

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Голубева Олеся Вячеславовна

**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КИШЕЧНОЙ
МИКРОБИОТЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор О.В. Хлынова

Пермь 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ: КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Спектр патологии желудочно-кишечного тракта у гематологических больных.....	12
1.2. Механизмы повреждения поджелудочной железы у больных острыми гемобластозами	20
1.3. Проблема кишечного дисбиоза у онкогематологических больных.....	26
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН РАБОТЫ, ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Дизайн исследования.....	35
2.2. Характеристика пациентов, включенных в клиническое исследование	36
2.3. Методы исследования.....	40
2.3.1. Методы верификации острых лейкозов.....	41
2.3.2. Методы оценки патологии поджелудочной железы.....	41
2.3.3. Методы изучения состояния микробиоты толстой кишки.....	43
2.4. Методы статического анализа	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
3.1. Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы у больных острыми гемобластозами до и на фоне проведения полихимиотерапии....	48
3.2. Особенности состояния кишечной микробиоты больных острыми гемобластозами на разных этапах программной химиотерапии.....	63
3.3. Взаимосвязь функциональных расстройств поджелудочной железы и состояния толстокишечной микробиоты у больных острыми лейкозами...	79
ГЛАВА 4.ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	84
4.1. Обсуждение результатов.....	84
4.2. Выводы.....	97

4.3. Практические рекомендации.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия

АМП – антимикробные препараты

АМТ – антимикробная терапия

ААД – антибиотико-ассоциированная диарея

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

БХП – билиарнозависимый хронический панкреатит

ГК – глюкокортикоиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖК – жирные кислоты

ИА – индекс активности β -клеток поджелудочной железы

КТ – компьютерная томография

ЛП – лекарственный панкреатит

ЛС – лекарственные средства

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЭ – некротизирующий энтероколит

ОЛ – острый лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ПХТ – полихимиотерапия

ПМК – псевдомембранозный колит

ПЖ – поджелудочная железа

СД – сахарный диабет

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПМ – условно-патогенная микрофлора

ХТ – химиотерапия

ХП – хронический панкреатит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы острых лейкозов (ОЛ) обусловлена их лидирующими позициями среди гемобластозов по частоте заболеваемости и смертности, что придает заболеванию особую социально-экономическую значимость [100]. Несмотря на постоянную работу в отношении оптимизации цитостатической и сопроводительной терапии, за последние 20 лет принципиальных изменений в долгосрочных результатах не произошло. Так, пятилетняя общая выживаемость больных ОЛ в возрасте до 60 лет составляет 35 – 50%, а смертность в процессе проведения программной полихимиотерапии (ПХТ) достигает 7 – 18% [101]. 75 % заболевших представлены взрослыми пациентами. Среднее соотношение острого миелоидного (ОМЛ) и острого лимфобластного (ОЛЛ) лейкозов у взрослых составляет 6 : 1 [111].

Несомненно, исход любого онкогематологического заболевания зависит от целого ряда факторов, основными из которых являются: возраст больного, общесоматический статус, исходное число лейкоцитов (по данным гемограммы), биологические свойства опухолевого клона, определяющие их химиочувствительность и клиническое течение заболевания [101,149, 150].

Несмотря на это, ключевыми составляющими, определяющими эффективность химиотерапии (ХТ) ОЛ являются специфичность цитостатического воздействия на опухолевую массу и адекватность сопроводительного лечения [101].

ХТ в современной онкогематологии является основным компонентом лечения. Длительность терапии, большой риск различных осложнений создают актуальность проблемы профилактики и лечения токсических реакций и инфекционных осложнений у больных острыми гемобластозами. Несвоевременная и неадекватная коррекция сопроводительной терапии может усугубить тяжесть осложнений, а в некоторых ситуациях изменить схему лечения

или приостановить курс ПХТ и, как следствие, ухудшить ближайший и отдаленный прогнозы заболевания [57].

Состояние тотальной иммуносупрессии, индуцированной ПХТ, создает угрозу развития инфекционных осложнений, максимальная частота которых приходится на фазу индуцированной гипоплазии кроветворения и составляет 80% и более [101]. Подавляющее большинство инфекций, встречающихся у данной группы больных, вызваны возбудителями эндогенной флоры, основным резервуаром которой является кишечный биотоп.

На сегодняшний день основным средством профилактики и лечения инфекционных осложнений у больных гемобластозами является адекватная антибактериальная терапия (АБТ). Однако в ряде случаев она не позволяет достичь желаемого эффекта, что побуждает к поиску новых средств и изменению тактики ведения таких пациентов. Наиболее актуальным остается вопрос оптимального способа сопроводительного лечения ОЛ, позволяющего повысить эффективность терапии индуцированных цитостатиками вторичных иммунодефицитов, снизить побочное токсическое и дисбиотическое действие ПХТ и АБТ на организм.

Очевидно, что кишечник с его микробиологическим составом не является замкнутой системой, а состояние микробиоты и ее функциональные свойства напрямую или опосредованно является отражением морфо-функционального состояния и других органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, поджелудочной железы (ПЖ) [1, 2, 40, 101, 118, 119].

Изучение вопроса поражения поджелудочной железы (ПЖ) у больных ОЛ вполне оправдано в связи с достаточно широким применением потенциально панкреатотоксических цитостатических препаратов в программной ПХТ данной группы пациентов. При этом сведения, объясняющие влияние цитостатической терапии на функцию ПЖ неоднозначны и укладываются большинством авторов преимущественно в рамки понятия острого лекарственного панкреатита (ЛП). Хотя механизм и характер этих нарушений может быть разнообразным, так например это может быть взаимоотношающее влияние кишечного дисбиоза и

дебюта дисфункции ПЖ или декомпенсация хронического панкреатита и изменение состава нормальной микрофлоры толстой кишки на фоне программной ПХТ у больных ОЛ и зачастую проводимой у данной категории лиц комбинированной АБТ.

Актуальность изучения патогенетической взаимосвязи между дисфункцией ПЖ и нарушением микробиоты кишечника у больных ОЛ обусловлена отсутствием четких и однозначных сведений по данной проблеме в современной литературе. Патогенетическая взаимосвязь между нарушением количественных, а также функциональных свойств кишечной микробиоты и панкреатической недостаточностью у больных ОЛ очевидна [3, 22, 118, 119, 207]. Сама микрофлора принимает участие в процессе пищеварения, в метаболизме азот- и углеродсодержащих соединений, обмене и разложении до конечных продуктов белков, липидов, жирных кислот [40]. В свою очередь, нарушение процессов пищеварения в результате первичной или вторичной недостаточности ПЖ является важнейшим предрасполагающим фактором развития кишечного дисбиоза [120, 128, 134, 140, 220]. В этой связи, изучение состояния кишечной микробиоты и нарушения функции ПЖ у больных ОЛ, подвергающихся активной цитостатической и АБТ, приобретает особую значимость.

Цель настоящего исследования

Изучить структурно-функциональное состояние поджелудочной железы и состав микробиоты толстой кишки у больных острыми гемобластозами на различных этапах их ведения.

Задачи исследования

1. Оценить состояние поджелудочной железы у больных острыми лейкозами до начала программной цитостатической терапии.
2. Проанализировать особенности состава кишечной микробиоты у больных с впервые выявленными острыми лейкозами до начала полихимиотерапии.

3. Изучить характер изменения функций поджелудочной железы у больных острыми гемобластозами после окончания индукционного курса терапии.
4. Оценить динамику состава кишечной микробиоты у больных острыми лейкозами после проведения программного лечения.
5. Изучить наличие и особенности взаимосвязей между функциональной активностью поджелудочной железы и изменениями состава кишечного биотопа у лиц с острыми лейкозами на различных этапах ведения.

