане на агресивни и най-вече ранни профилактични мерки. При тях своевременно установеният кардиоваскуларен риск е едновременно висок и поддаващ се на лечение.

Честотата на тютюнопушене сред преживелите МХ в настоящата серия е двойно по-висока от тази при контролите сред юношите. Делът на пушещите сред пациентите и контролите ≥ 18 год. също е в унисон с широката употреба на тютюн сред българските деца и възрастни. Алармиращ е значителният дял активни пушачи сред преживелите ХЛ, които са лекувани и с интензивна терапия. При тази група тютюнопушенето увеличава многократно риска от съдови инциденти и белодробна токсичност (Hudson 2009). Императивна е необходимостта от целенасочено въздействие върху лекуваните деца, особено юношите, което да им даде познания за риска от употребата на цигари и други субстанции в контекста на проведената терапия. Скриниране за този тип рисково поведение следва да бъде рефлекс на наблюдаващия екип по време на цялото последващо проследяване.

В изследваната от нас група се установява продължително екранно време, надхвърлящо средно с 1,0 час максимално толерираното, включително и при децата. В съвременна швейцарска кохорта от 766 деца, лекувани за различни злокачествени заболявания, включително левкемия (37%) и мозъчни тумори (16%), на ср.възраст 12,5 год. и приблизително 9 год. след диагнозата, средното екранно време е 91 мин./дн., като 68% от децата спазват препоръките за екранна експозиция < 2 часа/дн. Независимо от липсата на сериозни съпътстващи заболявания или ятрогенни усложнения, значително по-нисък процент от изследваните от нас деца и юноши прекарват пред екран време в рамките на препоръчителното. Тази тенденция е още по-изразена при навършилите пълнолетие, но разликите в честотата на заседяло поведение не са толкова големи на фона на увеличено екранно време и при контролите от двете възрастови групи. Поведението на нашите пациенти следва това в общата българска популация понастоящем, в която по данни на De Craemer et al. (2015) само 29,3% постигат необходимото активно време за денонощието, и то в двигателно най-активната възраст – 3 до 5 год.

Нашият анализ не установява директна корелация между по-дълго време пред екран и маркерите на кардиометаболитния риск. Налице е обаче пропорционална връзка между екранното време и OR за тежки и общи ССЗ при пациентите с ОЛЛ. Подобна тенденция установяват Landy et al. (2012). Сред преживелите от CCSS, заседяло поведение асоциира с всички кардиометаболитни РФ с изключение на дислипидемия, независимо от

демографската характеристика и терапевтичната експозиция на преживелите (Meacham 2010). Обратно, при пациенти в ремисия на тестикуларен карцином, индивидите с интензивна ФА имат сигнификантно по-нисък FRS в сравнение с неактивните (Feldman 2018). Следователно, трайно намаление на ФА след края на лечението може да потенцира общия риск за ССЗ. От друга страна ние установяваме корелация между показатели на ФА и на телесната композиция, в частност % FM (отрицателна зависимост) и мускулната маса (положителна връзка). Всичко това очертава ФА едновременно като фактор за кардиоваскуларен риск, в случаите когато тя е намалена, но и като средство за снижаването на този риск.

Интегралните системи за оценка (FRS и MC) потвърждават повишен кардиометаболитен риск при преживелите, особено при мъжете. Чрез групиране на сходни, но не напълно съвпадащи параметри, двата модела успешно идентифицират индивидите в риск. Разгърнат MC след лечение за МХ е налице при 14,9% от изследваните на средна възраст 22,1 години и средно 11,4 години след края на терапията. Честотата му е сигнификантно по-висока в сравнение с контролната група, в която няма индивид с пълна клинична изява на синдрома. В общопопулационни кохорти без затлъстяване се открива сходен процент на MC, но на двойно по-голяма възраст (Suliga 2016). В съвременни серии лекувани за ОЛЛ пациенти, честотата на MC е 10,3% и 33,6% при съответно 16- и 25-годишен срок на проследяване (Oudin 2018; Nottage 2014). В три случай-контрола изследвания, с MC се представят 13,5% от преживелите срещу 4,1% от контролите, при относителен риск за развитие на MC 4,36 (Faienza 2015).

Както в общата популация, честотата на MC при преживелите в настоящата серия нараства с възрастта, но 10,5% от лекуваните за ОЛЛ деца проявяват разгърнат MC още в ранна юношеска възраст и приблизително 6 год. след края на терапията. Високият процент на MC при преживелите МХ в средата на 20-те им години е тревожна с оглед подчертания обезогенен риск в България (Iotova 2009; Temelkova-Kurktshev 2010). Нещо повече, макар и близък до нормалния, BMI при индивидите в ремисия на ОЛЛ и ХЛ е сигнификантно по-висок в сравнение с връстниците им.

Подобно на съобщеното от Oudin et al. (2016) и Gunn et al. (2016), в нашата серия MC е сигнификантно по-чест при мъжете, лекувани за ОЛЛ и общо при мъжете с МХ в сравнение с мъжете-контроли и значително по-чест сред преживелите мъже, в сравнение с преживелите жени. Мъжете проявяват по-голям брой, по-разнообразни и с по-голям относителен дял маркери на MC - дислипидемия, АХ, хипергликемия, докато при жените се среща по-често абдоминално затлъстяване, преценено чрез ОТ. Тази разлика в

групирането на рисковите фактори в зависимост от пола наподобява характеристиката на МС в общата популация и е в съзвучие с описваната при конвенционална терапия на ОЛЛ (Wei 2015).

