

## Значение биоимпедансного анализа и антропометрии для прогнозирования осложнений у детей с онкологическими и неонкологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Г.Я. Цейтлин<sup>1</sup>, А.Ю. Вашура<sup>1</sup>, М.В. Коновалова<sup>1</sup>, Д.Н. Балашов<sup>1</sup>, М.А. Масчан<sup>1</sup>, С.В. Бельмер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Контакты:** Григорий Янкелевич Цейтлин grigoryts@yandex.ru

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) нашла широкое применение в лечении злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний. Течение посттрансплантационного периода часто сопряжено с различными осложнениями, которые могут значительно ухудшать клинические исходы трансплантации, поэтому возможность прогнозировать риски тяжелых осложнений имеет важное практическое значение. В работе проанализировано прогностическое значение ряда показателей антропометрии и биоимпедансного анализа (БИА), измеренных у пациентов до кондиционирования для оценки рисков развития тяжелых осложнений и гипофункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде (до 100-го дня). Антропометрия и БИА применялись в комплексной оценке нутритивного статуса с целью оптимизации нутритивной поддержки этих пациентов.

Перед кондиционированием и в различные сроки раннего посттрансплантационного периода обследован 101 пациент: 50 детей в возрасте от 5 до 17 лет обследовались с использованием БИА и антропометрии; 61 ребенок в возрасте от 6 месяцев до 4 лет обследовался с применением только антропометрического метода, биоимпедансный анализ в этой подгруппе не применялся в связи с возрастными ограничениями.

Показано, что прогностическое значение имеют 2 показателя БИА: фазовый угол (ФУ) и отношение активной клеточной массы к тощей массе тела (АКМ/ТМТ), а так же антропометрический показатель — окружность мышц плеча (ОМП). Так, у больных со значением  $ФУ \leq 4^\circ$ ,  $АКМ/ТМ < 0,45$  и  $ОМП \leq 10$ -го перцентиля до кондиционирования риск развития тяжелых осложнений в раннем посттрансплантационном периоде достоверно выше, чем у пациентов с более высокими показателями ( $p < 0,05$ ). Также при значениях  $ФУ \leq 4^\circ$ ,  $АКМ/ТМ < 0,45$  имеется существенно более высокий риск развития гипофункции трансплантата по сравнению с пациентами с более высокими значениями этих показателей ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** детская онкология, нутритивный статус, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, тканевый состав тела, биоимпедансный анализ, антропометрия

### Value of bioimpedance analysis and anthropometry for complication prediction in children with malignant and non-malignant diseases after hematopoietic stem cells transplantation

G. Ya. Tseytlin<sup>1</sup>, A. Yu. Vashura<sup>1</sup>, M. V. Konovalova<sup>1</sup>, D. N. Balashov<sup>1</sup>, M. A. Maschan<sup>1</sup>, S. V. Belmer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dmitriy Rogachev Federal Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is widely used in the treatment of malignant and autoimmune diseases. Various complications often develop during the post-transplantation period that can significantly impair the clinical outcomes, so the ability to predict the risk of severe complications is of great practical importance. Predictive value of some anthropometric indices and bioimpedance analysis (BIA) measured before conditioning to assess the risks of serious complications and graft hypofunction in the early post-transplant period (100 days) were analyzed. Anthropometry and BIA used in a comprehensive assessment of nutritional status in order to optimize the nutritional support of these patients.

101 patients were examined before conditioning and at different times during the early post-transplant period: 50 children (5–17 years of age) were examined using BIA and anthropometry, 61 children (6 months – 4 years of age) – using only anthropometry without BIA due to age restrictions. The prognostic value of the phase angle (FA), ratio of the active cell mass to lean body mass (ACM/LBM) and shoulder muscle circumference (SMC) was shown. Thus, in patients with  $FA \leq 4$ ,  $ACM/LBM < 0.45$  and  $SMC \leq 10^{\text{th}}$  percentile before conditioning risk of severe complications during early post-transplant period was significantly higher ( $p < 0.05$ ). Also, in patients with  $FA \leq 4$  and  $ACM/LBM < 0.45$  a significantly higher risk of graft hypofunction developing was observed ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** children oncology, nutritional status, hematopoietic stem cell transplantation, body tissue composition, bioimpedance analysis, anthropometry

### Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) нашла широкое применение в лечении злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний. Течение посттрансплантационного периода часто сопряжено с развитием тяжелых осложнений, вплоть до летальных, что связано с токсичностью высокодозной полихимиотерапии и торакоабдоминального облучения, применяемых в различных режимах кондиционирования, иммуносупрессией, развитием реакции «трансплантат против хозяина» и пр. Поэтому возможность прогнозировать риски тяжелых осложнений еще до начала кондиционирования имеет важное практическое значение.

Как было показано в нашей предыдущей работе, у детей после ТГСК ухудшается нутритивный статус и нарастает тканевый дисбаланс с относительным преобладанием жировой компоненты и уменьшением количества мышечной ткани, что эквивалентно снижению соматического пула белка в организме [1].

Биоимпедансный анализ (БИА) и его значение в комплексной оценке нутритивного статуса подробно описаны в работах различных зарубежных [2, 3] и отечественных авторов [4], а так же в наших прошлых работах [1, 5]. Этот метод основан на измерении электрической проводимости биологических тканей и позволяет оценить ряд показателей тканевого состава тела. Особый интерес в ряду этих показателей представляют фазовый угол (ФУ), как показатель состояния клеточных мембран, и активная клеточная масса (АКМ), отражающая метаболическую активность клеток.

ФУ определяется как арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений тканей тела человека, измеренных на частоте 50 кГц. ФУ характеризует состояние клеточных мембран [3, 4, 6]. Установлено, что при некоторых хронических заболеваниях величина ФУ коррелирует с тяжестью состояния пациентов и прогнозом [7]; при некоторых формах рака отмечен низкий показатель выживаемости больных со сниженными значениями ФУ [8–10].

АКМ — это совокупность клеток организма, потребляющих основную часть кислорода и энергии, выделяющих большую часть углекислого газа, т. е. активно участвующих в обмене веществ [2, 4]. АКМ не включает клетки соединительной, костной и других тканей с низкой скоростью обменных процессов. Понятие АКМ объединяет компоненты тела, подверженные наибольшим изменениям под влиянием режима питания, физических нагрузок, заболеваний, лечения. Таким образом, ФУ и АКМ являются чувствительными индикаторами состояния организма.

Учитывая вышеизложенное, представилось важным проанализировать возможность использования измеряемых показателей нутритивного статуса и тканевого состава тела для прогнозирования течения посттрансплантационного периода, в частности, для оцен-

ки рисков развития у пациентов тяжелых осложнений и гипофункции трансплантата.

**Цель работы** — оценить возможность прогнозирования рисков развития тяжелых осложнений и гипофункции трансплантата у детей в раннем периоде после ТГСК (до +100-го дня) на основе анализа показателей биоимпедансометрии и антропометрии.

### Пациенты и методы

Обследован 101 пациент (табл. 1) в возрасте от 6 месяцев до 17 лет (медиана возраста — 6 лет), из них БИА произведен 50 пациентам, и всем пациентам была проведена антропометрия. Мальчиков в исследовании было 59 (58 %), девочек — 42 (42 %).

Все пациенты обследовались до начала кондиционирования и в различные сроки раннего посттрансплантационного периода. Для обследования применялись следующие методы. Антропометрия (соматометрия) применена при обследовании всех пациентов ( $n = 101$ ). Массу тела (МТ) измеряли на медицинских весах с точностью до 100 г, длину тела определяли ростомером с точностью до 0,5 см. Индекс МТ (ИМТ) вычисляли по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{МТ (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$$

Кожно-жировая складка над трицепсом (КЖСТ) измерялась с помощью калипера AF-FT 03 с электронным индикатором. КЖСТ служит показателем состояния жировых депо, определение ее в динамике позволяет оценивать изменения жировой компоненты тела.