Научная новизна исследования

Представлен спектр изменений в функциональном состоянии поджелудочной железы и микрофлоры кишечника у больных с впервые выявленными острыми гемобластозами на этапе дебюта заболевания и после полихимиотерапии.

Обоснована необходимость ранней идентификации состояния поджелудочной железы и кишечной микробиоты у больных острыми гемобластозами как до, так и после индукционного курса программной терапии с целью профилактики или ранней коррекции выявленных нарушений.

Дополнено представление об особенностях состава толстокишечной микрофлоры у лиц с острыми гемобластозами на различных этапах наблюдения. При этом показано, что спектр представителей кишечного биотопа претерпевает значимые изменения не только в негативном отношении, но и были отмечены ряд позитивных преобразований в его состоянии.

Доказано существование различной степени взаимосвязей между показателями функционального состояния поджелудочной железы и состава толстокишечного микробиома у обсуждаемых больных, которые изменяются на фоне проведения программной терапии основного заболевания.

Практическая значимость исследования

Установлено, что определение сывороточных панкреатических ферментов оправдано не только с целью диагностики и определения степени тяжести острой

панкреатоксичности, но и определения наличия и степени функциональной недостаточности поджелудочной железы.

Доказана необходимость исследования функционального статуса поджелудочной железы на разных этапах ведения больных острыми гемобластозами с целью оптимизации суппортивной терапии, профилактики основных осложнений со стороны органов системы пищеварения.

Обоснована необходимость целенаправленного обследования всех больных острыми лейкозами на наличие дисбиотических отклонений до проведения программной цитостатической терапии. Использование бактериологического метода остается актуальным до настоящего времени, так как позволяет максимально объективизировать количественный и качественный состав микробиоты толстой кишки.

Разработан алгоритм ведения больных острыми лейкозами, обеспечивающий раннюю идентификацию панкреато-дисбиотических нарушений на этапе до полихимиотерапии и после её индукционного курса, требующих в последующем своевременной и адекватной коррекции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных острыми гемобластозами до начала программной полихимиотерапии отсутствуют нарушения в функциональном состоянии поджелудочной железы и количественном составе микробиоты толстой кишки, обусловленных основным заболеванием
2. В процессе индукционного курса цитостатической терапии у обсуждаемых больных развиваются патологические реакции по типу экзокринной недостаточности поджелудочной железы и кишечного дисбиоза.
3. Клинико-лабораторная картина панкреато-дисбиотических нарушений у больных острыми лейкозами на фоне полихимиотерапии обусловлена взаимоотношающим влиянием дисфункции поджелудочной железы и изменениями в составе кишечного биотопа.

Внедрение в практику

Основные результаты диссертационной работы внедрены в работу отделений гематологии и гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница». Материалы работы также используются в программах обучения на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Связь работы с научными программами

Работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 115030310059.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Определены критерии включения и исключения из исследования. От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании. Общеклиническое обследование на обоих этапах исследования, сбор анамнеза, принятие решения о включении пациента в исследование, непосредственное ведение части больных на этапах индукции ремиссии с последующей суппортивной терапией, анализ результатов комплексного лабораторно-инструментального и микробиологического исследований с последующей статистической обработкой данных и формированием заключений и выводов по полученным результатам проведены автором лично.

Апробация работы и публикации

Основные положения, результаты исследования и выводы по работе были представлены на научной конференции на иностранных языках с иностранным участием в ПГМА им. Е.А. Вагнера (Пермь, 2013), научно-практической конференции молодых ученых в рамках XIX Международной выставки

«Медицина и здоровье» (Пермь, 2014), XVII международной конференции «Oncology – XXI Century» (Eiche-Alicante, Spain, 2013), III международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2014) и XIX Международной научной конференции 27 апреля – 4 мая (Сочи, 2015).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр госпитальной терапии, эндокринологии и клинической фармакологии, внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России (протокол заседания № 9 от 04 июня 2015 года).

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 122 страницы машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, включая обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащего 224 источника, из которых 141 - отечественных и 83 - зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 24 рисунками.

Получено разрешение локального этического комитета ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России на проведение научного исследования с участием человека (протокол № 3 от 26.12.2012 г.).

ГЛАВА 1. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ: КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Спектр патологии желудочно-кишечного тракта у гематологических больных

В настоящее время острые лейкозы (ОЛ) являются одной из лидирующих нозологий среди гемобластозов с высокой частотой заболеваемости и смертности, что придает им особую социально-экономическую значимость [111]. Пятилетняя общая выживаемость больных ОЛ в возрасте до 60 лет составляет 35 – 50%, а смертность в процессе проведения программной полихимиотерапии (ПХТ) достигает 7 – 18% [101]. ПХТ является основным компонентом лечения ОЛ. При этом достаточно часто программная терапия у больных сопровождается развитием различных токсических реакций и инфекционных осложнений со стороны внутренних органов.

Активно делящиеся клетки слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) достаточно часто поражаются в результате проведения цитостатической терапии. Как следствие, нарушаются их защитная и обменная функции, что создает условия для развития инфекционных осложнений, в том числе системных, а также способствует изменению в функционировании ряда органов ЖКТ под воздействием современных цитостатических и антибактериальных препаратов [39].

Поражение слизистой оболочки полости рта может быть первой формой поражения системы пищеварения у онкогематологических больных, получающих ПХТ, что может происходить как в результате прямого цитостатического воздействия, так и вторичного инфицирования на фоне иммунодепрессии. Необходимо отметить, что некоторые представители флоры (зеленящий стрептококк, лактобациллы, *Bacillus spp.*) полости рта при отсутствии кислотного барьера даже способны сохранять жизнеспособность на протяжении всего пищеварительного тракта [102].

Диагностика стоматита у больных на ПХТ основана прежде всего на клинике (жжение, боль, дискомфорт в ротовой полости, язвы) и визуальной картине при осмотре полости рта, так как бактериологическое исследование может быть мало информативным в виду большого количества микроорганизмов, представляющих микробиом ротовой полости. При возникновении стоматита всем больным проводится системная антибактериальная терапия (АБТ), наряду с местной обработкой слизистых, что осуществляется с учетом наиболее вероятного спектра возбудителей (грибы, вирусы, анаэробы, грамположительная флора) [102].

Достаточно частым осложнением химиотерапии (ХТ) также является эзофагит. При этом большинство больных отмечают загрудинную боль (или жжение) и болезненность при глотании. Данное осложнение может быть вызвано как непосредственным воздействием цитостатиков, так и вирусной (вирус герпеса, цитомегаловирус), бактериальной или грибковой инфекцией (кандидоз, аспергиллез). У пациентов, находящихся в состоянии длительной глубокой нейтропении эзофагиты наиболее часто вызываются грибами рода *Candida* и/или вирусом простого герпеса. Основными диагностическими подходами к выявлению данного осложнения являются эндоскопическое исследование, с последующей биопсией (по показаниям) и микробиологическим исследованием. В терапии лекарственного эзофагита обычно используются антибактериальные препараты и/или противовирусные и/или противогрибковые в сочетании с адекватной цитопротекцией слизистой пищевода и нормализацией его двигательной активности.

Одной из наиболее обсуждаемых в современной онкологии является проблема лекарственной (цитостатической) гепатотоксичности. Давно известен токсический потенциал многих лекарственных средств (ЛС), используемых в лечении онкологических заболеваний. В частности, некоторые противоопухолевые препараты – составляющие современных схем ПХТ ОЛ, обладают т.н. предсказуемой гепатотоксичностью (цитарабин – 44 – 100%, антрациклины – 5%) [73].