Изследваните от нас участници представляват разнородна в терапевтично отношение група, подложена на интензивно лечение, особено по отношение на ЛТ. Дозите и възрастта при облъчване са твърде хетерогенни. Вероятно поради малкия брой пациенти с ОЛЛ, дозата на КЛ не е сигнификантен РФ за развитие на МС, но и в доста по-голяма серия Nottage et al. (2014) правят същия извод. В кохортата на L.E.A. за първи път се доказва повишен риск от МС (OR 1,68) и при лекуваните единствено с ХТ (Oudin 2018). По-нови изследвания установяват, че абдоминална ЛТ в доза > 36 Gy при болни с ХЛ асоциира с близо трикратно по-висок риск за развитие на диабет (OR 2,6) в сравнение с общата популация (van Nimwegen 2014).

Преживелите МХ в настоящата серия имат ранна експозиция спрямо констелация от неблагоприятни биологични и поведенчески фактори, което прави риска за ССЗ в последващия им живот особено висок. Вероятно реалният дългосрочен сърдечно-съдов риск е много по-висок от изчисления, тъй като FRC не отчита параметри като ДАН, LDL-C, CRP, както и нови биомаркери, тъй като те не са включени при първоначалното изследване предвид неговата давност.

Framingham Risk score ratio е сигнификантно по-висок в сравнение с контролите при групата на мъжете с МХ, в отличие от жените. Разлика в зависимост от пола е явна и при оригиналната кохорта на Framingham Offspring Study, където абсолютният риск е два пъти по-висок при мъжете (Pencina 2009). Значимата разлика в OR при групата на лекуваните за ХЛ и при мъжете с терапия за МХ, установена на базата на FRS потвърждава резултатите, получени при оценка посредством индивидуалните РФ, където мъжете се представят с по-тежък „товар“ и комбинация от няколко неблагоприятни параметри на риска. При това, 1/4 от преживелите ОЛЛ мъже и близо половината от тези с ХЛ имат високорисков скор ($OR \geq 4$) за тежък сърдечно-съдов инцидент. Landy et al. (2012) използват същия оценъчен модел при пациентите, включени в Cardiac Risk Factors in CCSS. Въпреки че не успяват да установят сигнификантна разлика между степента на кардиометаболитния риск при преживелите и здрави контроли, нито зависимост от типа на заболяването и вида лечение, те обективизират високорисков скор (≥ 4) за тежки сърдечно-съдови инциденти при 12% от лекуваните за неоплазма в детството.

Анализът показва, че дългосрочен риск, и то изразен като OR, е по-информативен при тази популация. Кратък хоризонт при млади индивиди не

е достатъчен за реална преценка на цялостния риск и ефекта от неблагоприятните фактори в процеса на остаряването. От друга страна възрастта, отчитана като фактор на риска в глобалната скала, обичайно води до нисък скор при субектите между 20 и 39 год. При комплексните оценъчни модели възрастта е мярка за продължителността на експозицията. При лекуваните за неоплазма в детството обаче, значението ѝ не е толкова адекватно, доколкото терапевтичните въздействия са ранни, а индивидите са все още млади. Използването на OR, съотнесен към този на индивид на същата възраст и от същия пол, но без нито един от останалите рискови детерминанти ограничава ефекта „възраст“ върху крайния индекс. Изместването на фокуса върху останалите РФ прави релативния риск по-подходящ при младата популация на лекуваните за МХ в детството.

Съществува основателно съмнение, че FRC, създаден на базата на валидни за общата популация данни, е универсален модел с възможност да оценява реално риска за ССЗ при преживелите неоплазма (Feldman 2018; Law 2017). Следва да се отбележи все пак, че изследванията до момента използват 10-годишен риск за общи ССЗ и не оценяват релативен риск.

Доколкото терапията на злокачествените заболявания включва различни увреждащи нокси и сама по себе си предопределя кардиоваскуларен риск, ефектът ѝ също следва да бъде отчитан комплексно. През последните години на базата на CCSS (n=13060) са разработени и валидирани модели и калкулатори - CCSS Cardiovascular Risk Calculator (ccss.stjude.org/calc), прогнозиращи риска за сърдечна недостатъчност (CCSS-CHF) (Chow 2015), както и за ИБС и инсулт (Chow 2018), които отчитат демографски фактори (възраст и пол), но основно терапевтичното въздействие (ЛТ - обща доза и обхванати области, А и алкилиращи агенти със съответни кумулативни дози). Приложението им обаче е специфично за ранната фаза след приключено лечение. Докладваните кохорти в този кратък интервал след края на експозицията и при твърде ранна възраст на преживелите имат ниска коморбидност, а честотата на традиционните РФ е незначителна. Отчитайки тези обстоятелства, в скорошно проучване същият изследователски екип доказва, че традиционните кардиоваскуларни РФ запазват значението си на независими предиктори за ССЗ при преживелите на възраст 20 – 35 год. Модел, комбиниращ демографски показатели, терапевтична характеристика и традиционни РФ (дислипидемия, АХ и диабет) успешно прогнозира СН, ИБС и инсулт. В този модел АХ и диабет, наред с приложението на А и ЛТ, са параметрите с най-голямо влияние върху последващите ССЗ (Chen 2019). Следователно превенцията на традиционните кардиоваскуларни РФ още от детска и юношеска възраст е точно толкова важна, колкото и овладяване на

най-сериозните рискове, свързани с онкологичната терапия.

