

УДК 616.155.392 – 036.11 – 085.277.3] – 07 : 616.37 – 008.1

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Голубева О.В., Хлынова О.В.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава  
России, Пермь, e-mail: rector@psma.ru

Проведено проспективное случай-контроль исследование на модели полихимиотерапии (ПХТ) острого миелобластного и острого лимфобластного лейкозов. Произведен анализ и установлены особенности изменения функционального статуса поджелудочной железы у больных острыми гемобластозами до и после программной полихимиотерапии. Острая панкреатотоксичность у больных острым лейкозом зафиксирована в 4,1% случаев ( $n = 49$ ). Функциональная недостаточность поджелудочной железы по результатам исследования сывороточных панкреатических ферментов амилазы и липазы, выявлена в 2 этапа исследования соответственно в 23:31% ( $p = 0,04$ ) и 43:57% случаев ( $p = 0,03$ ). Анализ уровня С-пептида до и после ПХТ установил повышение показателя соответственно в 41 и 51% случаев ( $p = 0,15$ ). Исследование уровня эластазы-1 в кале выявило статистически значимое снижение уровня показателя с 0 до 18% случаев ( $p = 0,001$ ) у больных после цитостатической терапии. Разница изменений в основных показателях копрограммы установлена как статистически незначимая. Полученные результаты диктуют необходимость обязательного мониторинга за состоянием поджелудочной железы как до начала цитостатической терапии, так и в динамике после ее завершения. Обоснованной является разработка методик коррекции возникающих изменений.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, полихимиотерапия, дисфункция поджелудочной железы

## PANCREAS DISFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE HEMOBLASTOSIS UNDERGOING POLYCHEMOTHERAPY

Golubeva O.V., Khlynova O.V.

Perm State Medical Academy n.a. E.A. Wagner, Perm, e-mail: rector@psma.ru

We have done the analysis and revealed the distinctive features of the changes in the functional status of the pancreas in patients with acute hemoblastosis, undergoing program polychemotherapy (PCT). A prospective case-control study has been carried out, based on the PCT model of acute myeloblastic and lymphoblastic leukemia. The study tested acute pancreatic toxicity in patients with acute leukemia has been recorded in 4,1% of cases ( $n = 49$ ). Following a 2-stage research, serum pancreatic enzymes (amylase and lipase) analysis has shown pancreatic failure in 23 (31%,  $p = 0,004$ ) and 43 (57%,  $p = 0,03$ ) cases respectively. C-peptide level analysis prior to and after PCT has shown its increase in 41 and 51% of cases ( $p = 0,15$ ). Fecal elastase-1 level analysis has revealed its statistically significant decrease from 0 to 18% of cases in patients after cytostatic treatment. The difference in variations of the major parameters of the microscopic analysis of a stool sample has proven to be statistically insignificant. The findings demonstrate necessity of stringent monitoring over pancreatic status both prior to cytostatic treatment and over time after its completion. Moreover, developing correction techniques for the emerging variations is thought to be substantiated.

**Keywords:** acute leukemia, polychemotherapy, pancreas dysfunction

Химиотерапия (ХТ) в современной онкогематологии является ключевым компонентом лечения. Длительность терапии, большой риск различных осложнений и, как следствие, необходимость изменения схемы или прекращения лечения сохраняют актуальность проблемы оптимизации сопроводительной терапии у больных острыми гемобластозами.

Известно, что наиболее чувствительными к действию цитостатических препаратов являются молодые, быстро делящиеся ткани. К их числу относят эпителий желудочно-кишечного тракта и экзокринных желез, в том числе поджелудочной железы (ПЖ) [4].

Несмотря на это, проблеме цитостатического поражения ПЖ в литературе по-

священы отдельные случаи, носящие преимущественно описательный характер [1, 9]. Нет единого мнения по вопросу ведущего механизма острой панкреатотоксичности в результате проведения ХТ. Более того, практически отсутствует информация о функциональных расстройствах *pancreas* у данной категории больных. Единственное крупное исследование, посвященное проблеме острой и отсроченной токсичности на фоне цитостатической терапии определило частоту острой панкреатотоксичности в 9,1%, а развитие хронического панкреатита (ХП) в 20,6% случаев [4]. Вместе с тем, вне зависимости от ведущего механизма, та или иная степень ферментной недостаточности требует адекватной коррекции, в том числе с помощью ферментной терапии [7].

