

## Дислипидемия и метаболический синдром у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Н.В. Станчева<sup>1</sup>, Е.В. Семенова<sup>1</sup>, А.С. Боровкова<sup>1</sup>, С.В. Разумова<sup>1</sup>, П.В. Кожокар<sup>1</sup>, А.А. Рац<sup>1</sup>, К.А. Екушев<sup>1</sup>,  
А.В. Козлов<sup>1</sup>, Ю.Г. Федюкова<sup>1</sup>, О.В. Паина<sup>1</sup>, А.Я. Гудкова<sup>2</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ  
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

<sup>2</sup>кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022,  
Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контакты:** Наталья Васильевна Станчева n.stancheva@mail.ru

В исследование вошли 78 пациентов: девочки – 36 (46 %), мальчики – 42 (54 %). Возраст на момент проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) составил 1–18 лет (медиана – 9 лет); возраст на момент обследования составил 2,5–21 год (медиана – 11 лет); срок наблюдения после алло-ТГСК – от 1 до 11 лет (медиана – 3,5 года); период наблюдения менее 5 лет был у 50 (64 %), более 5 лет – у 28 (36 %) больных.

У пациентов проводилось измерение роста, веса, объема талии, артериального давления (АД). Лабораторное обследование включало определение уровня глюкозы, магния, тиреотропного гормона,  $T_3$ ,  $T_4$ , кортизола, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, липидограмму, у девочек старше 14 лет – определение уровня эстрогенов и прогестерона, у мальчиков старше 14 лет – тестостерона. У 22 (28 %) пациентов проведена оценка активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (определение концентрации ренина и альдостерона).

Эндокринологические осложнения после алло-ТГСК наблюдались у 68 (87 %) пациентов. Нарушение функции щитовидной железы диагностировано у 34 (44 %) детей и подростков, вторичная надпочечниковая недостаточность наблюдалась у 7 (9 %) пациентов, гипергонадотропный гипогонадизм – у 12 (57 %), артериальная гипертензия (АД > 130/85 мм рт. ст.) – у 9 (12 %), гипергликемия (уровень глюкозы > 5,6 ммоль/л) – у 10 (13 %) больных. Дислипидемия и двойная дислипидемия – у 44 (56 %) и 24 (31 %) пациентов соответственно, гипертриглицеридемия – у 30 (68 %), гиперхолестеринемия – у 22 (50 %), снижение уровня липопротеинов высокой плотности – у 20 (45 %), повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности – у 4 (9 %) пациентов. Ожирение – у 11 (14 %) больных; из них I степени – у 10 (91 %), II степени – у 1 (9 %). Средний возраст пациентов с ожирением на момент обследования – 10,5 года. Метаболический синдром диагностирован у 3 (4 %) больных.

Выявлена достоверная связь дислипидемии с наличием хронической реакции «трансплантат против хозяина» ( $p = 0,001$ ), гипомagneмией ( $p = 0,003$ ), нарушением функции щитовидной железы ( $p = 0,007$ ). Не установлено влияния возраста на момент проведения алло-ТГСК (1–10 vs старше 10 лет), пола, диагноза (онкологический vs неонкологический), режима кондиционирования (миелоаблативный vs режим кондиционирования со сниженной интенсивностью), срока наблюдения после алло-ТГСК (1–5 vs более 5 лет) на риск развития дислипидемии.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков, дислипидемия, метаболический синдром, кардиоваскулярные осложнения

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-43-49

### Dyslipidemia and metabolic syndrome in children and teenagers after the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

N. V. Stancheva<sup>1</sup>, E. V. Semenova<sup>1</sup>, A. S. Borovkova<sup>1</sup>, S. V. Razumova<sup>1</sup>, P. V. Kozhokar<sup>1</sup>, A. A. Rats<sup>1</sup>, K. A. Ekushev<sup>1</sup>,  
A. V. Kozlov<sup>1</sup>, Yu. G. Phedyukova<sup>1</sup>, O. V. Paina<sup>1</sup>, A. Ya. Gudkova<sup>2</sup>, L. S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, B. V. Afanasiev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical  
University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

<sup>2</sup>Chair of Faculty Therapy, Acad. I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

The research comprised 78 patients: girls – 36 (46 %), boys – 42 (54 %). At the moment of the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) their age was 1–18 years (median – 9 years); the age at the moment of examination was 2.5–21 years (median – 11 years); the monitoring after allo-HSCT was 1–11 years (median – 3.5 years); the monitoring period of less than 5 years was at 50 (64 %), more than 5 years – at 28 (36 %) of patients.