Настоящото изследване установява влошени характеристики на костното здраве след терапия за ОЛЛ в детска възраст, особено при индивидите, достигнали пълнолетие и при жени. Голяма част от изследванията при преживели МХ в детството докладват ниски показатели на КМП при мъжкия пол (Tillmann 2002; Siegel 2017). Сигнификантно абнормните параметри на КМП при жените с ОЛЛ в нашата серия и преобладаването на женския пол сред индивидите с умерен дефицит на КМП в отличие от публикуваните данни, могат да бъдат обяснени с понесените терапевтични въздействия - високи кумулативни дози ГК и най-вече висока доза КЛ. По-голяма част от облъчените с 24 Gy пациенти са момичета. Една от най-големите системно проследявани кохорти с конвенционално лечение за ОЛЛ (SJLIFE) показва сходни резултати, като единствено КЛ в доза ≥ 24 Gy корелира сигнификантно с $\text{SDS}_{\text{BMD}} \leq -1,0$ (OR 2,05), а жените демонстрират повишена ранимост при високата радиотерапевтична доза (Gurney 2014). Малкият брой участници и случайната диспропорция между пациентите от двата пола, лекувани в по-ранния времеви период в нашата група, не ни позволява категорично заключение в подкрепа на това наблюдение, въпреки еднопосочните резултати.

Характеристиката на преживелите жени с умерен дефицит на КМП в серията припокрива някои от РФ за остеопороза при менопаузални жени в общата популация (ниска телесна и мускулна маса, намалена ФА, тютюнопушене). Теглото има благоприятен ефект върху КМП, посредством директния биомеханичен ефект върху скелета, както и с известен протективен ефект на мастната тъкан (метаболизиране на андрогените в естроген). Ниски тегло и BMI корелират с абнормна КМП и в други серии на лекувани за ОЛЛ индивиди (Choi 2013; den Hoed 2015; Kaste 2006). Физическата активност има остеогенен ефект (Dias Qiueterio 2011; Bass 2002), опосредстван от мускулатурата. В този смисъл значително намалените мускулна маса и ФА на жените с дефицит на КМП в сравнение с останалите преживели и с контролната група са РФ за последващо задълбочаване на наличните още в ранната им зрялост абнормности в показателите на костното здраве.

Честотата на индивидите, с умерен дефицит на КМП след терапия за ОЛЛ в настоящата серия (13%) е относително по-ниска в сравнение с публикуваните данни. В по-голяма група с приблизително същия интензитет на лечение и дози на КЛ, оценена на средно 30-годишна възраст, при 2 пъти по-дълъг период на проследяване честотата на индивиди с дефицит на КМП е 24% (Thomas 2008). Следва да се вземе под внимание, че преживелите в нашата серия са сравнително млади, а оценката на КМП е на базата на

целотелесна DEXA. Целотелесната КМП отразява главно състоянието на кортикалните кости. Трабекуларните кости (лумбални прешлени, феморална шийка) имат по-интензивен метаболизъм и са по-податливи на неблагоприятно терапевтично въздействие (Kaste 2004), като промените в тях настъпват по-рано и са по-тежки. Целотелесното изследване не позволява и оценяването на КМП като волуметричен показател, което компенсира недостатъците на двуизмерния модел. В този смисъл са и препоръките на ISCD за изследване на КМП на лумбални прешлени като по-информативна в сравнение с останалите области, особено при деца и млади възрастни.

Анализът ни не установява разлика в КМП при индивидите с ОЛЛ < 18 год. в сравнение с връстниците им средно 8 год. след края на лечението. Възможно е това да е вследствие “наваксване“ в развитието на скелета след прекараното заболяване - 63,2% от тях са диагностицирани преди 5-та си година, а останалите 36,8% са на възраст < 10 год. при завършване на терапията. Следователно болестта и лечението ѝ не интерферира с интензивното натрупване на костна маса през пубертета, който е критичен за развитието на скелета период. Сигнификантно по-ниската ФА обаче, в съчетание с установените при тях нарушения в калциево-фосфорната обмяна поставят преживелите < 18 год. в риск за субоптимален индивидуален пик в минерализацията на скелета и последваща ранна морбидност.

Лечението на ХЛ е по-кратко и с по-малки кумулативни дози ГК. Дългосрочните последици върху костното здраве са сравнително редки и не толкова тежки. Ефектът от терапията върху костния метаболизъм при преживелите ХЛ е в две посоки. Първият възрастов пик на болестта съвпада с периода на най-интензивна минерализация на скелета и ГК интерферира с този процес. От друга страна ендокринните последици (хипогонадизъм и хипотиреоидизъм), индуцирани от ХТ и ЛТ, нарушават трайно скелетното развитие, предизвикват ранна загуба на костна маса и инхибират репаративните процеси на костта.

В нашата серия средната възраст при диагнозата е $11,7 \pm 3,5$ год. при момчетата и $14,8 \pm 1,7$ год. при момичетата. Доколкото при здрави деца и юноши минерализацията е изпълнена в по-голямата си част към 14-ата година при момчетата и 12-ата при момичетата (Whiting 2004), може да се изведе хипотеза, че болните от мъжки пол са лекувани точно около периода на максимално натрупване на костна минерална маса и са изложени на по-голям увреждащ ефект от ГК. Възрастта при диагнозата е независим фактор за КМП в нашата серия, но не потвърждава изцяло тази хипотеза. Не се потвърждава и наблюдаваната от някои автори обратна зависимост на КМП от възрастта при началото на лечение (Muszynska-Roslan 2014). Момчета,

диагностицирани на възраст > 14 год. имат 6,5 пъти по-висок риск за понижен SDS_{BMD} до 12-та година след терапията (Kaste 2009). Кумулативната доза ГК не е независим фактор за ниска КМП в настоящата група, вероятно поради големия брой болни с продължително лечение.