Так, в современной литературе достаточно широко представлена информация по диагностике, а также профилактике и лечению гепатотоксических реакций у онкологических больных. В 1989-1990 г. Советом международных медицинских научных организаций (CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences) и Национальным институтом изучения рака (NCCN, CTC) (США) в настоящее время уже предложены критерии, верифицирующие повреждения печени лекарственной этиологии. Именно они сегодня широко используются в практике онкологов при первичной диагностике гепатотоксичности, при выявлении которых проводятся меры по адекватной гепатопротекции и коррекции развившихся гепатобилиарных нарушений с оптимизацией доз ПХТ [73].

Поражение слизистой оболочки кишечника того или иного характера у больных острыми гемобластомами является в большей мере закономерностью в связи с прямым цитостатическим поражением эпителиоцитов кишечной стенки и дисбиотическими процессами в результате проведения массивной терапии антибиотиками широкого спектра действия в рамках суппортивной терапии [39, 224].

Многие осложнения, связанные с активизацией факультативной микрофлоры и нередко ее транслокацией через кишечную стенку в кровеносное русло, являются результатом влияния ряда патогенетических факторов. Основными из них являются следующие: повреждение слизистой оболочки цитостатиками и глюкокортикоидами (ГК); местное иммунодепрессивное действие (нарушение выработки плазматическими клетками в собственной пластинке слизистой ЖКТ иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG)); прямое действие антибиотиков на кишечную микрофлору; фебрильная нейтропения; нарушение местной микроциркуляции; лейкоэмическая инфильтрация лимфоидных структур кишечника, в результате которой происходит продукция эндотоксинов с развитием некроза, кровотечения, бактериемии [51, 78, 201].

Подтверждением комплексного происхождения кишечных осложнений у больных острыми гемобластомами являются данные ряда авторов о возможном их

развитии у обсуждаемой категории больных и без проведения цитостатической терапии [38, 102, 196].

Патогенез поражения кишечника, обусловленного проводимой цитостатической терапией имеет фазовый характер [38]. Первая фаза соответствует повреждению большого количества клеток с высвобождением цитокинов, что приводит к поражению эндотелия, местному вазоспазму, отеку и воспалению поврежденных тканей. На данном этапе клетки эпителиального слоя сохраняют способность к пролиферации, а также герметичность за счет наличия между собой плотных контактов (*zonula occludens*) [52]. В следующую – эпителиальную фазу происходит остановка деления и ускоренная гибель стволовых клеток, результатом которой является атрофия и нарушение структуры эпителиальной выстилки. На третьем этапе, соответствующей язвенно-некротической фазе – крайней степени цитостатического поражения кишечника, формируются дефекты слизистых с возможным присоединением вторичной инфекции. При гистологическом исследовании выявляются изъязвления, кровоизлияния и некрозы в кишечной стенке, а также большое количество микроорганизмов, пенетрирующих стенку кишки [102]. Необходимо отметить, что деэпителизованная кишечная стенка может являться единственным источником системной инфекции [38].

Одним из наиболее тяжелых осложнений у больных ОЛ со стороны ЖКТ является некротизирующий энтероколит (НЭ), встречающийся в литературе под названием «нейтропенический энтероколит» или «некротизирующая энтеропатия» [102]. Проблема НЭ достаточно широко освещаемая в научной литературе последних двух десятилетий, до сих пор не теряет своей актуальности.

Наблюдаемая при НЭ системная инфекция часто отличается молниеносным течением, так как обусловлена высокопатогенными грамотрицательными микроорганизмами и их токсинами, в большом количестве попадающими из просвета кишечника в кровь [102, 202].

Вопрос о патогенезе данного синдрома и его истинной частоте у больных гемобластозами остается дискуссионным [159].

В отношении диагностики НЭ четких общепринятых критериев до сих пор не существует. Авторами предлагаются различные сочетания клинических и лабораторно-инструментальных признаков с целью раннего выявления данного состояния. К симптомам, позволяющим заподозрить развитие НЭ, относят лихорадку, боль и напряженность живота в проекции слепой кишки (процесс может захватывать и всю толстую кишку). Нередко возникает диарея с примесью крови. Возможно развитие динамической кишечной непроходимости [5, 102, 212].

Основным признаком, позволяющим диагностировать развитие НЭ, по мнению ряда авторов, является наличие утолщения и отек стенки кишки и окружающих тканей по данным компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ультразвуковому исследованию брюшной полости (УЗИ). Существуют данные некоторых авторов о том, что степень утолщения кишечной стенки имеет значительное прогностическое значение [5, 37, 155]. Определенная информативность данных методик не вызывает сомнения, однако нередко в литературе сообщается об их недостаточной специфичности [177].

На современном этапе, в результате проведенного мультицентрового исследования на базе семи онко-гематологических центров в Германии сформировано новое понятие – «кишечный синдром, ассоциированный с химиотерапией» (CABS) как достоверный фактор риска urgentных состояний и смертельного исхода заболевания. Опираясь на данные современной литературы, *Maria J.G.T. Vehreshild и соавт. (Haematologica, 2011)* указывают на сохраняющуюся проблему лечебно-профилактической тактики в отношении одних из наиболее часто возникающих осложнений на фоне нейтропении: диареи и НЭ. Несмотря на признанную эффективность современных схем, отсутствие эффекта от проводимой АБТ зачастую ставит клиницистов в тупик. Особенно это касается случаев, когда не все признанные ранее критерии НЭ (лихорадка, боль в животе, утолщение кишечной стенки по данным УЗИ или КТ) присутствуют в клинике кишечного осложнения. Так, в рамках понятия CABS авторы предлагают наряду с общепринятыми критериями НЭ использовать признак снижения

двигательной активности кишечника в течение 72 часов и более как достоверно более эффективный критерий по сравнению с симптомом утолщения кишечной стенки в отношении принятия решения об интенсификации лечебно-профилактической терапии [222].

Однако, с учетом ранее изложенного патогенеза цитостатического поражения кишечника очевиден тот факт, что далеко не всегда воздействие цитостатических препаратов сопровождается некрозом стенки кишки. В то же время, проявление мукозита само по себе означает риск развития системной инфекции [38].

Диарейный синдром, который часто воспринимается клиницистами как единственное клинически значимое проявление мукозита, нередко развивается в случае нарушения клеточного метаболизма, в то время как барьерная функция страдает незначительно. В данном случае часто прослеживается четкая последовательная зависимость диарейного синдрома от приема пищи [38]. Секреторный характер диареи наиболее характерен для пациентов, получающих препараты, способные их вызвать, в частности антрациклины (даунорубицин, митоксантрон), являющиеся неотъемлемым компонентом стандартных индукционных схем ПХТ ОЛ [102].

Известно, что клинические проявления инфекционного процесса у больных ОЛ могут иметь крайне скудный характер, а фебрильная лихорадка в 50 – 70% случаев являться его единственным проявлением. Это оправдывает эмпирический подход и активное применение антимикробных препаратов (АМП) широкого спектра у данной категории больных [101]. Это, в свою очередь, относит их к группе риска по развитию антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) [117, 131, 145, 213].

ААД является классическим проявлением толстокишечного дисбиоза, развившегося в результате подавления антибиотиками широкого спектра действия резидентной микрофлоры с последующим доминированием популяций условно-патогенной микрофлоры (УПМ). В патогенезе ААД ведущую роль играет

нарушение процессов расщепления углеводов с развитием секреторной диареи [127].

Частота развития ААД в зависимости от класса используемых препаратов и действия предрасполагающих факторов (возраст, ХТ, длительное пребывание в стационаре) может варьировать от 3 до 29% [127]. При этом, *Clostridium difficile* является причиной 10 – 40% случаев ААД и 98% псевдомембранозного колита (ПМК) [53, 214]. Не исключается участие в развитии ААД грибов рода *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, энтеропатогенные штаммы *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* и др. [94, 127]. Колонизация кишечника данным патогеном характерна для пациентов длительно пребывающих в стационаре [191]. Современные данные свидетельствуют о том, что повышенная частота, тяжесть проявлений, риск рецидива, составляющий в целом 20 – 60%, а также рефрактерность к стандартной антимикробной терапии (АМТ) связана со штаммом NAP1 [156, 215].