Окружность плеча (ОП) измеряли на уровне средней трети гибкой сантиметровой лентой со специальным устройством, позволяющим оказывать при измерении одинаковое давление на мягкие ткани. Окружность мышц плеча (ОМП) вычисляли по формуле:

$$\text{ОМП (мм)} = \text{ОП (мм)} - 3,14 \text{ КЖСТ (мм)}$$

ОМП отражает содержание соматического пула белка в организме, ассоциированного со скелетными мышцами.

Измерение ИМТ, КЖСТ и ОМП имеет существенное значение при комплексной оценке нутритивного статуса ребенка и его изменений в процессе лечения.

Показатели сравнивали с возрастным стандартом для детей по центильным таблицам: ИМТ [11]; КЖСТ и ОМП [12].

БИА осуществляли с помощью прибора ABC-01 («Медасс», Москва). Измерения проводили по стандартной схеме при частоте зондирующего тока 50 кГц, в положении пациентов лежа на спине с наложением адгезивных одноразовых измерительных электродов в области правых лучезапястного и голеностопного суставов. На основании полученных значений вычисляли: индекс жировой массы (иЖМ) = ЖМ (кг)/рост<sup>2</sup>

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов соответственно диагнозу основного заболевания

Диагноз	Число пациентов	
	Абс.	%
<b>Онкологические заболевания</b>		
Острый миелобластный лейкоз	26	25,7
Острый лимфобластный лейкоз	10	9,9
Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	5	5,0
Хронический миелобластный лейкоз	1	1,0
Бифенотипический лейкоз	1	1,0
Лимфома Ходжкина	2	2,0
Неходжкинская лимфома	2	2,0
Миелодиспластический синдром <sup>1</sup>	1	1,0
Нейробластома	11	10,9
Саркома Юинга	1	1,0
<i>Всего</i>	<i>60</i>	<i>59,4</i>
<b>Неонкологические заболевания</b>		
Приобретенная апластическая анемия	11	10,9
Анемия Фанкони	9	8,9
Анемия Даймонда–Блекфана	1	1,0
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	5	5,0
Синдром Вискотта–Олдрича	3	3,0
Гипер IgM-синдром	2	2,0
Хроническая гранулематозная болезнь	1	1,0
Синдром Чедиака–Хигаси	1	1,0
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	3	3,0
X-сцепленный лимфопролиферативный синдром	1	1,0
Лейкодистрофия	1	1,0
Синдром Гурлера	1	1,0
Рассеянный склероз	1	1,0
Остеопетроз	1	1,0
<i>Всего</i>	<i>41</i>	<i>40,6</i>
<b>ИТОГО</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

<sup>1</sup> Миелодиспластический синдром в стадии рефрактерной анемии с избытком бластов в трансформации.

(м<sup>2</sup>); индекс скелетно-мышечной массы (иСММ) = СММ (кг)/рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>); индекс АКМ (иАКМ) = АКМ (кг)/рост (м); и соотношение АКМ/ТМТ, которое показывает долю активно метаболизирующих клеток в тощей МТ.

В качестве тяжелых осложнений выделены<sup>1</sup>:

- 1) стероидный диабет;
- 2) эрозивный или язвенный гастродуоденит/энтероколит, сопровождающийся кровотечением;
- 3) гастродуоденит/энтероколит, не сопровождающийся значительными рвотой/диареей и кровоте-

нием, но длящийся по времени более 30 дней, либо имеющий волнообразное течение более 2 мес;

4) панкреатит, подтвержденный показателями панкреатической амилазы и липазы в биохимическом анализе крови, длительностью более 30 дней, или деструктивный панкреатит (панкреонекроз);

5) веноокклюзионная болезнь;

6) геморрагический цистит длительностью более 14 дней;

7) токсическая нефропатия длительностью более 30 дней;

<sup>1</sup>Примечание. Использованы общие критерии токсичности Национального института рака США (National Cancer Institute USA, Common Toxicity Criteria, NCI CTC). Выраженность орального мукозита оценивалась по шкале ВОЗ (WHO Oral Mucositis Assessment Scale).