Анализът в цялата група преживели ХЛ не показва тежка абнормност в показателите на костното здраве при сравнение със здрави контроли и потвърждава наблюденията на други автори (Kaste 2009; Muszynska-Roslan 2014). Все пак, преживелите имат значимо по-нисък SDS_{BMD} от връстниците си и по-висока честота на умерен дефицит, като са засегнати единствено мъже, на фона на висок процент индуциран от терапията хипогонадизъм. Гонадната токсичност е пропорционална на кумулативната доза алкилиращи агенти (van Beek 2007). Приложените дози при изследваните от нас пациенти са значителни поради продължителна конвенционална терапия в по-ранния времеви период и включването на миелоаблативни режими през последните години. Освен това, облъчване в областта на тазовите и ингвинални лимфни вериги има потенциал за гонадна токсичност, какъвто е случаят при един от мъжете с ниска КМП в нашата серия.

Не можем да интерпретираме еднозначно ролята на ХТ (хипогонадизъм) и ГК (намалена минерализация) по отношение на КМП на преживелите, тъй като повечето от болните са лекувани с комбинирана химио- и ЛТ. В крайна сметка трима пациенти, лекувани с интензивна или продължителна ХТ, един от които и с висока доза ЛТ върху ингвинални/тазови лимфни вериги се представят с дефицит на КМП и понижен T-score в края на двадесетте си години.

Анализът в групата преживели МХ показва корелация между мускулната маса, показателите на ФА и КМП. Такава връзка е обективизирана в млада (Makovey 2005) и в напреднала възраст (Gomez-Cabello 2012), при здрави индивиди и при различни заболявания, включително МХ. Мускулната маса и най-вече мускулната сила на крайниците е сигнификантно и силно асоциирана с КМП при 493 индивиди в дълготрайна ремисия на ОЛЛ от кохортата на SJLIFE, очертавайки потенциалната роля на интервенции, насочени към укрепване на мускулатурата за подобряване на костното здраве (Joosse 2011). Значително намалената ФА на преживелите МХ в сравнение с връстниците им е РФ за последващо задълбочаване на съществуващите абнормности в показателите на костното им здраве. Мотивиране на пациентите към здравословен поведенчески модел и интервенции, насочени към увеличаване на мускулната маса и мускулната сила, имат потенциала да отложат и намалят късната морбидност и инвалидизация вследствие развитието на остеопороза.

Основна слабост на изследването ни е, че таргетните групи са малки и включват голям процент индивиди, лекувани в по-ранен период и с по-интензивна терапия. Вероятно по-високият дял жени в подгрупата на ОЛЛ с висока доза КЛ обяснява повишената честота на дефицит на КМП и намалена мускулна маса при тях. Липсата в миналото на унифициран терапевтичен протокол за лечение на ХЛ в детска възраст в центровете в страната, по-големите дози ЛТ, използвани включително и при деца, и невъзможността за обективно верифициране на постигнатия клиничен ефект към тогавашния момент предпоставят факта, че около 30% от пациентите с ХЛ в дълготрайна ремисия в тази серия са претретираны с конвенционалното си лечение. Това обяснява значимата честота на хипогонадизъм с или без дефицит на костна маса в нашата серия. В крайна сметка можем да направим извода, че дефицитът на КМП, установен в сравнително млада възраст при преживелите МХ, е следствие от интензитета на терапевтичната експозиция. Все пак, преживелите нямат тежка увреда. Налице е обаче риск за костното им здраве, който се очаква да нараства с възрастта. Насочено и риск-адаптирано проследяване на КМП при пациентите с терапия за МХ в детството е съществен компонент в дългосрочната комплексна грижа.

Настоящото изследване установява ниски показатели на ФА при лекуваните за ОЛЛ индивиди в сравнение със здрави контроли и понижен комплайънс спрямо съвременните препоръки за здравословна ФА. При това преживелите са доста млади и без съпътстващи заболявания, нито инвалидизиращи усложнения. Както е видно от данните ни, тяхната двигателната активност е намалена главно за сметка на свободното време, при повишено време, прекарано пред екран и в неактивно състояние. Това е неблагоприятно съчетание, тъй като ФА през свободното време зависи от желанието и волята на индивида и често е с по-големи от обичайните интензитет и продължителност. Това съответно води до по-големи ползи за индивидуалното здраве и дееспособност.

Особена тревога предизвиква подчертано ниската активност при децата и юношите на фона на адипозитет и неблагоприятен кардиометаболически профил. В съвременно изследване, 31% от 192 деца на сходна възраст имат адекватна на препоръчителната ФА след 5-та година от диагностициране на злокачествено заболяване (Mizrahi 2018). В друга серия от 105 деца и юноши, лекувани за неоплазма, сред които висок процент пациенти с мозъчни тумори (21%) и остеосарком (3%), само 39% от участниците не покриват препоръките за здравословна ФА през свободното време (Gilliam 2012), за разлика от високия процент неактивни подрастващи, установен от нас.