Клиническая картина ПМК варьирует от бессимптомного носительства (3% взрослого населения) до фульминантного течения с развитием инфекционно-токсического шока, а симптомы могут дебютировать в процессе АБТ или даже через 2 – 3 недели после ее окончания [139]. Классическим клиническим признаком является колитический синдром, характеризующийся частым необильным стулом, тенезмами перед актом дефекации, болезненностью по ходу сигмовидной кишки. Обзорная рентгенография и УЗИ брюшной полости выявляют расширенную газом толстую кишку, утолщение стенки кишечника. «Золотым стандартом» диагностики является выявление *C. difficile* в кале [38]. С учетом частоты возникновения и реальной угрозы данного осложнения для жизни больного без специфической терапии, оправдано его первоочередное присутствие в дифференциально-диагностическом ряду у пациентов с диареей, получающих АБТ. В случае явных признаков и тяжелого течения допустима эмпирическая терапия [102].

Терапия клостридиального колита традиционно проводится пероральными формами метронидазола и ванкомицина [102]. Представителем относительно

новой группы антибиотиков – макроциклинов, является препарат Фидаксомицин (*Fidaxomicin*) – единственный в своем классе антибиотик, проявивший первичную активность против представителей вида клостридий, преимущественно *C. difficile*, не оказывающий при этом влияние на нормальную микрофлору кишечника. В рандомизированных исследованиях доказано, что активность его более выражена по сравнению с метронидазолом и ванкомицином [160].

Что касается методов, которые позволили бы напрямую уменьшить степень цитостатического повреждения кишечной стенки, таковых не существует. Обнадеживающие данные, ранее полученные в отношении интерлейкина и других модификаторов биологических реакций, не обеспечили его широкое применение у больных ОЛ в связи с рядом побочных эффектов [165]. Почти 25-летний опыт применения иммуномодуляторов в онкологии выявил как положительные, так и отрицательные стороны этого вида лечения. Наряду с ускорением восстановления иммунологических и гематологических показателей нельзя исключить и возможность ускоренного опухолевого роста [54].

В отношении показаний к оперативному лечению кишечных осложнений у больных с нейтропенией в литературе прошлых лет мнения различных авторов кардинально различались: часть из них рекомендовала раннее оперативное вмешательство, другая – максимально длительное использование консервативного подхода [216, 223]. В настоящее время проведение эффективной АБТ позволяет считать хирургическое вмешательство оправданным в случае развившихся осложнений [146, 217]. К ним относят: продолжающееся кишечное кровотечение, перфорация полого органа, перитонит. Однако, использование современных инструментальных методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) не исключает как гипердиагностику и, как следствие, необоснованное выполнение операции, так и запоздалое принятие решение в отношении оперативного вмешательства. Отсутствие прогрессивного ухудшения состояния может стать единственным признаком, позволившим воздержаться от необоснованной операции [55].

1.2. Механизмы повреждения поджелудочной железы у больных острыми гемобластозами

Изучение вопроса поражения поджелудочной железы (ПЖ) у больных ОЛ вполне оправдано в связи с достаточно широким применением потенциально панкреатотоксических цитостатических препаратов в программной ПХТ данной группы пациентов, а также прямым и/ или опосредованным участием ПЖ в поддержании кишечного гомеостаза. Актуальность изучения патогенетической взаимосвязи между дисфункцией ПЖ и нарушением микробиоты кишечника у больных ОЛ также обусловлена отсутствием четких и однозначных сведений по данной проблеме в современной литературе.

Так известен факт, что быстро делящийся эпителий ЖКТ и ПЖ отличается значительной чувствительностью к действию цитостатиков [57]. Однако, нельзя исключить и потенциальное влияние других патогенетических факторов в развитии патологии железы, которые также могут присутствовать у больных ОЛ исходно, или проявить себя в процессе программной терапии. В частности, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке в результате дисбиотических сдвигов, в конечном итоге приводит к повышению давления в ДПК и внутрипротоковой системе [140, 141].

При этом сведения, объясняющие влияние цитостатической терапии на функцию ПЖ неоднозначны и укладываются большинством авторов в рамки понятия острого лекарственного панкреатита (ЛП) [26].

В настоящее время существуют многочисленные данные о роли определенных ЛС в развитии острого ЛП [151]. В то же время, по вопросу острой панкреатотоксичности при цитостатической терапии посвящены лишь отдельные публикации, преимущественно описательного характера [26, 178, 221]. До настоящего времени проводится формирование и усовершенствование классификации ЛС по их потенциальной способности вызывать острый ЛП. Так, в начале 1980-х годов *A. Mallory* и *F. Kern Jr.* была разработана первая классификация ЛС, учитывающая вероятность развития ЛП на фоне приема того или иного препарата [192]. Позже, *C.D. Trivedi* и *C.S. Pitchumoni* предложили

новую классификацию с учетом накопленных с 1966 по 2004 гг. сообщений в литературе [221]. В 2007 г. на основании публикаций в базе данных MEDLINE (1955 – 2006) была предложена еще одна классификация 120 ЛС на 4 класса по их способности вызывать ЛП (*Badalov N. и соавт.*), которая учитывает его рецидив после возобновления приема определенного ЛС, возможность латентного периода действия препарата [147]. Данная классификация также предусматривает распределение всех имеющихся данных о потенциальной способности определенных ЛС провоцировать развитие ЛП с градацией по уровню доказательности [151].

Однако, несмотря на имеющиеся данные, большинство авторов признают достаточную сложность постановки диагноза острого ЛП в виду отсутствия четких критериев его верификации. основополагающими остаются оценка клинических симптомов и данных лабораторно-инструментальных исследований (повышение уровня сывороточных панкреатических ферментов, интерстициальный отек и участки некроза по данным УЗИ, КТ, МРТ) [21]. Более того, необходимо тщательное исключение других возможных причин возникновения острого панкреатита, а также проведение пробы с повторным назначением ЛС с целью установки причинно-следственной связи [21, 151].

Вместе с тем, если вопрос о лекарственной цитотоксичности препаратов активно изучается, то по проблеме функциональной недостаточности ПЖ в результате проведения ХТ информация практически отсутствует [57]. 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. Также не существует однозначного мнения о патогенезе развития острого медикаментозного панкреатита. Выдвинуты лишь предположения о его развитии в результате иммуносупрессивного, осмотического, метаболического, прессорного и тромботического действий ЛС, а также прямого токсического воздействия (цитарабин) или идиосинкразии (6-меркаптопурин) [182].

Несомненно, признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных ОЛ могут развиваться на фоне ее сохраненной функции, то есть носить вторичный характер, связанный с инактивацией ферментов или их неадекватной активизацией. Основными причинами в этой ситуации являются следующие: избыточное закисление двенадцатиперстной кишки, снижение концентрации желчных кислот и ферментов как проявление дисбиоза кишечника, разведение концентрации ферментов в просвете кишки, дисмоторные расстройства, воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки кишечника [78].