Более того, существует необходимость дифференциальной диагностики диарейного синдрома на фоне ПХТ как проявления нейтропенического энтероколита, антибиотико-ассоциированной диареи или синдрома кишечной диспепсии в рамках синдрома мальабсорбции. Необходимо также учитывать тесную патогенетическую взаимосвязь между синдромом мальабсорбции и дисбиозом кишечника как предиктора различных инфекционных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

**Цель исследования** – изучить частоту острой панкреатотоксичности и функциональное состояние ПЖ у больных острыми гемобластозами до и на фоне проведения стандартной ПХТ.

#### Материал и методы исследования

Всего обследовано 40 пациентов с ОМЛ (средний возраст  $46,2 \pm 2,2$  года) и 9 пациентов с ОЛЛ (средний возраст  $43 \pm 4,9$  года), возрастной диапазон обследуемых – 18–60 лет. Наряду с традиционной оценкой объективного статуса ПЖ проведен анализ анамнеза (перенесенные острые заболевания и хирургические вмешательства на органах брюшной полости, наличие ХП, сахарного диабета). Все больные получали лечение по стандартным протоколам программного лечения ОЛ (протокол 01.10 при ОМЛ, протокол OLL-2009 при ОЛЛ).

Острая панкреатотоксичность оценивалась по следующим критериям:

- типичный для поражения ПЖ болевой абдоминальный синдром;
- повышение активности амилазы и/или липазы в сыворотке крови более двух норм (кинетический метод, биохимический автоматический анализатор «Cobas Integra 400 Plus», реактивы фирмы «Roche», Швейцария).

Нарушения в функциональном статусе *pancreas* оценивались по следующим критериям:

- клинические признаки экзокринной недостаточности (метеоризм, диарейный синдром);
- изменение концентрации сывороточных панкреатических ферментов (амилазы, липазы);
- изменения показателей полостного пищеварения по данным копроцитогаммы и фекальной эластазы-1 в качестве оценки внешнесекреторной функции (твердофазный иммуноферментный анализ, тест-система фирмы «Bioserv Diagnostics», Германия);
- изменение уровня С-пептида в качестве оценки инкреторной функции (хемилюминесцентный иммуноанализ, анализатор ELECSYS 2010, фирма «Roche»).

Для статистической оценки анализа данных использовали программы БИОСТАТ 4.03 и Statistica 6.1 for Windows (StatSoft, USA).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что из 49 больных с острыми гемобластозами у 29% (14/49) в качестве сопутствующей патологии был ХП. Клиническая форма ХП была преимущественно в виде болевого рецидивирующего варианта (8 человек),

6 пациентов имели безболевою форму заболевания с минимальными экзокринными нарушениями. При этом величина частоты выявленной патологии *pancreas* не зависела от типа или фенотипического варианта ОЛ. Диагноз сахарный диабет 2 типа на момент обследования при поступлении имели 16% (8/49) больных.

#### Оценка острой панкреатотоксичности

Абдоминальный болевой синдром у больных ОЛ в момент постановки диагноза (до начала ПХТ) отмечался у 6% больных (3/49), после проведенной ПХТ (в период индуцированной гипоплазии кроветворения) у 41% больных (20/49). Из них у 6 человек (30%) боли носили легкий характер, у 10 (50%) умеренный, у 4 (20%) имел место выраженный болевой синдром. Диарейный синдром констатирован со следующей частотой: до ПХТ в 8% случаев (4/49), после ПХТ в 33% случаев (16/49). Причем у 4 из них (25%) диарейный синдром носил выраженный характер (до 5 раз в сутки и более).

Повышение активности панкреатических ферментов – амилазы и/или липазы более чем в 2 раза у больных ОЛ в стадии развернутых клинико-гематологических проявлений до ПХТ не отмечено. В одном случае ОЛЛ зафиксировано некротное превышение уровня верхней границы нормы (2%). После проведенной ПХТ значимая гиперферментемия имела место в 2 случаях из 49 (4,1%) у больного ОЛЛ и ОМЛ (ни у одного из них диагноз ХП ранее не был установлен). Только у больного ОМЛ повышение сывороточной амилазы составило более двух норм и сопровождалось превышением нормативного уровня липазы.