- 8) острая почечная недостаточность;
- 9) токсикодермия длительностью клинических проявлений более 30 дней;
- 10) сердечно-сосудистая недостаточность степени Па и выше;
- 11) дыхательная недостаточность степени Па и выше;
- 12) энцефалопатия токсического либо инфекционного генеза;
- 13) тяжелая токсическая полинейропатия;
- 14) мукозит II степени и выше, сопровождающийся сильными болями, требующими купирования наркотическими анальгетиками, длящийся по времени 14 дней и более;
- 15) септический шок.

Если у пациента в период наблюдения отмечалось хотя бы одно из вышеперечисленных осложнений, его относили к подгруппе «есть тяжелые осложнения»; если не было ни одного из указанных осложнений, он относился к подгруппе «нет тяжелых осложнений».

Что касается гипофункции трансплантата, в подгруппу «есть гипофункция» относились пациенты, отвечающие хотя бы одному из следующих критериев:

- гипофункция трансплантата по гранулоцитарному росту (уровень лейкоцитов в периферической крови менее 1,0/мкл) 14 дней подряд и более;
- гипофункция трансплантата по гранулоцитарному росту длилась менее 14 дней подряд, но выявлялась повторно и суммарно занимала более 30 дней в раннем посттрансплантационном периоде;
- гипофункция трансплантата по мегакариоцитарному росту (уровень тромбоцитов в периферической крови менее  $20 \times 10^3$ /мкл), суммарно выявляющаяся более 20 дней в период от приживления до +100-го дня.

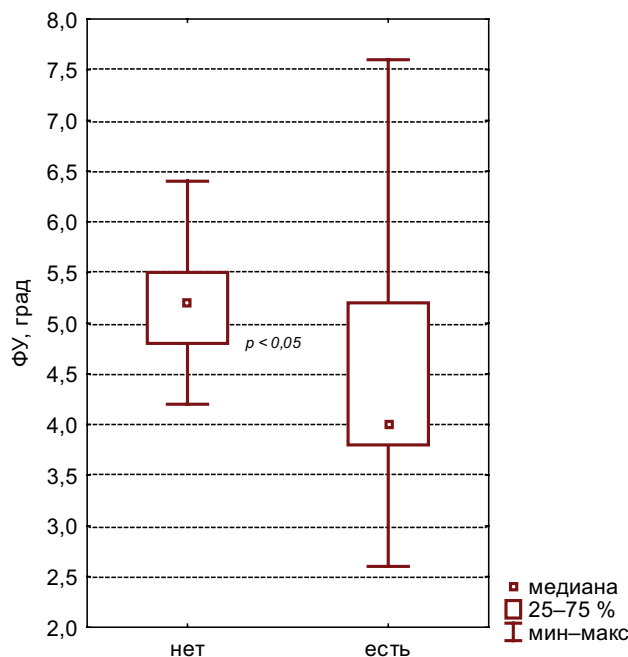
Статистическую обработку данных проводили с применением точного критерия Фишера, теста Уилкоксона и корреляционного анализа Пирсона с использованием пакета Statistica 7.0

### Результаты и обсуждение

Как сказано выше, все пациенты, обследованные до кондиционирования, разделены по признаку наличия или отсутствия тяжелых осложнений в раннем посттрансплантационном периоде на 2 подгруппы: «есть тяжелые осложнения» и «нет тяжелых осложнений». Также, соответственно характеристике функционирования трансплантата, обследованные пациенты разделены на 2 подгруппы – «есть гипофункция трансплантата» и «нет гипофункции трансплантата».

Предварительные расчеты показали наличие прогностической значимости только у 2 показателей БИА – ФУ и АКМ/ТМТ и 1 соматометрического показателя – ОМП, поэтому в статье представлен анализ значения только этих показателей.