Patients' height, weight, waist, blood pressure (BP) were measured. Laboratory examination: determination of glucose, magnesium, thyreotropin,  $T_3$ ,  $T_4$ , cortisone, follicle stimulating hormone, lutenizing hormone levels were measured, the lipidogram was made, at girls over 14 estrogens and progesterone levels were determined, at boys over 14 testosterone levels were determined. At 22 (28 %) patients was evaluated the activity of renine-angiotensine-aldosterone system (determination of renine and aldosterone concentration).

Endocrinologic complications after allo-HSCT were observed at 68 (87 %) of patients. The deterioration of the thyroid gland function was diagnosed at 34 (44 %) of the children and teenagers, the secondary adrenal insufficiency was observed at 7 (9 %) of patients, the hypergonadotropic hypogonadism was observed at – y 12 (57 %) patients, the arterial hypertension (BP > 130/85 mm Hg) – at 9 (12 %), hyperglycemia (glucose level > 5.6 mmol/l) – at 10 (13 %) of patients. The dislipidemia and double dislipidemia – at 44 (56 %) u 24 (31 %) of patients accordingly, hypertriglyceridemia – at 30 (68 %), hypercholesterinemia – at 22 (50 %), the decrease of high density lipoproteins – at 20 (45 %), the increase of the very low density lipoproteins' level – at 4 (9 %) of patients. Obesity – at 11 (14 %) of patients; among them I degree – at 10 (91 %), II degree – at 1 (9 %). The average age of patients with obesity at the moment of examination – 10.5 years. The metabolic syndrome was diagnosed at 3 (4 %) patients.

Was revealed the authentic link between the dislipidemia and the chronic reaction of "graft versus host disease" ( $p = 0.001$ ), hypomagnemia ( $p = 0.003$ ), deterioration of the thyroid gland function ( $p = 0.007$ ). The influence of the age at the moment of allo-HSCT (1–10 vs older 10 years), sex, diagnosis (oncologic vs non-oncologic), conditioning mode (myeloablative vs conditioning mode with increased intensity), monitoring period after allo-HSCT (1–5 vs older 5 years) on the risk of dislipidemia development is not established.

**Key words:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents, dyslipidemia, metabolic syndrome, cardiovascular complications

### Введение

Поздние сердечно-сосудистые осложнения развиваются через несколько лет, а иногда и десятилетия спустя после успешно выполненной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и являются причиной инвалидизации, а иногда и смерти больных в позднем посттрансплантационном периоде. Частота поражения миокарда под воздействием токсических факторов напрямую зависит от их количества, кумулятивной дозы, способа введения и фармакологических свойств конкретного препарата, сочетанного применения других цитостатиков и лучевой терапии на область средостения. Среди факторов, влияющих на частоту развития ранних и поздних токсических эффектов, большое значение имеют демографические детерминанты: женский пол, возраст пациента (пожилой, детский) на момент лечения от онкогематологических заболеваний. Частота поражения сердца может существенно возрастать даже при дозах менее 300 мг/м<sup>2</sup> при наличии нескольких факторов [1].

В работе A. Tichelli et al. [2] показано, что кумулятивная частота артериальных осложнений (цереброваскулярных изменений, ишемической болезни сердца, атеросклероза нижних конечностей) через 15 лет после алло-ТГСК выше в 7 раз, чем в общей популяции, а через 25 лет наблюдается у 22 % реципиентов. Установлено, что вероятность сосудистых нарушений зависит от типа ТГСК, у реципиентов после алло-ТГСК через 15 лет она была выше – 7,5 % по сравнению с 2,3 % после аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК). Риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных после алло-ТГСК в 2,3 раза выше, чем в общей популяции взрослых [3]. Кроме того, в литературе описано несколько случаев фатального развития инсульта и ишемической болезни сердца у молодых пациентов после алло-ТГСК [4].