В отношении показателей уровня липазы имеет место схожая тенденция. Так, превышение уровня фермента как до ПХТ, так и после зафиксировано в 2 случаях (4,1%). Однако стоит отметить, что превышение уровня до ПХТ было некротным в обоих случаях, в то время как после ПХТ превышение нормативного уровня было 2- и 3-кратным соответственно.

#### Оценка функционального статуса *pancreas*

Поджелудочная железа вырабатывает ряд ферментов, участвующих в пищеварении. В их числе липаза, амилаза, эластаза-1 и др. [8]. До настоящего времени нет единого мнения о значении определения каждого из этих показателей для оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы. По мнению большинства исследователей наиболее информативным в этом отноше-

нии является определение концентрации эластазы-1 в кале, так как это единственный фермент, который не подвергается деградации в пищеварительном тракте [2]. Вместе с тем в соответствии с результатами ряда других исследований нет прямой зависимости между уровнем эластазы-1 и степенью поражения поджелудочной железы [3].

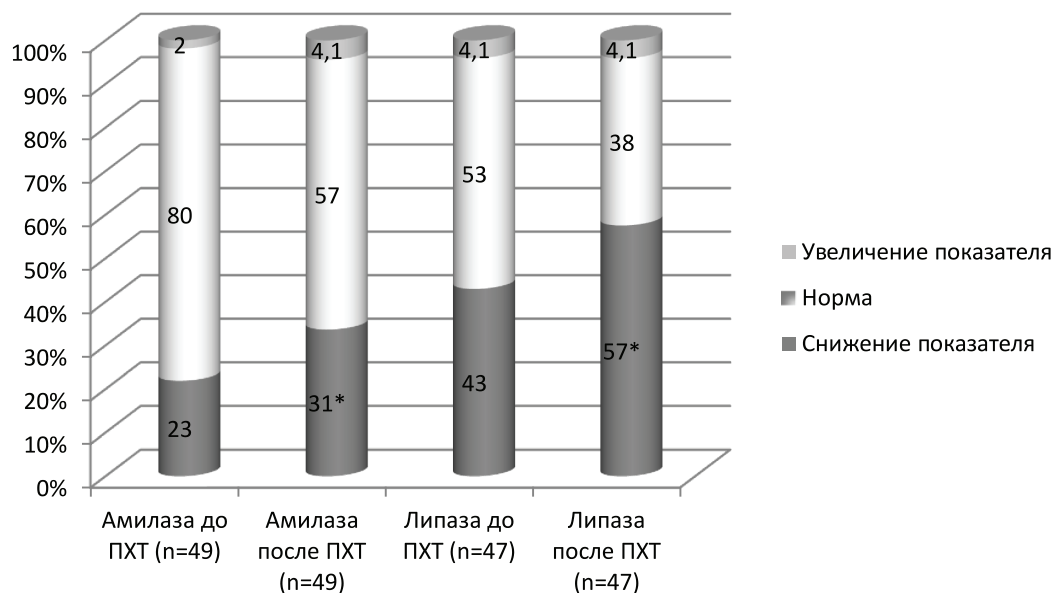
Несмотря на то, что исследование сыровоточных ферментов традиционно используется для диагностики обострения хронического панкреатита, определение их уровня в моче и сыворотке можно использовать в качестве альтернативных методов оценки внешнесекреторной функции железы [5]. По результатам проводимого нами исследования четко прослеживается тен-

денция к снижению показателей сыровоточных панкреатических ферментов ниже норматива на обоих этапах исследования.

Так, снижение уровня амилазы крови отмечено у 23% (11/49) от общего числа больных до ПХТ и у 31% (19/49) в период индуцированной гипоплазии кроветворения ( $p = 0,04$ ).

Аналогичная тенденция констатирована по отношению к уровню сыровоточной липазы. Так, снижение уровня панкреатической липазы до и после ПХТ зафиксировано в 43% (21/47) и 57% (28/47) случаев соответственно ( $p = 0,03$ ).