Причините за неактивното поведение са извън фокуса на нашия анализ,

но ние установяваме, че при част от децата в изследваната група ограничението на движението и на физическите упражнения е наложено от родителите като проява на свръхпротекция. Голяма част от тях са активно ангажирани с превоз на детето си до училище и за извънкласните му ангажименти, дори на кратки разстояния и при липса на очевидна необходимост. Активен транспорт и участие в училищните занимания по физическо възпитание имат значителен принос за допълнителни часове към ежедневната ФА при преживелите неоплазма деца (Ruegg 2012). Някои от участниците < 18 год. в серията ни имат умерена/интензивна ФА единствено по време на часовете по физическа култура в училище. Част от децата обаче са освободени и от тях без медицински аргументи и по преценка на близките си. Очевидно, силно намалената двигателна активност на изследваните от нас деца не е попадала във фокуса на внимание или е подценявана от медицинския екип при дълготрайното проследяване на тези пациенти.

В серията ни са единици родителите, съзнателно насърчили или подкрепящи практикуването на спорт от подрастващите. Семейната мотивация обаче е силен независим предиктор на ФА при преживелите неоплазма деца (Wright 2013). При тях мотивационната и материална (транспорт, осигуряване на достъп) подкрепа от страна на семейството е най-значимият фактор за движение и спортуване (Gilliam 2012). В известен смисъл, по-големият процент спортуващи и по-добрите показатели на ФА сред преживелите, навършили пълнолетие в нашата серия, са вероятно израз на грижа за собственото здраве, но и на стремеж да се следва нормалното поведение на здравите връстници извън контрола на семейната среда.

ФА при преживелите ХЛ жени е адекватна на препоръчителната и не показва значима разлика с тази на жените-контроли, вероятно поради реално по-ниската активност на жените в сравнение с мъжете и в общата популация (Aaron 1993). Възможно обяснение за подчертано ниските показатели на ФА при лекуваните за ОЛЛ жени е значителният дял сред тях на лекувани с висока доза КЛ. Действително, в кохортата на CCSS сигнификантно по-висок процент от жените, получили > 20 Gy имат намалена ФА в сравнение с облъчените с по-ниска доза (45,3% vs 34,8%) (Florin 2007). Предвид протективната роля на движението и в контекста на установените от нас ниска мускулна маса и намалена КМП при преживелите ОЛЛ жени, особено в случаите с КЛ > 20 Gy, императивно се налагат интервенционални въздействия, включващи и силови тренировки.

Съпоставяне на ФА при навършилите пълнолетие в нашата серия е до известна степен проблематично поради различния персонален профил на изследваните групи. В групата на контролите има малък брой братя/сестри на

преживелите. Въпреки сходната възраст, начинът на живот на участниците е до голяма степен различен. Част от преживелите ≥ 18 год., особено мъжете с ХЛ, които са и по-възрастни, са професионално ангажирани с ежедневен физически труд, а това реално намалява вероятността за спортни занимания в свободното време. От друга страна, по време на ежедневните си задължения лекарите и студентите по медицина са по-неактивни, но като по-добре информирани относно ползите от ФА могат да компенсират заседялото поведение със спортна дейност в свободното време. Затова сме убедени, че сумарният показател активно време/седмично е по-удачен инструмент при съпоставяне на пациенти и контроли, отколкото GLAs.

Съществуват множество затруднения при сравняване на ФА на различни популации на базата на въпросници. Дори и при кратък времеви интервал, когнитивният ресурс, необходим за преработка на информацията и формулиране на отговор е значителен. При това, епизодите на структурирана при специфични условия интензивна активност са по-достоверно и пълно отчитани, отколкото тези на умерена активност, често краткотрайни и епизодични (Sallis 2000). В този смисъл редовното практикуване на спорт, установено при контролната група е до известна степен по-достоверно като информация, докато в групата на преживелите ФА би могла да бъде субективно преценена. Възможни грешки и несъответствия между реалната и докладваната от лекуваните за МХ ФА могат да са резултат и от когнитивни нарушения вследствие проведена КЛ, липса на автономност при преценката, или неадекватна оценка от страничен наблюдател (родител). Освен това, последиците от заболяването (затлъстяване, намалена мускулна маса) затрудняват двигателната активност, а това, както и намалените физическа дееспособност и тренираност, реално увеличава субективните усещания за „сърцебиене“, „ускоряване на дишането“ и „изпотяване“, дефиниращи интензитета на ФА. По този начин субективното усещане може да надцени реалното усилие (Shepard 2003). Все пак, корелационният анализ откроява сигнификантна връзка между изследваните показатели на ФА и параметрите на мастната и мускулната маса при лекуваните за ОЛЛ в нашата серия, което подсказва, че използването на бърз и необременяващ тест като GLTEQ в ежедневната практика е достатъчен за разграничаване на активните от неактивните индивиди. Съвременните дигитални технологии предлагат удобни инструменти за измерване на ФА, данните от които могат да бъдат своевременно комуницирани на проследяващия екип.

Физическата активност при лекуваните за ОЛЛ асоциира с подобрени показатели на телесната композиция: увеличение на LM и AML и намаление на % FM. От друга страна анализът показва, че при тази група активност в

границите на минималната препоръчителна не е достатъчна за преодоляване на индуцираните от лечението НТ, централен обезитет и промени в телесната композиция. Следователно обучение и мотивация на пациентите и родителите и интервенции в посока на системни и контролирани физически занимания с цел укрепване и увеличаване на мускулната маса и подобряване на КМП, както и подходящ диетичен режим още от началото на лечението са категорично наложителни при тези млади хора, с прояви на обездвижване, повишен риск за сърдечни, съдови и метаболитни усложнения и влошено костно здраве.