Помимо общеизвестных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как наследственная предрасположенность, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [5], артериальная гипертензия, хронические заболевания почек, сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД-2), курение, пациенты после алло-ТГСК имеют дополнительные факторы, приводящие к развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Сосудистый эндотелий является мишенью для повреждающего действия лучевой терапии, химиопрепаратов, и его альтерация, возможно, является первичным событием, приводящим к раннему появлению атеросклероза и последующему развитию сердечно-сосудистых осложнений в позднем посттрансплантационном периоде. Эндотелий сосудов также серьезно страдает при развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). После введения гемопоэтических стволовых клеток донора эндотелиальные клетки являются первыми клетками, контактирующими с донорскими Т-лимфоцитами. Патогенез эндотелиальной дисфункции после алло-ТГСК имеет свои особенности и исследован недостаточно [6]. Эндотелиальная дисфункция тесно связана с активацией РААС, развитием метаболического синдрома, который у взрослых представляет собой совокупность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД-2, включая абдоминальное ожирение, дислипидемию, интолерантность к глюкозе и артериальную гипертензию. Однако для детей единого определения не существует, критерии метаболического синдрома находятся в стадии разработки.

Частота метаболического синдрома и дислипидемии после алло-ТГСК у детей и взрослых достаточно высока и составляет 34–56 % [7]. По данным M. Taskinen et al. [8], гипертриглицеридемия у детей после алло-ТГСК выявлена у 39 % пациентов, что существенно выше по сравнению с больными (8 %), получившими

только химиотерапию при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Наряду с этим, реципиенты после алло-ТГСК, проведенной в детском возрасте, имели высокий риск развития инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе и, как следствие, появления СД-2 даже у пациентов в молодом возрасте, в том числе у детей, с нормальным весом и при его дефиците [2].

Во многих исследованиях продемонстрирована негативная роль лучевой терапии (краниального облучения, тотального облучения тела (ТОТ)) в развитии данной патологии, что связано с повреждением гипоталамо-гипофизарной зоны, приводящим к нарушению метаболизма липидов [9]. ТОТ, вызывая нарушение эластичности артерий, способствует отложению липидов в стенке сосудов и развитию атеросклероза [10]. В дополнение к этому, поздние эндокринологические осложнения: гонадальная дисфункция, дефицит гормона роста ассоциированы с широким спектром изменений липидного обмена — повышением уровня триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [9]. Большинство случаев клинического гипотиреоза, особенно при использовании ТОТ [11] и нарушении функции щитовидной железы, сопровождаются высоким уровнем холестерина и триглицеридов [12]. В дополнение, у реципиентов после алло-ТГСК хронический дефицит магния на фоне избыточного выведения из кишечника при хронической РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), использовании ингибиторов кальциневрина способствует развитию дислипидемии, инсулинорезистентности, СД-2 и метаболического синдрома.

Критериями дислипидемии являются: холестерин  $> 5,2$  ммоль/л; триглицериды  $> 1,3$  (для детей до 10 лет) и  $> 1,7$  (для детей старше 10 лет) ммоль/л; липопротеины высокой плотности (ЛПВП)  $\leq 0,9$  (мальчики) и  $\leq 1,03$  (девочки) ммоль/л; ЛПНП  $> 3,0$  ммоль/л [13].

Диагноз «метаболический синдром» может быть установлен при наличии абдоминального ожирения, сопровождающегося 2 или более дополнительными патологическими критериями [14].

**У детей до 10 лет** метаболический синдром не диагностируется.

**У детей 10–16 лет** (ожирение + 2 или более других компонентов):

- ожирение (объем талии),  $\geq 90$  перцентилей или критическая точка для взрослых, если ниже;
- уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л;
- уровень ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л;
- повышение артериального давления (АД)  $\geq 130/85$  мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л или выявленный СД-2 и/или другие нарушения углеводного обмена.