На рис. 1 видно, что распределение значений ФУ в подгруппе без тяжелых осложнений после ТГСК достоверно отличается от такового в подгруппе с тяже-



**Рис. 1.** Распределение значений ФУ до кондиционирования в подгруппе пациентов с тяжелыми осложнениями после ТГСК и в подгруппе без тяжелых осложнений после ТГСК. «Нет» – не было тяжелых осложнений в раннем посттрансплантационном периоде (до +100-го дня); «есть» – были тяжелые осложнения в раннем посттрансплантационном периоде. Уровень  $p$  оценивался с помощью критерия Манна–Уитни

лыми осложнениями после ТГСК ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в 1-й подгруппе медиана ФУ равна  $5,2^\circ$ , т. е. находится практически на нижней границе нормы, которая составляет  $5,4^\circ$ ; медиана ФУ во 2-й подгруппе существенно меньше –  $4,0^\circ$ .

В практическом плане необходимо определить дихотомическую точку – значение ФУ, которое «делит» обследуемых пациентов на 2 подгруппы: с благоприятным прогнозом – низким риском тяжелых осложнений и с неблагоприятным прогнозом – высоким риском тяжелых осложнений.

Предварительная оценка показала, что точка дихотомического деления численно равна  $4^\circ$  (табл. 2).

Из данных табл. 2 видно, что у пациентов с низкими значениями ФУ ( $\leq 4^\circ$ ), измеренного до кондиционирования, отмечалась достоверно более высокая частота развития тяжелых осложнений. У пациентов

**Таблица 2.** Частота развития тяжелых осложнений у детей в раннем посттрансплантационном периоде (до +100-го дня) в зависимости от величины ФУ до кондиционирования

ФУ (градусы)	Тяжелые осложнения		Всего $n$ (%)
	Есть $n$ (%)	Нет $n$ (%)	
$\leq 4$	19 (100)	0	19 (100)
$> 4$	16 (51,6)	15 (48,4)	31 (100)

**Примечание.**  $p$ -уровень:  $\chi^2$  (Пирсона)  $< 0,001$ ;  $\chi^2$  (максимального правдоподобия)  $< 0,001$ ; точный критерий Фишера  $< 0,001$ .

**Таблица 3.** Частота гипофункции трансплантата у детей в раннем посттрансплантационном периоде (до +100-го дня) в зависимости от величины ФУ до кондиционирования

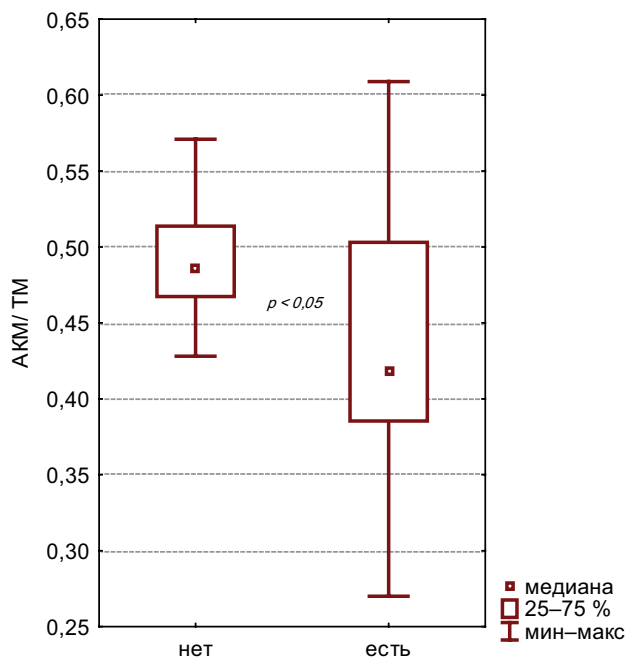
ФУ (градусы)	Гипофункция трансплантата		Всего п (%)
	Есть п (%)	Нет п (%)	
≤ 4	11 (73,3)	4 (26,7)	15 (100)
> 4	5 (21,7)	18 (78,3)	23 (100)

*Примечание.*  $p$ -уровень:  $\chi^2$  (Пирсона) < 0,01;  $\chi^2$  (максимального правдоподобия) < 0,01; точный критерий Фишера < 0,01.

с ФУ > 4° только в половине случаев отмечены тяжелые осложнения в раннем периоде после ТГСК.