Включена рано след завършване или дори още в хода на терапията, ФА подобрява в по-голяма степен и по-ефективно КМП, мускулната маса, мускулната сила и функционалния капацитет на сърцето и белия дроб (Kaste 2006; Wolin 2010; San Juan 2007). Затова и времето за промяна на стереотипите при лекуваните за МХ деца е от критично значение. Идентифицирането на ситуации на родителска свръхпротекция и на млади възрастни с неактивно поведение следва да бъде фокусна точка при дълготрайното проследяване на пациентите, включително и в онкологичните центрове. Възприемането на здравословен поведенчески модел в юношеството и ранната зрялост оказва продължителен благоприятен ефект както върху качеството на живот, така и върху преживяемостта на тази ранима популация.

VI. Основни изводи

1. TDI обективизира субклинична диастолна дисфункция на лявата и дясната сърдечни камери и влошени показатели на деснокамерния контрактилитет.
2. Изследване чрез NT-pro BNP не допринася за ранно идентифициране на индивиди в риск за кардиомиопатия.
3. Преживелите ОЛЛ, особено в детско-юношеска възраст и мъжете, се представят с висок процент НТ/затлъстяване и повишени количествени показатели на мастната маса в организма.
4. Пациентите с ОЛЛ, лекувани с висока доза краниална лъчетерапия (24 Gy) имат сигнификантно по-голямо количество мастна маса в организма в сравнение с лекуваните без или с по-ниска доза КЛ.
5. Половината (57,14%) от жените, лекувани за ОЛЛ се представят с адипозитет на фона на нормален, дори поднормен ВМІ (затлъстели с нормално тегло).
6. Комплексната оценка на показателите на мастната и мускулната маса очертава тенденция към саркопенично затлъстяване след лечение за ОЛЛ.

7. Дислипидемия, HT/затлъстяване и заседяло поведение са най-честите традиционни фактори на кардиометаболитния риск при лекуваните за МХ.
8. Преживелите МХ имат неблагоприятен поведенчески модел: тютнопушене (при децата и при мъжете с ХЛ) и заседял начин на живот (при преживелите ОЛЛ). Установява се и висок процент на практически неактивни индивиди, особено сред децата и юношите (31,6%).
9. Метаболитен синдром е сигнификантно по-чест (особено при навършилите пълнолетие и при мъжете) и настъпва много по-рано при лекуваните за МХ в сравнение със здрави индивиди на същата възраст. Биомаркерите му се позитивират в кратък срок след края на терапията.
10. Лекуваните за МХ, особено мъжете с ХЛ, подложени на интензивна терапия, имат висок дългосрочен OR за общи сърдечно-съдови заболявания и тежки съдови инциденти.
11. Framingham Risk Score с дългосрочна перспектива, изразен като OR е приложим при преживелите МХ и може да направлява индивидуалната стратегия за превенция.
12. Лекуваните за МХ имат по-ниска костна минерална плътност, включително съобразен с възрастта Z-score, около периода на индивидуалния максимум.
13. Жените, подложени на по-интензивна терапия за ОЛЛ демонстрират значимо по-голям относителен дял (33,3%) на понижена костна минерална плътност ($SDS_{BMD} < -1,0$).
14. При мъжете, лекувани за ХЛ, индуциран от терапията хипергонадотропен хипогонадизъм е условие за умерен дефицит на костна минерална плътност ($SDS_{BMD} < -1,0$).
15. Лечение на МХ в детството с висока доза краниална лъчетерапия и абдоминална лъчетерапия има косвен неблагоприятен ефект върху костната минерална плътност.
16. Едва 5% от децата и по-малко от половината (42,5%) от преживелите ОЛЛ покриват препоръките за минимална здравословна физическа активност. Физическата активност е намалена за сметка на спортни занимания и движение през свободното време, особено при децата и жените.
17. Физическа активност в границите на минималната препоръчителна не е достатъчна за преодоляване на индуцираните от лечението наднормено тегло, централен обезитет и промени в телесната композиция при преживелите ОЛЛ.
18. Ниската двигателна активност асоциира с намалена костна минерална плътност при лекуваните за ОЛЛ жени.

VII. Приноси на дисертационния труд

1. Настоящата работа е първото в България изследване на индивиди с ОЛЛ и ХЛ, лекувани в детството, оценяващо комплексно най-честите късни ефекти от терапията на тези заболявания – сърдечно-съдова патология и костно здраве.
2. За първи път у нас се проучват честотата и съчетанието на традиционните фактори на сърдечно-съдовия риск в тази таргетна група.
3. За първи път у нас се публикуват данни за честотата на МС сред индивиди, лекувани за МХ в детството.
4. Настоящото изследване е първото у нас и е сред малкото в света, които изследват приложимостта на общопопулационни интегрални предиктивни системи за оценка на кардиоваскуларния риск при преживелите ОЛЛ и ХЛ.
5. За първи път у нас се изследва подробно чрез DEXA телесната композиция на преживелите МХ.
6. За първи път у нас се корелират данни за телесната композиция (мастната маса и мускулната маса) със стандартните антропометрични показатели (тегло, BMI, ОТ) и с кардиометаболитния риск при индивиди, лекувани за ОЛЛ и ХЛ в детството.
7. До момента, това е първото известно ни проучване в световен мащаб, анализиращо мускулната маса, съотнесена към индивидуалния адипозитет при лекувани за МХ индивиди.
8. За първи път у нас и в света е изследван фенотип на телесна композиция при лекувани за МХ индивиди и връзката му с кардиометаболитния риск.
9. Това проучване представя първите в страната доказателства на базата на DEXA за влошено костно здраве след интензивно лечение на МХ в детството.
10. Потвърждават се данните в наличната литература за субклинична сърдечна увреда, засягаща систолната и диастолната функция на лявата, но и на дясната сърдечни камери, установени чрез по-нови методи на образно кардиологично изследване (TDI).
11. За първи у нас се изследва физическата активност при лекувани за МХ в детството индивиди и връзката ѝ с показателите на телесната композиция.
12. Това проучване е по наша информация първото, което изследва нездравословни поведенчески стереотипи (тютюнопушене, заседяло поведение) сред тази високо-рискова популация.