Подробный анализ распределения уровней панкреатических ферментов представлен на рисунке.



Распределение уровней панкреатических сыровоточных ферментов в разные этапы ведения больных острыми лейкозами. Примечание. \*Различия между группами статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

### Оценка инкреторной функции поджелудочной железы

Снижение показателя С-пептида ниже нормативного уровня за все исследование зафиксировано только в 1 случае (у больного ОМЛ после ПХТ), притом сопровождалось снижением уровня сыровоточных ферментов на обоих этапах исследования, а уровень С-пептида до ПХТ имел максимальное значение из всей выборки (4,93 ед./л).

Результаты анализа уровня С-пептида у больных ОЛ в развернутую стадию заболевания и в период индуцированной гипоплазии кроветворения представлены в табл. 1.

Концентрация эластазы-1 в кале у обследованных больных (медиана и интерквартильный размах) до лечения составила 501,00 (от 408,00 до 548,0 мкг э/г), соответственно после лечения 428,00 (от 281,00 до 504,00 мкг э/г). Динамика уровня эластазы-1 представлена в табл. 2.

Копрологическое исследование не теряет своей актуальности, являясь доступным методом оценки нарушения кишечного пищеварения [6]. При анализе результатов копрограммы мы учитывали показатели, которые преимущественно отражают внешнесекреторную недостаточность *pancreas* (табл. 3).

Таблица 1

Результаты анализа уровня С-пептида у больных острыми лейкозами (в процентах)

Этап исследования	Характер изменения уровня С-пептида		
	Снижение уровня	Превышение уровня	Нормальный уровень
До ПХТ ( $n = 49$ )	0	41*	29
После ПХТ ( $n = 49$ )	1	51*	23

Примечание. \* $p = 0,15$ .

Таблица 2

Динамика уровня эластазы-1 у больных острыми гемобластозами (в процентах)

Этап исследования	Характер изменения уровня эластазы-1		
	Снижение уровня	Превышение уровня	Нормальный уровень
До ПХТ ( $n = 49$ )	0	8	92
После ПХТ ( $n = 49$ )	18*	0	82

Примечание. \* $p = 0,001$ .

Таблица 3

Копрологическая картина у больных острыми гемобластозами

Признак	Частота встречаемости признака (в процентах)	
	До ПХТ ( $n = 47$ )	После ПХТ ( $n = 47$ )
Переваренные мышечные волокна	89,4	97,9
Нейтральный жир	36,2	51,1
Крахмал	59,6	66
Жирные кислоты	74,5*	91,5*
Мыла	66	68,1

Примечание. \* $p < 0,05$ .

Проявления, характеризующие экзокринную недостаточность, такие как креаторея, стеаторея, амилорея, зарегистрированы с большей частотой у второй группы (после программной ПХТ), однако различия на данном этапе исследования не являются статистически достоверными. Исключение составляет динамика содержания жирных кислот, характеризующая нарушение процессов переваривания пищевых ингредиентов. Вместе с тем результаты анализа уровня эластазы-1 свидетельствуют о более выраженных нарушениях данной функции ПЖ у второй группы больных. Однако существуют данные об отсутствии прямой взаимосвязи между степенью креато- и стеатореи и уровнем эластазы-1 в кале [10], что свидетельствует о взаимной дополняемости эластазного и копрологического тестов [2].

#### Выводы

1. Для оценки острой панкреатотоксичности лекарственной терапии у больных с острыми гемобластозами должно учитываться двукратное превышение уровня нормального значения панкреатических ферментов.

2. В ходе исследования установлен феномен снижения уровня сывороточных панкреатических ферментов (амилазы, липазы), достоверно более выраженный в период индуцированной гипоплазии кроветворения (после ПХТ). Полученные результаты допускают использование лабораторного метода в качестве альтернативного для оценки функционального статуса *pancreas*.

3. Исследование инкреторной функции с помощью анализа уровня С-пептида на данном этапе установило значительную частоту превышения показателя в оба этапа исследования (41 и 51%,  $p = 0,15$ ), в том числе в группе с ранее неустановленным диагнозом сахарного диабета.