**У подростков старше 16 лет применяются критерии для взрослых:**

- ожирение — индекс массы тела  $> 30$  кг/м или окружность живота у мужчины  $> 94$  см, у женщины  $> 80$  см;
- уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л;
- уровень ЛПВП — мужчины  $< 1,03$  ммоль/л, женщины  $< 1,29$  ммоль/л;
- повышение АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л или выявленный СД-2 и/или другие нарушения углеводного обмена.

**Целью данного исследования** было оценить частоту и факторы риска, ассоциированные с развитием дислипидемии и метаболического синдрома у детей после алло-ТГСК.

### Материалы и методы

В исследование вошли 78 пациентов: девочки — 36 (46 %), мальчики — 42 (54 %). Возраст на момент проведения алло-ТГСК составил 1–18 лет (медиана — 9 лет); возраст на момент обследования составил 2,5–21 год (медиана — 11 лет); срок наблюдения после алло-ТГСК — от 1 до 11 лет (медиана — 3,5 года); период наблюдения менее 5 лет был у 50 (64 %), более 5 лет — у 28 (36 %) больных.

Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У пациентов проводилось измерение роста, веса, объема талии, АД. Лабораторное обследование включало определение уровня глюкозы, магния, тиреотропного гормона (ТТГ),  $T_3$ ,  $T_4$ , кортизола, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, липидограмму, у девочек старше 14 лет — определение уровня эстрогенов и прогестерона, у мальчиков старше 14 лет — тестостерона. У 22 (28 %) пациентов проведена оценка активности РААС (определение концентрации ренина и альдостерона).

Статистический анализ выполнен в программах SPSS Statistics v. 17 и Statistica 8.0. Выживаемость анализирована по методу Каплана–Майера. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Из общего числа пациентов 17 (22 %) не имели поздних осложнений и были полностью физически и социально адаптированы после алло-ТГСК. Медиана наблюдения за больными составила 4 года. Характеристика поздних осложнений представлена в табл. 2.

Хроническая РТПХ отмечалась у 41 (53 %) пациента, из них у 22 (54 %) реципиентов диагностирована распространенная форма, у 19 (47 %) — локальная.

Эндокринологические осложнения наблюдались у 68 (87 %) больных, среди них 1 осложнение имели 55 (81 %) пациентов, 2 — 11 (16 %), 3 — 2 (3 %) пациента.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметры сравнения		Число больных (%)	Всего
Диагноз	ОЛЛ	22 (28)	78 (100)
	Острый миелоидный лейкоз	27 (35)	
	Острый бифенотипический лейкоз	3 (3,5)	
	Миелодиспластический синдром/хронические миелопролиферативные заболевания	10 (12,5)	
	Неонкологические заболевания	16 (21)	
Алло-ТГСК	Родственная	14 (18)	78 (100)
	Неродственная	51 (66)	
	Гаплоидентичная	13 (16)	
Режим кондиционирования	<b>Миелоаблативный</b> Бусульфан 14–16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг Треосульфан 42 г/м <sup>2</sup> + циклофосфан 120 мг/кг Бусульфан 12 мг/кг + циклофосфан 2 г/м <sup>2</sup> + цитозар 4 г/м <sup>2</sup> + ломустин 120 мг/м <sup>2</sup>	37 (47) 29 (78) 1 (3) 7 (19)	37 (100)
	<b>Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК)</b> Флударабин 150–180 мг/м <sup>2</sup> + бусульфан 8 мг/кг Флударабин 150–180 мг/м <sup>2</sup> + мелфалан 140 мг/м <sup>2</sup> Флударабин 150 мг/м <sup>2</sup> + циклофосфан 40 мг/кг	41 (53) 13 (32) 21 (51) 7 (17)	
Профилактика острой РТПХ	Циклоспорин А + метотрексат ± микофенолата мофетил	56 (72)	78 (100)
	Монотерапия циклоспорином А	8 (10)	
	Такролимус + микофенолата мофетил	6 (8)	
	Такролимус + сиролимус + циклофосфан (Д+3, +4) + микофенолата мофетил	8 (10)	
Антитимоцитарный глобулин в режиме кондиционирования	Применялся	59 (76)	78 (100)
	Не применялся	19 (24)	
Источник трансплантата	Костный мозг	56 (72)	78 (100)
	Периферические стволовые клетки крови	21 (27)	
	Костный мозг + периферические стволовые клетки крови	1 (1)	