Однако, необходимо учитывать, что функциональные нарушения ПЖ у больных острыми гемобластозами могут развиваться и на фоне уже первичной панкреатической внешнесекреторной недостаточности [79, 157, 193]. В связи с этим необходимо учитывать анамнестические данные о наличии фоновых заболеваний (ХП, сахарный диабет (СД)). Так, ХП различной этиологии прежде всего негативно отражается на ее экскреторной функции [105, 106, 114]. Также, по данным современной литературы внешнесекреторная функция ПЖ снижена у 15-73% больных СД 2 типа [170, 203]. При этом, в патогенезе панкреатической внешнесекреторной недостаточности у этой категории больных принимают участие механизмы, являющиеся следствием метаболического синдрома, в основе которых лежат преимущественно нарушения взаимодействия между эндо- и экзокринными структурами органа [27, 58, 59]. И все же, однозначных данных в отношении зависимости между степенью внешнесекреторной недостаточности ПЖ и длительностью диабетического анамнеза нет [72, 183].

Как известно, ПЖ принимает наиболее активное участие в процессах обмена веществ и пищеварения, секретирруя ряд жизненно важных ферментов [28, 60, 115, 116, 132]. Любой патологический процесс негативно отражается на ее ферментативной функции. Результатом является экскреторная недостаточность и, как ее следствие, диспепсический синдром вплоть до проявления мальабсорбции [58, 167, 218].

Клинически для синдрома мальабсорбции характерен выраженный метеоризм и диарея в результате размножения бродильной микрофлоры

образующей массу кислот и газа, стимулирующих моторную функцию ЖКТ. В случае, когда в результате нарушения пищеварения или повышенной секреции в составе экссудата при воспалении белковые продукты в избытке попадают в толстую кишку, стимулируется рост гнилостной микрофлоры, происходит интоксикация организма за счет всасывания продуктов распада белка, в первую очередь аммиака и сероводорода [204].

Таким образом, расстройство пищеварения нарушает нормальное развитие кишечной микрофлоры из-за наличия непереваренных пищевых субстратов в полости кишки, а также дефицита желчных кислот и свободных жирных кислот (ЖК), обладающих бактерицидной функцией. Бактериальные токсины, в свою очередь, повреждают панкреатические ферменты в полости кишки и в пристеночном слое слизи. Кроме того, бактериальные токсины снижают активность мембранных ферментов [204].

Оценка состояния экскреторной функции ПЖ основана на определении уровня ее ферментов в различных секретах и сыворотке крови [79, 184]. До настоящего времени нет единого мнения о значении определения каждого из этих показателей для оценки внешнесекреторной функции ПЖ. Исследование сывороточных ферментов традиционно используется для диагностики острого панкреатита или обострения ХП [61, 62]. Причем точность диагностики повышается при сочетанном исследовании специфической панкреатической амилазы, липазы и трипсина. Необходимо помнить, что острый панкреатит не может протекать без повышения уровня панкреатических ферментов, в то время как сама гиперферментемия не является абсолютным подтверждением такового [21].

Специфичность определения панкреатической амилазы при ХП составляет 88,6%, а чувствительность этого теста существенно варьирует от 45 до 96,9% [81]. При этом бесспорное диагностическое значение имеет двукратное и более нарастание уровня ферментов в сыворотке крови [30, 63, 81- 84]. В свою очередь, определение концентрации панкреатических ферментов в моче и сыворотке

можно использовать в качестве альтернативных методов оценки внешнесекреторной функции железы [62, 64, 80, 107].

По мнению большинства исследователей, наиболее информативным в этом отношении является определение концентрации эластазы-1 в кале, так как это единственный фермент, который не подвергается деградации в пищеварительном тракте и выводится с фекальными массами в неизменном виде [28, 31, 36, 43, 143, 161, 163, 174, 185]. Данный фермент является строго специфичным, то есть присущим только человеку [16, 162]. Общепринято положение о прямой зависимости между уровнем эластазы-1 и степенью внешнесекреторной недостаточности ПЖ [65, 142, 171]. Вместе с тем, в соответствии с результатами ряда других исследований, нет прямой зависимости между уровнем эластазы-1 и степенью поражения ПЖ [32, 85]. Более того, рядом исследователей было установлено, что ни один из неинвазивных тестов не является достаточно чувствительным для достоверной диагностики легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ [46, 86, 186].

Концентрация эластазы-1 в кале определяется с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Однако, следует отметить, что чувствительность теста при средней и легкой формах панкреатической недостаточности колеблется в пределах 50–60%, в то время как при тяжелых нарушениях – до 93% [44, 66, 157]. Снижение концентрации фекальной эластазы-1 менее 200 мкг/г свидетельствует о внешнесекреторной недостаточности ПЖ [28, 58, 106, 167].

Необходимо также отметить, что по данным ряда авторов уровень эластазы-1 в кале четко коррелирует с выраженностью структурных изменений ПЖ, достоверно отражая степень экзокринной панкреатической недостаточности [62, 87].

В качестве косвенного показателя состояния внешнесекреторной функции ПЖ также можно рассматривать изменения данных копрограммы [99, 108, 137]. Копрологическое исследование до настоящего времени является актуальным и самым доступным методом исследования функции пищеварения [58, 116].

Основными показателями копрограммы, подтверждающими нарушение пищеварительного процесса являются капли нейтрального жира (стеаторея 1 типа), избыточное количество переваренных мышечных волокон (креаторея), зерна крахмала (амилорея) [32, 88]. Считается, что типичный копрологический синдром экзокринной недостаточности ПЖ развивается при функциональной утрате более 80% ее паренхимы. Поэтому на ранних стадиях заболевания этот тест имеет недостаточную чувствительность и специфичность [81, 89, 124].

В то же время, взаимосвязь между уровнем эластазы-1 в кале и выраженностью отклонений в показателях копрограммы отсутствует [95, 187]. Таким образом, очевидным является взаимная дополняемость данных методов, отражающих разные стороны процесса пищеварения [28, 43].

Изменения морфологии ПЖ, как правило, связаны с длительно протекающим в ней патологическим процессом, следствием которого является постепенная гибель панкреоцитов, атрофии паренхимы с последующим фиброзом стромы [219]. Этот процесс, как известно, достаточно однотипен и не зависит от этиологии заболевания [188]. В патологический процесс вовлекаются все структуры ПЖ — островковый аппарат, ацинусы, протоковая система, сосуды, нервный аппарат, интерстиций [142, 195, 206]. С течением времени количество островков уменьшается, что проявляется клиникой эндокринной недостаточности [33, 64, 110]. Следует отметить также существующие сведения о характерных проявлениях «гиперинсулинизма» у многих больных ХП [29, 96].

Для визуализации всех отделов ПЖ в большинстве случаев достаточно проведение УЗИ – методически доступного и информативного метода [17]. Чувствительность его составляет 85% [67]. По результатам УЗИ панкреатит устанавливается при наличии следующих признаков: локальное или диффузное увеличение органа, изменение эхогенности, контуров, расширение протока, наличие кист [67, 82].

До недавнего времени проведение КТ в основном рекомендовалось с целью уточнения диагноза ХП или его осложнений [41, 68, 90, 112]. На сегодняшний день мультиспиральная КТ является методом выбора для первичной диагностики

ХП. Чувствительность метода составляет 75-90%. Другими современными эффективными методами диагностики являются магнитно-резонансная панкреатохолангиография с секретинном и эндоскопическое УЗИ [46].

Подводя итог всего вышеизложенного, можно сделать основной вывод – в настоящее время клиницисты недооценивают роль панкреатической недостаточности в развитии дисбиотических процессов кишечника и наоборот, отрицательное влияние нарушений кишечной микробиоты на функцию ПЖ и, как следствие, процесс пищеварения. Формируется в своем роде порочный круг, ведущий к характерным нарушениям кишечного и общего гомеостаза.

1.3. Проблема кишечного дисбиоза у онкогематологических больных

Внутренняя среда кишечника представляет собой сложную экосистему – комплекс эпителиоцитов, иммунных клеток, кишечных нейронов и сосудов, кишечной микрофлоры и питательных веществ [35]. Динамическое равновесие во взаимодействии всех ее составляющих является необходимым условием гармоничного функционирования макроорганизма [7, 8, 74, 125].