4. Исследование динамики уровня эластазы-1 в кале у больных с острыми лейкозами выявило статистически значимое снижение показателя на втором этапе исследования, что позволяет считать данный метод предпочтительным по сравнению с анализом копрограммы. Однако данные методики следует рассматривать как взаимодополняющие, так как они отражают разные стороны процесса переваривания.

5. Полученные результаты диктуют необходимость мониторинга состояния поджелудочной железы в разные этапы ведения больных с острыми гемобластозами и проведения соответствующих профилактических и лечебно-терапевтических мер при выявлении нарушений.

#### Список литературы

1. Гриднев А.Е., Богун Л.В. Лекарственный панкреатит // Ліки України, pro GASTRO. – 2011. – № 7. – С. 56–60.
2. Губергриц Н.Б., Голубева О.А. Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы // Мистецтво лікування. – 2006. – № 6. – С. 84–94.
3. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М. Холестаз и панкреатическая недостаточность: как повлиять на причину и следствие // Consilium medicum. – 2009. – № 8. – С. 21–27.
4. Казюлин А.Н., Бяхов М.Ю., Королева И.А., Козлов С.В., Кучерявый Ю.А. Ранняя и поздняя панкреатоксичность при неоадьювантной и адьювантной химиотерапии Нег-негативного рака молочной железы: ретроспективное мультицентровое исследование // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 1. – С. 11–16.
5. Кучерявый Ю.А. Пациент с хроническим панкреатитом: ошибки ведения, возможные причины и пути решения // Consilium medicum. – 2011. – № 1. – С. 65–68.
6. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Эзокринная недостаточность поджелудочной железы: проблемы и решения: руков. для врачей. – 3-е изд. – М.: 2004. – 234 с.
7. Маев И.В., Самсонов А.А., Кочетов С.А., Павлеева Е.Е. Дифференцированная ферментная терапия синдрома диспепсии // Фарматека. – 2013. – № 2. – С. 28–35.
8. Сереброва С.Ю. Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению // Рус. Мед. Журн. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 30.
9. Badalov N., Baradarian R., Iswara L.J., Sleiberg W., Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an avidense-based review // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – № 5. – P. 648–661.
10. Lieb J., Fosmark C. Review article: pain and chronic pancreatitis // Aliment. Pharm. Ther. – 2009. – Vol.2. № 9. – P. 706–719.

#### References

1. Gridnev A.E., Bogun L.V., *Liki Ukrainy, pro GASTRO*, 2011, no. 7, pp. 56–60.
2. Gubergrits N.B., Golubeva O.A., *Mistetstvo likuvaniya*, 2006, no. 6, pp. 84–94.
3. Gubergrits N.B., Lukashevich G.M., *Consilium medicum*, 2009, no. 8, pp. 21–27.
4. Kazyulin A.N., Byakhov M.Yu., Koroleva I.A., Kozlov S.V., Kucheryavyy Y.A., *Klinich. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*, 2008, no. 1, pp. 11–16.
5. Kucheryavyy Yu.A. *Consilium medicum*, 2011, no. 1, pp. 65–68.
6. Korovina N.A., Zakharova I.N., Malova N.E., *Ekzokrinnaya nedostatochnost' podzheludochnoy zhelezy: problemy i resheniya: rukov. dlya vrachev. – 3-e izd.* (Exocrine pancreatic insufficiency: problems and solutions. 3th ed.) Moscow, 2004. 234 p.
7. Maev I.V., Samsonov A.A., Kochetov S.A., Pavleeva E.E., *Farmateka*, 2013, no. 2, pp. 28–35.
8. Serebrova S.Yu., *Rus. Med. Zhurn.*, 2008, Vol.10, no. 1, p. 30.
9. Badalov N., Baradarian R., Iswara L.J., Sleiberg W., Tenner S., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, no. 5, p. 648–661.
10. Lieb J., Fosmark C., *Aliment. Pharm. Ther.*, 2009, Vol. 2, no. 9, pp. 706–719.

#### Рецензенты:

Желобов В.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь;

Смирнова Е.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 18.11.2014.