Таблица 2. Характеристика поздних осложнений после алло-ТГСК

Осложнения	Онкологические заболевания (n = 62)	Наследственные заболевания (n = 16)	Всего
Хроническая РТПХ	34 (55 %)	7 (44 %)	41
Дислипидемия	36 (58 %)	8 (50 %)	44
Гипергликемия	8 (13 %)	3 (19 %)	11
Артериальная гипертензия	7 (11 %)	2 (12 %)	9
Ожирение	13 (21 %)	1 (6 %)	14
Метаболический синдром	3 (5 %)	0 (0 %)	3
Нарушение роста	4 (6 %)	6 (37 %)	10
Патология щитовидной железы	25 (40 %)	9 (56 %)	34
Вторичная надпочечниковая недостаточность	6 (10 %)	1 (6 %)	7

Нарушение роста (ниже третьего коридора по центильным таблицам) было выявлено у 10 (13 %) пациентов, среди них 6 реципиентов имели врожденные синдромы костномозговой недостаточности (анемия Фанкони – 4 случая, синдром Швахмана–Даймонда – 1, анемия Даймонда–Блекфана – 1), приобретенную апластическую анемию, острый лейкоз и хронический миелолейкоз – 1, 2 и 1 больной соответственно.

Нарушение функции щитовидной железы диагностировано у 34 (44 %) детей и подростков, из них 2 (6 %) пациента имели явный гипотиреоз и находились на гормонозаместительной терапии (ГЗТ) левотироксин, у 32 (94 %) был субклинический гипотиреоз.

Вторичная надпочечниковая недостаточность наблюдалась у 7 (9 %) больных.

Функция половой системы оценивалась у 21 реципиента (у всех пациентов был онкологический диагноз), среди них у 9 девочек и 12 мальчиков. Гипергонадотропный гипогонадизм выявлен у 12 (57 %) пациентов: у 8 (89 %) девочек и 4 (33 %) мальчиков. Все они были после бусульфанодепрессивного миелоаблативного режима кондиционирования.

Артериальная гипертензия (АД > 130/85 мм рт. ст.) наблюдалась у 9 (12 %) реципиентов после алло-ТГСК, все пациенты получали гипотензивную терапию.

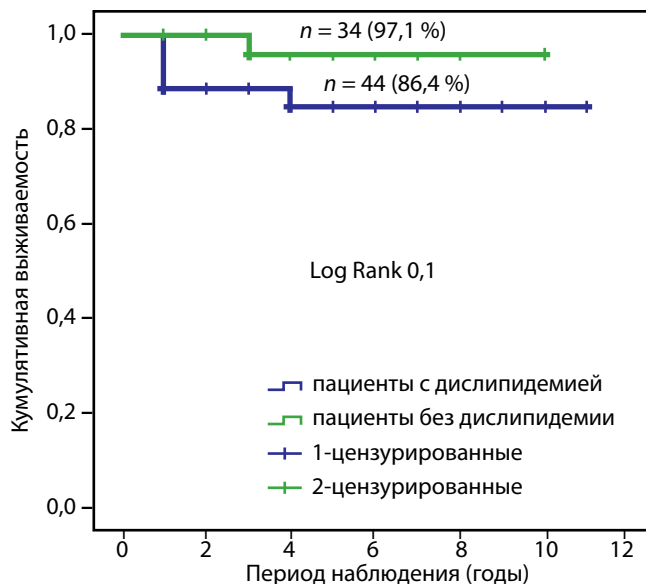
Гипергликемия (уровень глюкозы > 5,6 ммоль/л) выявлена у 10 (13 %) больных, среди них у 5 (50 %) пациентов отмечалось развитие стероидного СД на фоне лечения хронической РТПХ. Среди остальных больных у 3 (30 %) детей выявлено нарушение толерантности к глюкозе, у 2 (20 %) выявлен СД-2 с повышением уровня С-пептида.