Микрофлора кишечника играет важнейшую роль в жизнедеятельности организма как на местном, так и системном уровнях [9, 10, 136, 158]. Так, микрофлора, колонизирующая пристеночную зону слизистой оболочки кишечника, находится в тесной взаимосвязи с подлежащими структурами, с которыми осуществляется функциональная и органическая взаимосвязь, что позволяет объединить их в единый микробно-тканевой комплекс [75]. В то же время мукозная микрофлора, составляющая большую часть эндосимбионтных бактерий, в окружении биопленки постоянно осуществляют обмен с содержимым толстой кишки через экзополисахаридно-муциновый матрикс [97, 127].

Облигатная (индигенная) микрофлора обеспечивает колонизационную резистентность, антагонизм по отношению к патогенным микроорганизмам, участвует в процессах переваривания нутриентов и синтезе витаминов, стимулирует иммунную систему [1, 48, 129, 166, 176, 197, 199, 208].

При различных системных и местных патологических состояниях ЖКТ изменяется количественный состав и функциональные свойства кишечного биотопа с дальнейшим развитием метаболических, трофических и иммунологических расстройств [7, 11, 126-128, 200]. Данное состояние укладывается в общепринятое понятие «дисбиоз кишечника» [98].

Согласно МКБ – 10 самостоятельный термин «дисбиоз», предложенный *A. Nissle* в 1916 г., отсутствует и рассматривается как симптомокомплекс. Согласно положения отраслевого стандарта Министерства Здравоохранения РФ №231 от 09.06.2003 дисбиоз кишечника – это клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуациях, который характеризуется изменением качественного и/ или количественного состава нормофлоры определенного биотопа, а также транслокацией различных ее представителей в несвойственные биотопы, сопровождающиеся у части пациентов клиническими симптомами, метаболическими и иммунными нарушениями [49, 76, 98, 128]. Данный процесс сопровождается повреждением кишечного эпителия, угнетением антиоксидантной защиты, повышенным всасыванием токсинов, снижением детоксицирующей функции печени, разрушением пищеварительных ферментов в результате действия бактериальных токсинов, а также нарушением их синтеза, снижаются процессы ферментации и усвоения питательных веществ [77, 127, 140, 189, 198]. Любые качественные и количественные изменения кишечного эубиоза всегда отрицательно сказываются на функции пищеварительной системы и всего организма в целом [23, 122, 130].

Известно, что воздействие ХТ на слизистую кишечника характеризуется непосредственным цитотоксическим действием, приводящим к десквамации эпителия и нарушению процесса резорбции жидкости в кишечнике. С гибелью энтероцитов исчезает пристеночная микрофлора кишечника, теряется способность слизистой выступать в качестве барьера между организмом и кишечным содержимым [38].

Более того, многие АМП широкого спектра действия, являющиеся неотъемлемой частью сопроводительной терапии у больных с впервые

выявленным ОЛ, обладают способностью усугублять индуцированные цитостатиками иммунодефицитные состояния и дисбиотические нарушения. Их применение не позволяет восстановить подавленные клеточные и гуморальные механизмы обеспечения противoinфекционной резистентности организма, снизить токсические эффекты цитостатиков в отношении иммунной, кроветворной и других систем жизнеобеспечения организма [19, 103].

Несомненно, в основе развития различных кишечных осложнений у онкогематологических больных лежат дисбиотические процессы различной степени выраженности. Данное состояние характеризуется, прежде всего подавлением облигатной микрофлоры – бифидо- и лактобактерий, являющихся основой колонизационной резистентности [4, 13, 50, 153, 164, 190, 209].

В дальнейшем, в результате дисбиотических сдвигов, происходит избыточный рост и активизация УПМ (стафилококки, энтерококки, синегнойная и кишечная палочка, клебсиеллы, грибы рода *Candida*), учащением вирусных инфекций и высоким риском эндогенного инфицирования [11, 14, 15, 38, 144, 154].

Активизированная УПМ способна инициировать нарушения всасывания углеводов, ЖК, витаминов, успешно конкурировать за усвоение и утилизацию питательных веществ. Продукты метаболизма и токсины УПМ снижают дезинтоксикационную функцию печени, нарушают проницаемость кишечной стенки, а также регенерацию ее слизистого слоя, тормозят перистальтику и приводят к развитию диспепсического синдрома. В свою очередь, нарушение осмотического давления в просвете кишечника в результате повреждения кишечной стенки и снижения усвоения углеводов приводит к диарейному синдрому [38, 102].

Клиническая картина кишечного дисбиоза достаточно разнообразна и специфических его признаков не существует. Более того, зачастую отсутствует параллель между клиническими проявлениями и выраженностью микробиологических изменений. Это связано со свойствами микрофлоры и индивидуальными анатомо-физиологическими особенностями хозяина [12].

На сегодняшний день существует несколько основных методик определения количественного и качественного состава кишечного микробиома. До сих пор классическим и информативным методом диагностики остается микробиологическое исследование кала, позволяющее оценить качественный и видовой состав микрофлоры толстой кишки, а также обосновать необходимость коррекции выявленных нарушений [45, 77, 103, 121, 129, 210].

Определение ферментативной активности микрофлоры кишечного биотопа в режиме реального времени возможно с помощью популярного метода газожидкостной хроматографии [1, 2, 5]. Метод основан на определении количества короткоцепочечных ЖК в качестве биохимических маркеров структурно-функционального состояния толстокишечного биотопа [52]. Однако, необходимо отметить и его основной недостаток – невозможность определения количественного и видового состава кишечного микробиома. Количественный анализ бактериального состава возможен с помощью флюоресцентной гибридизации ДНК *in situ* (FISH) [1, 2, 5, 211]. Кроме того, определение состояния тонкокишечной микрофлоры проводится с помощью экспрессного метода масс-спектрометрии (определение микробных маркеров в крови) [97, 127].

Очевидно, предлагаемые современные методики определения количественных и функциональных свойств кишечной микробиоты не являются заменяющими классический бактериологический метод. Поэтому наиболее целесообразно их сочетанное применение.

Вместе с тем, согласно основных российских рекомендаций по ведению больных ОЛ, в период индуцированной гипоплазии кроветворения микробиологическое исследование, как метод определения состава кишечной микрофлоры, рекомендуется проводить в случае наличия диарейного синдрома при условии отрицательного теста на токсин *Clostridium difficile* [101].

Несмотря на отсутствие диагноза дисбиоз как такового, существование данного понятия вполне оправдано по причине необходимости коррекции дисбиотических изменений в рамках оптимизации суппортивной терапии наряду с лечением основного заболевания [18, 20, 172, 173, 180]. На современном этапе

происходит обобщение и дополнение сведений об этиологии, патогенезе, системных механизмах, клинических особенностях, алгоритмах диагностики и принципах терапии кишечного дисбиоза. Основой современных принципов его коррекции является комплексный подход с использованием различных средств коррекции выявленных сдвигов [81, 82].

При легкой степени нарушений рекомендуется назначение функционального питания. В коррекции выраженных дисбиотических состояний в настоящее время наиболее изученным и в определенной степени практически реализованным направлением является применение биологических бактериальных препаратов на основе микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры человека, так называемых пробиотиков [12, 75]. Основным критерием пробиотического эффекта является и антагонистическая активность против широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий. Этим свойством в наибольшей мере обладают лактобактерии, способные в процессе нормального метаболизма образовывать молочную кислоту, перекись водорода, лизоцим и вещества с антибиотической активностью: реутерин, лактолин, плантарицин, лактоцидин [75].