Далее мы проанализировали возможное прогностическое значение ФУ в отношении риска гипофункции трансплантата в раннем периоде после ТГСК. Для анализа отобраны 38 пациентов; 12 пациентов из 50 не вошли в анализ: 10 была проведена ауто-ТГСК, 1 пациент погиб до установления приживления трансплантата и еще у 1 больного отмечалось первичное неприживление трансплантата. Пациенты разделены на 2 подгруппы: «есть гипофункция» – 16 детей и «нет гипофункции» – 22 ребенка.

Анализ показал, что у абсолютного большинства пациентов (73,3 %), имевших до кондиционирования низкие значения ФУ (≤ 4°), восстановление нормального гемопоэза происходит существенно позже, чем у детей с исходно более высокими (> 4°) значениями этого показателя (табл. 3).



**Рис. 2.** Распределение значений относительного количества АКМ/ТМТ до кондиционирования в подгруппе пациентов с тяжелыми осложнениями после ТГСК и в подгруппе без тяжелых осложнений после ТГСК. «Нет» – не было тяжелых осложнений в раннем посттрансплантационном периоде (до +100-го дня); «есть» – были тяжелые осложнения в раннем посттрансплантационном периоде. Уровень  $p$  оценивался с помощью критерия Манна–Уитни

Таким образом, представленные данные позволяют сделать вывод о том, что ФУ является прогностически значимым фактором в отношении риска развития тяжелых осложнений и гипофункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде.

Как указывалось выше, АКМ – один из показателей БИА – представляет собой совокупность клеток организма, активно участвующих в обмене веществ, и является важной характеристикой нутритивного статуса. Хорошо известно, что нутритивный статус играет значительную роль в адаптации организма к неблагоприятным условиям. После ТГСК нутритивный статус детей ухудшается [1]. Поэтому представлялось интересным оценить возможное прогностическое значение АКМ в отношении риска тяжелых осложнений и гипофункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде. В качестве показателя, характеризующего количество АКМ в организме, выбрано отношение АКМ/ТМТ, показывающее какую часть тощей (безжировой) МТ составляет АКМ, что позволяет сравнивать между собой детей с различной тощей (безжировой) массой.

Из рис. 2 видно, что распределение значений АКМ/ТМТ в подгруппе без тяжелых осложнений после ТГСК достоверно отличается от такового в подгруппе с тяжелыми осложнениями после ТГСК ( $p < 0,05$ ).

Предварительная оценка показала, что точка дихотомического деления – значение АКМ/ТМТ, которое «делит» обследуемых пациентов на 2 подгруппы – с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, численно равна 0,45 (табл. 4).

Из данных табл. 4 видно, что у абсолютного большинства пациентов (87,5 %) с низкими значениями АКМ/ТМТ (< 0,45) до кондиционирования отмечались тяжелые осложнения в раннем посттрансплантационном периоде, в то время как при высоких значениях этого показателя – АКМ/ТМТ ≥ 0,45 осложнения были у половины пациентов ( $p < 0,05$ ). Следовательно, при относительно низком содержании АКМ перед кондиционированием у детей существенно увеличивается риск развития тяжелых осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

Также проведена оценка возможного прогностического значения показателя АКМ/ТМТ относитель-

**Таблица 4.** Частота развития тяжелых осложнений у детей в раннем посттрансплантационном периоде (до +100-го дня) в зависимости от величины АКМ/ТМТ до кондиционирования

АКМ/ТМТ	Тяжелые осложнения		Всего п (%)
	Есть п (%)	Нет п (%)	
< 0,45	21 (87,5)	3 (12,5)	24 (100)
≥ 0,45	14 (53,8)	12 (46,2)	26 (100)

*Примечание.*  $p$ -уровень:  $\chi^2$  (Пирсона) < 0,01;  $\chi^2$  (максимального правдоподобия) < 0,01; точный критерий Фишера < 0,05.

**Таблица 5.** Частота гипофункции трансплантата у детей в раннем посттрансплантационном периоде (до +100-го дня) в зависимости от величины АКМ/ТМТ до кондиционирования

АКМ/ТМТ	Гипофункция трансплантата		Всего n (%)
	Есть n (%)	Нет n (%)	
< 0,45	11 (64,7)	6 (35,3)	17 (100)
≥ 0,45	5 (23,8)	16 (76,2)	21 (100)

*Примечание.* p-уровень:  $\chi^2$  (Пирсона) < 0,05;  $\chi^2$  (максимального правдоподобия) < 0,05; точный критерий Фишера < 0,05.