Дислипидемия и двойная дислипидемия выявлены у 44 (56 %) и 24 (31 %) пациентов соответственно. Гипертриглицеридемия была наиболее частой дислипидемией – наблюдалась у 30 (68 %) больных, гиперхолестеринемия – у 22 (50 %), снижение ЛПВП – у 20 (45 %), повышение липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) – у 4 (9 %) пациентов. Десятилетняя общая выживаемость (ОВ) при наличии дислипидемии составила 86,4 % ( $n = 44$ ), в случае ее отсутствия – 97,1 % ( $n = 34$ ) (рисунок).

Ожирение выявлено у 11 (14 %) пациентов; из них I степени – у 10 (91 %), II степени – у 1 (9 %) реципиента. Средний возраст больных с ожирением на момент обследования – 10,5 года. Согласно критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), метаболический синдром диагностирован у 3 (4 %) пациентов, 1 больная соответствовала критериям IDF, однако на момент обследования ей было меньше 10 лет.

Снижение магния (средний уровень – 0,59 ммоль/л) было выявлено у 30 (38 %) пациентов.

Среди больных, у которых оценивалась активность РААС, у 4 (18 %) и 5 (22 %) реципиентов обнаружены



Десятилетняя ОВ детей и подростков в зависимости от уровня дислипидемии после алло-ТГСК

повышенные показатели ренина (средний уровень – 1,07 нг/мл/ч (0,4–1,6 нг/мл/ч)) и альдостерона (средний уровень – 106 пг/мл/ч (34,8–340,6 пг/мл/ч)) соответственно по сравнению с контрольной группой (здоровые люди).

При проведении статистического анализа выявлена достоверная связь дислипидемии с наличием хронической РТПХ ( $p = 0,001$ ), гипомагниемией ( $p = 0,003$ ), нарушением функции щитовидной железы ( $p = 0,007$ ). Не установлено влияния возраста на момент алло-ТГСК (1–10 vs старше 10 лет), пола, диагноза (онкологический vs неонкологический), режима кондиционирования (миелоаблативный vs РИК), срока наблюдения после алло-ТГСК (1–5 vs более 5 лет) на риск развития дислипидемии.

### Обсуждение

Данная работа представляет опыт одного центра в исследовании основных факторов риска, ассоциированных с развитием дислипидемии, метаболического синдрома и эндокринных дисфункций, у детей и подростков в отдаленном периоде после алло-ТГСК. На основании анализа полученных данных мы выявили большое количество отдаленных осложнений, таких как эндокринопатии и дисфункции, связанные с метаболическим синдромом. Более высокий процент дислипидемий, чем в других исследованиях, возможно, связан с наличием у многих пациентов хронической РТПХ (53 % пациентов), которая в случае вовлечения печени приводит к возникновению холестатического гепатита с развитием гиперхолестеринемии. Кроме того, большая часть пациентов с распространенной формой хронической РТПХ получала глюкокортикоиды, которые влияют на метаболизм липидов, приводя к по-

вышению холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, снижению ЛПВП, и ингибиторы кальциневрина, увеличивающие уровень ЛПНП, с этим же, возможно, связан высокий уровень гипомagneмии. С целью коррекции гиперхолестеринемии у пациентов старше 12 лет (5 больных, 11 %) применялись статины, с положительным клиническим ответом и без значимой токсичности.

Низкая частота артериальной гипертензии (10 %) в данном исследовании по сравнению с другими (18 %) [10] может быть объяснена более младшим возрастом пациентов в исследовании (медиана – 11 лет). Наблюдение за пациентами с изолированной дислипидемией/артериальной гипертензией поможет в будущем оценить значение этих осложнений в развитии метаболического синдрома.