Особый интерес сегодня представляют препараты бифидобактерий (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*), лактобацилл (*Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*), сахаромыцетов (*Saccharomyces boulardii*), а также *Bacillus subtilis* [123].

Продукты метаболизма представителей индигенной микрофлоры – непереваренные ЖК – активизируют моторику кишечника, создают условия для элиминации условно-патогенных и энтеропатогенных микроорганизмов, связывания аммиака и выведения других токсических продуктов их метаболизма, обладают антиканцерогенным, местным иммуномодулирующим (за счет продукции секреторного иммуноглобулина А), цитопротективным, трофическим и противовоспалительным действием [168].

Существуют также сведения о прямом антимикробном действии некоторых пробиотических штаммов против широкого спектра возбудителей, в частности *S.*

difficile [103]. Прямое антитоксическое действие представляется синтезом протеаз, расщепляющих токсины А и В *C. difficile*, а также фосфатаз, дефосфорилирующих эндотоксины *E. coli* [93].

В современной литературе по вопросам нарушений состава кишечного микробиома у онкогематологических больных в основном констатируются факты тех или иных изменений кишечной микробиоты с последующими рекомендациями по коррекции пробиотиками [40, 42, 56, 70, 71].

Однако, известно, что восприятие макроорганизмом разных штаммов пробиотиков индивидуально. Существуют сведения о потенциальной способности молочнокислых бактерий и бифидо- и лактобактерий вызывать дисбиотические нарушения, стимулировать воспалительный ответ, а также выступать в качестве оппортунистических патогенов, способных проникать через поврежденную стенку кишечника в кровоток [75, 69]. В то же время, большинство проведенных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что бифидобактерии способствуют формированию иммунной толерантности, стимулируя Т-хелперные лимфоциты, снижению синтеза IgE и усиленному синтезу IgA [69]. Таким образом, с учетом вышеизложенных данных, целесообразно также воздержаться от применения препаратов живых бактерий у онкогематологических больных в период агранулоцитоза.

На сегодняшний день существует вполне приемлемый альтернативный подход в отношении коррекции кишечного дисбиоза – стимулировать микроорганизмы собственной микрофлоры с использованием современных препаратов немикробного происхождения – пребиотиков [135]. Данная группа позволяет в значительной мере решить проблему конкурентной генетической несовместимости.

К группе пребиотиков относятся препараты различных фармакотерапевтических групп (лактозула, протеины, аминокислоты, олигополисахариды, витамины, растворимые и нерастворимые волокна, инулин, масляная кислота) [135, 175]. Их общим свойством является селективная стимуляция роста и метаболической активности собственной индигенной

микрофлоры кишечника. Рост сахаролитической (бутират-продуцирующей) микрофлоры кишечника на фоне применения пребиотиков приводит к конкурентному подавлению грамотрицательных бактерий, главным образом за счет образования органических короткоцепочечных ЖК – продуктов бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов и белков [152, 169]. На современном этапе активно проводятся исследования, доказывающие такие физиологические свойства некоторых пребиотиков, как восстановление трофики слизистой оболочки кишки, прямое противовоспалительное действие (за счет ингибирования активации ядерного фактора NF- κ B) и регулирование защитного барьера слизистой оболочки (за счет повышения экспрессии гена MUC2, секреции кишечного фактора ИТФили ТТФ3 и т.д.), регуляция процессов пролиферации и дифференцировки, регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке [143, 148, 194].

Профилактическая деконтаминация кишечника, достаточно длительное время рекомендуемая в протоколах по ХТ больных ОЛ, в настоящий момент утратила свое значение. Резистентность энтеробактерий к бисептолу и фторхинолонам, основным механизмом которой является продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), достигает 40%, что приводит к достоверному увеличению частоты инфекций и необходимости назначения карбапенемов [101].

Современная литература по вопросам АМТ онкогематологических больных отмечает эмпирический подход в выборе антибактериальных препаратов лишь относительным, поскольку должна определяться ретроспективным анализом верифицированных возбудителей. Более того, достаточно подробно представлены данные о возбудителях сепсиса и их антибиотикочувствительности у пациентов в период нейтропении. Так, основными возбудителями сепсиса, по данным исследования, проведенного в 7 гематологических отделениях 5 городов России в период с 2003 по 2008 г. являются следующие: *Escherihia coli* (17,8%), коагулазонегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus spp.* (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumonia* (8,2%) [101].

Тем не менее, традиционная АБТ, оказывающая селективное давление на возбудителей заболевания, не всегда способна решить ряд проблем, связанных с инфекционным процессом в связи с глобальным ростом антибиотикорезистентности [24, 113].

Так, наиболее распространенными типами приобретенной резистентности являются: 1) ферментативная инактивация антибиотика; 2) модификация мишени (например, эволюция белков – бета-лактамаз CTX-M, TEM- и SHV-типов за счет накопления точечных мутаций) [104]; 3) активный эффлюкс АМП; 4) снижение проникающей способности клеточной стенки; 5) формирование «метаболического шунта» (обходного пути синтеза определенных биологических веществ) [25].

Еще более негативным является т.н. феномен «параллельного ущерба», суть которого – не только селекция среди штаммов возбудителей, но и этиологически незначимых микроорганизмов или даже изначально не входивших в спектр активности препарата. В свете данной концепции наибольший интерес представляют продуценты БЛРС, имеющие наиболее высокий профиль устойчивости практически ко всем АМП; метициллинорезистентный *S. aureus* (*MRSA*); ванкомицинорезистентные энтерококки (*VRE*); неферментирующие продуценты метало-бета-лактамаз (МБЛ); *C. difficile* и стабильно дерепрессированные штаммы энтеробактерий [24].

Согласно данным исследований, использование антибиотиков класса цефалоспоринов и фторхинолонов сопровождается наиболее выраженным параллельным ущербом и колонизацией БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий, которые нередко являются причиной лихорадки в период нейтропении [101]. На сегодняшний день в России единственной группой АМП, к которым практически отсутствует резистентность энтеробактерий, являются карбапенемы [113].

Таким образом, с учетом накопленных экспериментальных и клинических данных, сохраняется актуальным вопрос рациональной коррекции состава биотопа толстой кишки в рамках поддержания общего гомеостаза и

профилактики инфекционных осложнений у больных ОЛ. При этом одним из основных условий является комплексный подход к данной проблеме.

Резюме.

С учетом коморбидности функциональной недостаточности ПЖ и нарушений кишечной микробиоты, а также применения химиопрепаратов с панкреато-, колоно- и энтеротоксическими свойствами у данной категории больных, на наш взгляд, необходимой является своевременная диагностика и адекватная коррекция выявленных изменений на любом этапе специфической терапии.