VIII. Заключение

Резултатите от настоящото проучване потвърждават формулираните хипотези. Насоченото изследване открива нарушения в сърдечната функция, параметрите на телесната композиция и метаболитния профил при преживелите МХ и очертава недвусмислено повишен кардиометаболически риск и влошено костно здраве. Въпреки понесената интензивна терапия, констатираните отклонения не са тежки. Те обаче са налице още от ранната зрялост на лекуваните в детството индивиди и потенцирани от установените при тях нездравословни поведенчески стереотипи (намалена физическа активност, заседялост и тютюнопушене), ще се развиват във времето. Голяма част от откритите абнормности не са специфично търсени в процеса на досегашното рутинно клинично проследяване на пациентите, а останалите са до известна степен недооценявани като риск за последващи усложнения.

Във връзка с това смятаме, че ежегодният профилактичен преглед в центровете, наблюдаващи пациенти в дълготрайна ремисия на лекувана в детството МХ, трябва да бъде оптимизиран с включване на някои допълнителни елементи:

- Стриктен мониторинг на ръста (до приключване на растежа) и теглото, но също така на BMI и обиколката на талията и съотнасянето на тези показатели към съответните възрастови норми.

- Включване на разширен липиден панел и серумно ниво на витамин D към предвидените лабораторни изследвания.

- Рутинно провеждане на базисно изследване на костната минерална плътност при лекуваните за ОЛЛ пациенти след края на терапията.

- Използване на целотелесна DEXA за оценка на адипозитета и мускулната маса при селективни групи от преживелите ОЛЛ: облъчените с висока доза краниална лъчетерапия; юноши/мъже със затлъстяване; жени с нормално тегло и ниска физическа активност. Това ще позволи индивидуализиране на интервенциите, насочени към намаляване на теглото и увеличаване на мускулната маса при тези индивиди.

- Изследване на костната минерална плътност на лумбални прешлени при лекуваните с висока доза краниална лъчетерапия, особено при жени с нисък/нормален BMI и намалена двигателна активност.

- Кардиологично проследяване чрез конвенционална ехоКГ, допълнена от съвременни кардиологични образни изследвания (TDI). Влошаване на функционалните параметри следва да бъде индикация за агресивен контрол на артериалното налягане, дислипидемия и останалите традиционни кардиометаболически рискови фактори и за предприемане на своевременна кардиопротективна терапия.

- Рутинна и периодична оценка на двигателната активност на преживелите МХ.

- Скрининг за вредни навици – тютюнопушене и употреба на други субстанции, заседяло поведение/екранно време, при всяко посещение в центъра.

С осъзнаването на значимостта на късните последици от лечението на детските злокачествени заболявания и с напредване на познанието в тази област, дизайнът на новите терапевтични протоколи търпи промяна. Терапевтичната експозиция и кумулативните дози са прецизирани с оглед на техните дълготрайни въздействия, а в препоръките за наблюдение след края на лечението е включена оценка и на тъканната и органна токсичност. В национален мащаб обаче, голям процент от лекуваните преди началото на милениума пациенти в дълготрайна ремисия са понесли интензивна терапия и представляват група от млади възрастни с висок здравен риск, който ще се увеличава с времето. Проблем представлява фактът, че немалка част от тях са отпаднали от проследяване. Активното им издирване и наблюдение следва да бъде приоритет. Друг критичен аспект е фактът, че за голяма част от излекуваните липсата на субективни оплаквания е достатъчен аргумент за добро настоящо и бъдещо здраве и съображение против „ненужно“ посещение при медицински специалист, както и оправдание за нездравословни поведенчески модели.

В съвременния период интензификацията на лечението и успешното повлияване на пациенти с рефрактерна болест или рецидив създава друга немалобройна група преживели, чийто здравен риск многократно ще надхвърля този на лекуваните със стандартна терапия. Адекватното проследяване и профилактиката при успешно лекуваните в миналото и понастоящем индивиди с МХ изправят здравните специалисти и здравната система пред необходимостта от своевременни и специфични решения, и налагат необходимост от реорганизация на цялостната грижа.

Съществен проблем е липсата на профилактична насоченост по време на активното лечение. Именно през този период от терапията обаче, и родителите, и по-големите деца и юноши са най-възприемчиви към съвети за правилно хранене, движение и здравословни навици. В този не толкова кратък времеви интервал могат да се променят стереотипи и да се създават нагласи. Включването на специалисти - диетолози и рехабилитатори в ежедневната комплексна грижа в детските онкологични центрове има огромен потенциал за „преобръщане“ на установените тенденции към заседяло поведение и неправилно хранене, и противодействие на свързаните с лечението наднормено тегло/затлъстяване, намалена мускулна маса и метаболитни абнормности. Обучение, мотивационно въздействие и насочени интервенции

през този чувствителен период ще доведат до създаване на здравословни поведенчески стереотипи и тяхното фиксиране и поддържане през целия последващ живот на излекуваните деца.