но риска гипофункции трансплантата у детей в раннем периоде после ТГСК (табл. 5). Анализ показал, что у большинства пациентов (64,7 %) со значениями АКМ/ТМТ < 0,45 отмечалась гипофункция трансплантата после ТГСК, тогда как у абсолютного большинства в подгруппе пациентов с АКМ/ТМТ ≥ 0,45 гипофункция трансплантата отмечено не было (p < 0,05).

Далее мы проанализировали прогностическое значение антропометрического показателя – ОМП при оценке риска тяжелых осложнений после ТГСК. ОМП отражает состояние соматического пула белка, ассоциированного со скелетной мускулатурой. Ранее мы показали с помощью БИА, что ухудшение нутритивного статуса у детей после ТГСК происходит в основном за счет уменьшения СММ; при этом отмечена высокая корреляция антропометрического показателя ОМП и биоимпедансного показателя СММ (r = +0,80) [1].

Поскольку исследуемая группа детей гетерогенна по возрастному составу, целесообразно индивидуальные значения ОМП выразить не в миллиметрах, а в перцентилях. Для этого использованы перцентильные таблицы [12]. К зоне низких значений относятся все значения ОМП ниже 10-го перцентиля; поэтому 10-й перцентиль принят в качестве точки дихотомического деления при анализе прогностического значения ОМП в отношении риска развития тяжелых осложнений после ТГСК (табл. 6).

Видно, что подгруппы пациентов, сформированные соответственно значению перцентиля ОМП, достоверно различаются по частоте тяжелых осложнений в раннем посттрансплантационном периоде. Так, у 2/3 (63,8 %) пациентов, имевших до кондиционирования нормальный соматический пул белка (ОМП > 10 –

**Таблица 6.** Частота развития тяжелых осложнений у детей в раннем посттрансплантационном периоде (до +100-го дня) в зависимости от величины ОМП до кондиционирования

ОМП (перцентиль)	Тяжелые осложнения		Всего n (%)
	Есть n (%)	Нет n (%)	
≤ 10	35 (81,4)	8 (15,6)	43 (100)
> 10	21 (36,2)	37 (63,8)	58 (100)

*Примечание.* p-уровень:  $\chi^2$  (Пирсона) < 0,001;  $\chi^2$  (максимального правдоподобия) < 0,001; точный критерий Фишера < 0,001.

выше 10-го перцентиля), не было тяжелых осложнений после ТГСК, в то время, как в подгруппе пациентов с низким значением этого показателя (ОМП ≤ 10-го перцентиля) тяжелые осложнения после трансплантации отмечены в 81,4 % случаев (p < 0,001).

### Заключение

Таким образом, анализ полученных данных с применением адекватных методов статистической обработки указывает на существование определенной связи между значениями некоторых параметров нутритивного статуса (ФУ, АКМ, ОМП) до кондиционирования и риском развития тяжелых осложнений и гипофункции трансплантата у детей в раннем периоде после ТГСК.

В настоящее время мы не можем объяснить патофизиологический механизм этой связи. Вместе с тем, хорошо известно, что спектр и интенсивность токсических эффектов химиотерапии зависят не только от дозы и режима введения препаратов, но также от общего состояния пациента [13]. Не вызывает никаких сомнений, что нутритивный статус является важнейшей характеристикой состояния больного ребенка. В литературе имеются убедительные данные о связи нарушений нутритивного статуса с пониженной толерантностью к химиотерапии, повышенной восприимчивостью к инфекциям и увеличенной частотой неблагоприятных исходов у детей с онкологическими заболеваниями [14–17]. Низкие значения ФУ, АКМ и ОМП являются индикаторами нарушения нутритивного статуса. Следовательно, обнаруженный в нашей работе факт ассоциации низких значений ФУ, АКМ и ОМП до кондиционирования с развитием тяжелых осложнений после ТГСК и гипофункцией трансплантата можно интерпретировать как связь этих осложнений с нарушением нутритивного статуса.