Высокая частота эндокринопатий (87 %) – дополнительный фактор, ассоциированный с метаболическими нарушениями у пациентов в позднем периоде после алло-ТГСК. Самым частым осложнением было поражение щитовидной железы (44 %), преимущественно в виде субклинического гипотиреоза. Определенного мнения, должны ли пациенты с этой патологией получать ГЗТ левотироксином, не существует, поскольку в большинстве случаев наблюдается мягкое компенсированное течение со спонтанной ремиссией. В связи с этим наиболее оправданно рекомендовать мониторинг уровня ТТГ,  $T_4$ ,  $T_3$  дважды в год и назначение ГЗТ, только если концентрация ТТГ остается высокой или нарастает. Кроме того, лечение левотироксином может индуцировать ранний остеопороз, особенно у женщин с недостаточностью половых гормонов. По данным нашего центра, ГЗТ получали только пациенты с явным клиническим гипотиреозом.

Нарушение роста наблюдали у 13 % пациентов (из которых 60 % – дети с врожденной костномозговой недостаточностью), что в нашем исследовании встречалось реже, чем в других работах (30 % по данным L. Legault et al., 1999) [15], что, скорее всего, обусловлено отсутствием ТОТ в режиме кондиционирования, а также использованием РИК у половины пациентов. При оценке соматотропного гормона его уровень был существенно снижен у пациентов с анемией Фанкони, эти дети в основном имели распространенную форму хронической РТПХ и в течение длительного времени получали глюкокортикостероиды, что является фактором риска снижения скорости линейного роста. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями уровень соматотропного гормона был в пределах нормы.

Метаболический синдром был диагностирован только у 3 (4 %) пациентов, что ниже, чем в других работах [7], и может быть объяснено меньшим возрастом реципиентов, наблюдавшихся в нашем исследовании.

Таким образом, реципиенты после алло-ТГСК находятся в зоне риска развития поздних сердечно-сосуди-

стых осложнений. Патогенез их развития в посттрансплантационном периоде мультифакториальный: помимо общеизвестных факторов риска (дислипидемия, эндокринная патология), большое значение имеет повреждение эндотелия, которое развивается в период проведения режима кондиционирования и усугубляется во время хронической РТПХ. Наряду с семейным анамнезом, отягощенной наследственностью по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, важное значение приобретают факторы риска *de novo* и, как следствие этого, преждевременный атеросклероз и множественные расстройства метаболизма. Хроническое сочетанное воздействие высокого уровня липидов и глюкозы специфически изменяет экспрессию генов-мишеней. Некоторые из идентифицированных молекулярных мишеней уже известны как факторы, вовлеченные в развитие СД или его осложнений, например, *TCF7* – фактор риска развития СД, *FGF1* – фактор, вовлеченный в ангиогенез и неоангиогенез, и др. [16].

В течение многих лет у пациентов после алло-ТГСК факторы риска кардиоваскулярных осложнений недооценивались, соответственно специфической терапии реципиентам не проводилось. В исследовании N.S. Majhail et al. [17] выявлено, что 25 % пациентов с артериальной гипертензией, 17 % больных с нарушением метаболизма глюкозы и 60 % пациентов с дислипидемией не получали соответствующего лечения. Похожие данные получены в работе A. Rovo et al. [16], где 27 % реципиентов с артериальной гипертензией и 81 % с дислипидемией не лечились.

Основное значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений имеет лечение установленных факторов риска. Те рекомендации, которые используются для ведения пациентов в общей популяции, не всегда приемлемы для реципиентов после алло-ТГСК вследствие дополнительного лекарственного взаимодействия и особенностей посттрансплантационного периода. Диета, достаточная физическая активность (ключевые рекомендации для пациентов с избыточной массой тела и артериальной гипертензией) не всегда выполняемы у больных после алло-ТГСК, особенно в условиях распространенной формы хронической РТПХ. Помимо этого, глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина – ведущие препараты для лечения хронической РТПХ – способствуют развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе. Не всегда эти препараты можно отменить или заменить другими медикаментозными воздействиями. Кроме того, существуют лишь ограниченные данные о применении гипогликемических средств *per os* для контроля СД после алло-ТГСК. В дополнение к этому, не все препараты разрешены в педиатрии, например, детям с дислипидемией рекомендовано воздержаться от терапии статинами до достижения возраста 10–18 лет (рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению

дислипидемий). В педиатрической практике для лечения дислипидемий используют секвестранты желчных кислот, фибраты [18]. Однако первая группа препаратов снижает всасывание циклоспорина А в ЖКТ, может способствовать повышению уровня триглицеридов, в связи с этим противопоказана у пациентов с гипертриглицеридемией. Потенциальные побочные эффекты фибратов – холелитиаз, расстройство ЖКТ, поэтому их применение в условиях хронической РТПХ остается дискутабельным. Для лечения гипертриглицеридемии у детей возможно использование ниацина и омега-3 жирных кислот, однако данные об их применении у детей в отдаленном периоде после алло-ТГСК отсутствуют.

Определение показателей активности РААС позволит выявить участие системы в патогенезе поражения миокарда после алло-ТГСК у детей и разработать методы защиты миокарда с помощью лекарств, способных блокировать активность РААС в субклинической

стадии, – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина, прямых ингибиторов ренина.

Для будущих исследований перспективным является более пристальное внимание к проблеме рационального применения сахароснижающих препаратов для кардио- и вазопротекции у пациентов после алло-ТГСК с метаболическими расстройствами [19].

### Заключение

Эндокринные дисфункции, дислипидемия и метаболические расстройства являются актуальной проблемой у реципиентов после алло-ТГСК. Мониторинг этих осложнений, создание единого протокола по наблюдению детей и подростков после проведения трансплантации и своевременная коррекция выявленных изменений позволят в будущем избежать тяжелых инвалидизирующих осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Zambetti M., Moliterni A., Materazzo C. et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001;19:37–43.
- Tichelli A., Bucher C., Rovó A. et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110:3463–71.
- Bhatia S., Francisco L., Carter A. et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007;110:3784–92.
- Rackley C., Schultz K.R., Goldman F.D. et al. Cardiac manifestation of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(10):773–80.
- Stancheva N., Semenova E., Borovkova A. et al. Structural changes of myocardium and state of RASS in children and adolescence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 38 Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(suppl 1):347.
- Маркова И.В., Зубаровская Л.С., Козленок А.В. и др. Морфофункциональное состояние миокарда у детей после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Материалы Конгресса гематологов России, 2–4 июля 2012 г. *Гематология и трансфузиология* 2012;3:125. [Markova I.V., Zubarovskaya L.S., Kozlenok A.V. Morphofunctional state of the myocardium in children after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cell. Materials of Congress Russian hematologists, 2–4 July 2012. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2012;3:125. (In Russ.)].
- Annalaro C., Usardi P., Airaghi L. et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:797–804.
- Taskinen M., Saarinen-Pihkala U.M., Hovi L., Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dislipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;356:993–7.
- Gregory J.W. Metabolic disorders. *Endocr Dev* 2009;15:59–76.
- Baker K.S., Armenian S., Bhatia S. Long-term consequences of hematopoietic stem cell transplantation: Current state of the science. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1 Suppl):S90–6.
- Bajwa R., Skeens M., Garee A. et al. Metabolic syndrome and endocrine dysfunctions after HSCT in children. *Pediatr Transplant* 2012;16(8):872–8.
- Rovó A., Tichelli A.; Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Cardiovascular complications in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2012;49:25–34.
- Васюкова О.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. М., 2013. [Vasyukova O.V. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents. М., 2013. (In Russ.)].
- Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus. *Diabetes Voice* 2007;52(4):29–32.
- Legault L., Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1999;3:60–6.
- Rovó A., Daikelter T., Halter J. et al. Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a paired comparison with HLA-identical sibling donor. *Hematologica* 2011;96:150–5.
- Majhail N.S., Flowers M.E., Ness K.K. et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:49–54.
- Туркина Т.И., Шербакова М.Ю. Особенности дислипидемий у детей. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011;7(1):65–9. [Turkina T.I., Shcherbakova M.Yu. Dyslipidemia features in children. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2011;7(1):65–9. (In Russ.)].
- Vantyghe M., Cornillon J., Decanter C. et al.; Société Française de Thérapie Cellulaire. Management of endocrine-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:162.