Понастоящем проследяването на преживелите МХ в дълготрайна ремисия е поверено на педиатри-онколози и е до голяма степен лишено от дългосрочен фокус върху превенция на късните ефекти. То е особено проблематично при преживелите в зряла възраст. Необходимостта от предаването им на грижите на профилирани екипи от интернисти е осъзнато, но изработване на планове за организацията на този „преход“ е в самото си начало. Всичко това създава предпоставки всеки конкретен здравословен проблем на индивид от тази високо-рискова група да бъде диагностициран и решаван късно, едва след клиничната му проява, и то от общопрактикуващ лекар или специалист без задълбочени познания върху спецификата на съответната патология в контекста на предшестващото лечение. Това лишава медицинската грижа за преживелите неоплазма в детството от нейния изключително важен профилактичен аспект.

На базата на проведеното проучване и установените проблеми бихме могли да формулираме следните препоръки, касаещи периодите на активно лечение и проследяване на пациентите, лекувани за МХ в детството, някои от които са доказали ефективността си в международен план:

1. Въвеждане в детските онко-хематологични клиники още от самото начало на антитуморната терапия на комплексен подход с участие на диетолог и двигателен терапевт. Интервенционални програми, касаещи хранителния режим и физическата активност по време или рано след края на лечението са ефективни и безопасни инструменти за профилактика и отсрочване на късната морбидност, като при това не изискват голям материален ресурс.

2. Рекапитулация на понесената терапия и наблюдаваните в хода ѝ усложнения при всеки пациент в края на активното лечение с цел идентифициране и превенция на бъдещите здравни рискове. Използването на съвременните калкулатори за оценка на риска от сърдечна недостатъчност и съдови инциденти при лекуваните за неоплазма в детството би стратифицирало пациентите в рискови групи и би насочило наличния ресурс в посока, в която ефектът от профилактиката може да бъде постигнат при най-добро съотношение между полза и цена.

3. Структуриране на центрове за многопрофилно и специализирано проследяване на пациентите в дълготрайна ремисия на злокачествени заболявания с участие на медицински специалисти с експертиза в областта на късните ефекти от лечението на детските неоплазми, при осигурен плавен преход между педиатричното звено и центъра за възрастни. Смятаме, че този модел е по-адаптиран към актуалните ресурси и организация на здравната

грижа у нас, в сравнение със „споделен“ между ОПЛ и лекуващия екип модел на проследяване.

Убедени сме, че целенасочени усилия в тези посоки ще доведат до снижаване на късната болестност и смъртност сред успешно лекуваните за МХ деца и до значително повишаване на качеството на живот при тази увеличаваща се млада популация.

IX. Научни публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд

1. Белчева М., Ушева Н., Попова Р., Панчева Р., Христозова Хр., Калева В., Йотова В. Метаболитен синдром след приключено лечение по повод остра лимфобластна левкемия в детска възраст: резултати от един клиничен център в България. Педиатрия 2019,1:37-41
2. Белчева М., Панчева Р., Бочева Я., Балев Б., Калева В., Йотова В. Костна минерална плътност и нейните детерминанти при пациенти в дълготрайна ремисия на Хочкинов лимфом, лекувани в детска възраст – пилотно проучване от един център. ВМФ (VMF) 2019;8(2):78-85, ePub
3. Белчева М. Оценка на кардиометаболитния риск, телесната композиция и костното здраве при деца и юноши в дълготрайна ремисия на остра лимфобластна левкемия – протокол на изследване. ВМФ (VMF) 2019;8(2):90-98, ePub
4. Белчева М, Панчева Р, Ушева Н, Йотова В. Физическа активност при индивиди в дълготрайна ремисия на остра лимфобластна левкемия. XIV Национален конгрес по педиатрия с международно участие, Боровец, България, 27-30 Септември 2018
5. Белчева М, Ушева Н, Попова Р, Панчева Р, Йотова В. Честота и характеристика на метаболитния синдром след приключено лечение на остра лимфобластна левкемия и Хочкинов лимфом в детска възраст. XIV Национален конгрес по педиатрия с международно участие, Боровец, България, 27-30 Септември 2018
6. Белчева М, Попова Р, Ушева Н, Панчева Р, Йотова В. Телесен състав при индивиди, лекувани за остра лимфобластна левкемия в детска възраст. XIV Национален конгрес по педиатрия с международно участие, Боровец, България, 27-30 Септември 2018
7. Belcheva M, Iotova V, Popova R, Pancheva R, Usheva N, Balev B, Bocheva Y, Hristozova Hr, Kaleva V. Body composition, physical activity and nutrition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Vth ISPAD/VAPES Conference Diabetes and rare diseases, Albena, Bulgaria April 11-13, 2019

С благодарност към

Всички деца и техните семейства, пациентите и лекарите, взели участие като доброволци в проучването.

МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ и УМБАЛ „Света Марина“, Варна за осигуряване на условия за извършване на изследванията.

Научните ми ръководители проф. Виолета Йотова и проф. Валерия Калева за помощта и пълното съдействие.

Колегите, без които този труд нямаше да бъде факт:

Д-р Мария Димова;

Д-р Ралица Попова;

Доц. Ружа Панчева;

Доц. Наталия Ушева;

Доц. Яна Бочева;

Проф. Йото Йотов;

Проф. Боян Балев;

Лаборантите от Клинична лаборатория и Клиника по рентгенология и радиология.

Семейството ми за цялата помощ, разбиране и подкрепа.