Как указывалось, в литературе есть сведения о том, что низкие значения ФУ у больных СПИДом, циррозом печени, другими тяжелыми хроническими заболеваниями и некоторыми формами злокачественных опухолей коррелируют с тяжестью состояния пациентов и прогнозом – малыми сроками дожития [7–10]. Опираясь на эти наблюдения, мы и предприняли анализ возможного прогностического значения ФУ и других показателей нутритивного статуса у детей после ТГСК. Мы предполагаем, что в основе наших данных и наблюдений других авторов лежат одни и те же патофизиологические механизмы, которые ждут своего изучения.

Теоретическое объяснение найденной связи еще предстоит исследовать, но важный практический результат данной работы очевиден уже сейчас и состоит, по нашему мнению, в том, что получено убедительное экспериментальное подтверждение необходимости включения коррекции нутритивного статуса в комплексную подготовку детей к ТГСК, используя для мониторинга показатели БИА и соматометрии.

**Выводы**

1. У детей с низкими значениями ФУ ( $\leq 4^\circ$ ) и АКМ/ГМТ ( $< 0,45$ ) до начала кондиционирования отмечается существенно более высокая частота развития тяжелых осложнений и гипофункции трансплантата в раннем периоде после ТГСК по сравнению с пациентами, имеющими исходно высокие значения этих показателей ( $p < 0,05$ ).

2. У детей с низкими значениями ОМП ( $\leq 10$ -го перцентиля) до кондиционирования отмечается существенно более высокая частота развития тяжелых осложнений в раннем посттрансплантационном периоде по сравнению с пациентами, имею-

щими исходно высокое значение этого показателя ( $p < 0,001$ ).

3. Возможность использовать ОМП для прогноза развития тяжелых осложнений у детей после ТГСК имеет важное практическое значение, так как применение БИА ограничено возрастными рамками и не проводится детям моложе 5 лет. Антропометрия не имеет подобных ограничений и проводится всем детям независимо от возраста при мониторинге нутритивного статуса.

4. Коррекция нутритивного статуса должна быть включена в качестве обязательного компонента в комплексную подготовку детей к ТГСК.

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. Вашура А.Ю., Коновалова М.В., Скоробогатова Е.В. и др. Нутритивный статус и тканевый состав тела у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематол* 2011;4:33–8.
2. Forbes G.V. Human body composition: growth, aging, nutrition and activity. N.Y.: Springer, 1987. P. 350
3. Baumgartner R.N., Chumlea W.C., Roche A.F. et al. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Amer J Clin Nutr* 1988;48(1):16–23.
4. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. С. 391.
5. Коновалова М.В., Анисимова А.В., Вашура А.Ю. и др. Сравнительное биоимпедансное исследование состава тела детей с различными формами онкологических заболеваний в состоянии ремиссии. *Онкогематол* 2012;2:41–7.
6. Bony-Westphal A., Danielzik S., Dorhofer R.-P. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(4):309–16.
7. Selberg O., Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002;86(6):509–16.
8. Gupta D., Lammersfeld C.A., Burrows J.L. et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1634–8.
9. Gupta D., Lammersfeld C.A., Vashi P.G. et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:249.
10. Santarpia L., Marra M., Montagnese C. et al. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: preliminary observations. *Nutrition* 2009;25(9):930–1.
11. Cole T.J., Flegal K.M., Nicholls D., Jackson A.A. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007;335(7612):194.
12. Frisancho A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34(11):2540–5.
13. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА, 2003. С. 912.
14. Schiavetti A., Fornari C. Bonci E. et al. Nutritional status in childhood malignancies. *Nutr Cancer* 2002;44:153–5.
15. Viana M.B., Murao M., Ramos G. et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994;71:304–10.
16. Lobato-Mendizabal E., Ruiz-Arguelles G.J., Marin-Lopez A. Leukemia and nutrition. I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standart-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989;13:899–906.
17. Ottery F.D. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12(1 Suppl):15–9.