Также возникает необходимость создания алгоритма лечебно-диагностических действий при выявлении обсуждаемых нарушений, что сможет значительно повысить качество и эффективность основной программной терапии ОЛ, позволит избежать нежелательных побочных эффектов ПХТ со стороны ЖКТ, а также улучшить качество жизни больных с данными гематологическими заболеваниями.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН РАБОТЫ, ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В работе использован простой открытый параллельный дизайн. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

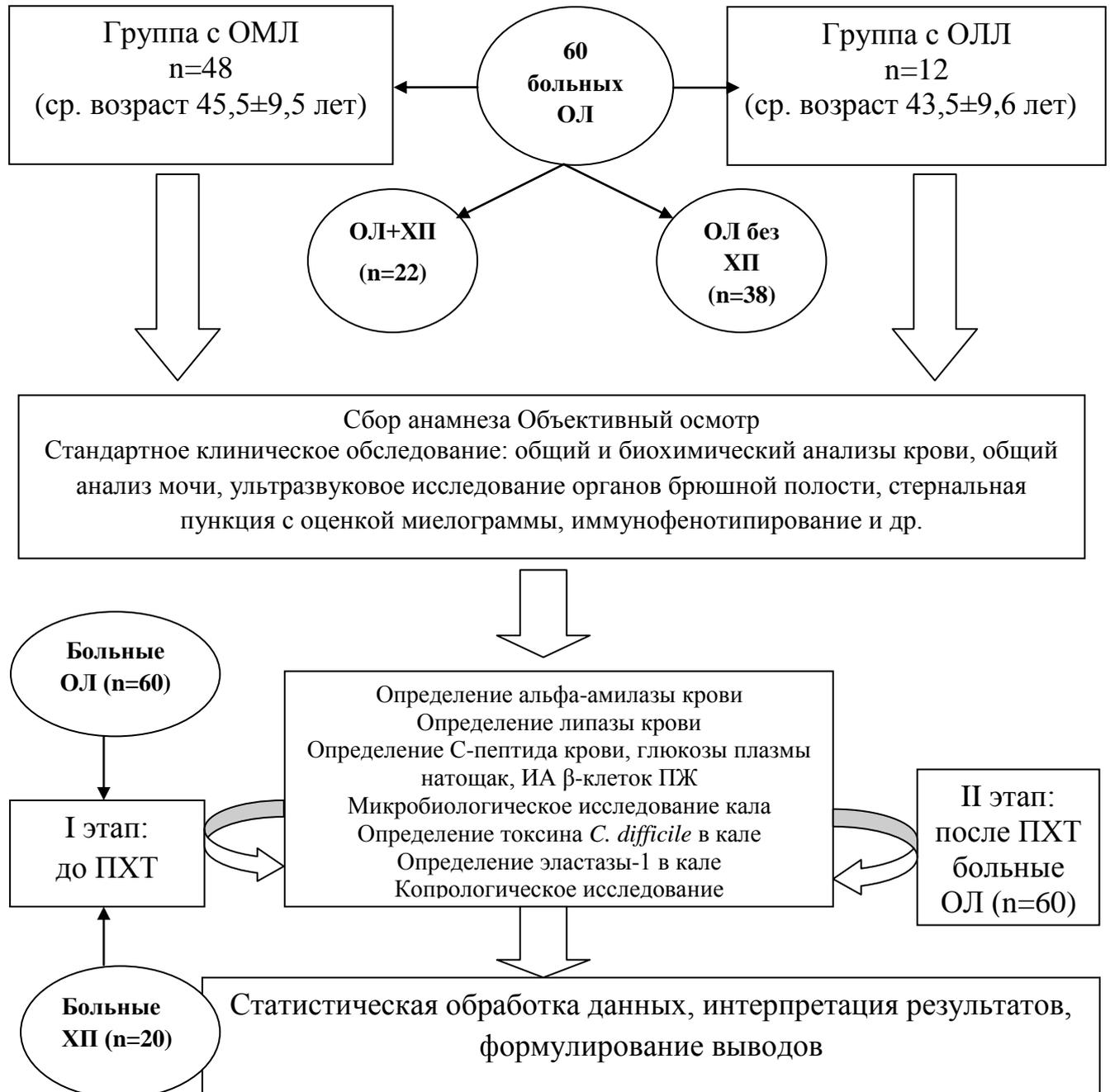


Рисунок 1 - Дизайн исследования

2.2. Характеристика пациентов, включенных в клиническое исследование

Работа выполнена в течение 2013 – 2015 гг. в клинике госпитальной терапии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера на базе отделения гематологии ГБУЗ ПК Пермской краевой клинической больницы. Все участники исследования давали письменное информированное добровольное согласие. Исследование проводилось с соблюдением требований приказа №163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993).

Так, под наблюдением находилось 60 больных с впервые установленным диагнозом острый лейкоз (ОЛ), в том числе с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) (48 человек) и острым лимфобластным (ОЛЛ) (12 человек).

Критериями включения больных в исследование служили:

1. Впервые выявленный, подтвержденный морфологически с иммунофенотипированием ОМЛ и ОЛЛ;
2. Возраст от 18 до 60 лет;
3. Письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Тяжелая сопутствующая соматическая патология: печеночная недостаточность, сердечная недостаточность различного происхождения, декомпенсированный сахарный диабет и другие.
2. Различные инфекционные (тяжелая пневмония, сепсис) и неинфекционные (угрожающие жизни кровотечения, дыхательная недостаточность и др.) осложнения.
3. Воспалительные заболевания кишечника.
4. Оперативные вмешательства на органах брюшной полости по данным анамнеза.

5. Тяжелые психические нарушения.
6. Физическая несостоятельность, кахексия.
7. Другие сопутствующие онкологические заболевания.
8. Продолжительный (более 1 недели) прием антибиотиков до начала обследования.

После верификации диагноза ОЛ и идентификации его типа все больные получали терапию по стандартным протоколам программного лечения ОЛ: индукция ремиссии – протокол «ОМЛ-01.10» (цитарабин 100 мг/м² 2 раза в сутки в течение 7 дней, даунорубицин 60 мг/м² 1 раз в сутки в 1 – 3-й дни курса); протокол «ALL-2009» (преднизолон 60 мг/м² 1-35 дни курса (или дексаметазон 10 мг/м² 8-35 дни курса); даунорубицин 45 мг/м² + винкристин 2 мг 8, 15, 22 дни курса; L-аспарагиназа 10000 ед/м² 29, 36 дни курса) [101, 100].

Так, за период исследования было обследовано 48 пациентов с ОМЛ (80% больных) (средний возраст $46,6 \pm 13,4$ лет) и 12 пациентов с ОЛЛ (20% больных) (средний возраст $44,4 \pm 13,3$ лет) (рис. 2).

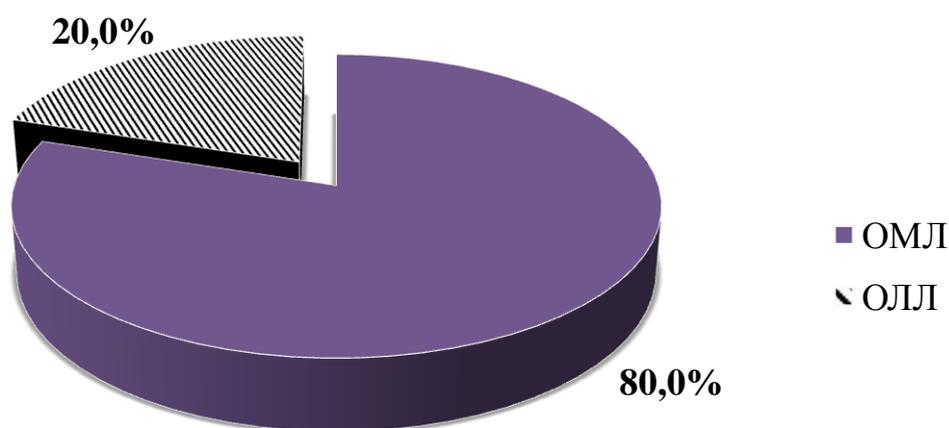


Рисунок 2 – Видовая структура группы ОЛ, %

Возрастной состав обследованных больных приведен в таблице 1.

Таблица 1-Характеристика возрастного состава групп больных, n (%)

Группы больных	Количество больных соответствующего возраста		
	От 18 до 30 лет	От 31 до 45 лет	От 46 до 60 лет
ОМЛ (n=48)	8 (17,0%)	12 (25,0%)	28 (58,0%)
ОЛЛ (n=12)	3 (25,0%)	2 (17,0%)	7 (58,0%)
ХП (n=20)	2 (10,0%)	4 (20,0%)	14 (70,0%)

Среди пациентов, как в первой, так и во второй группах преобладали женщины, соответственно 65,0% (31 из 48) и 75,0% (9 из 12) (рис. 3).

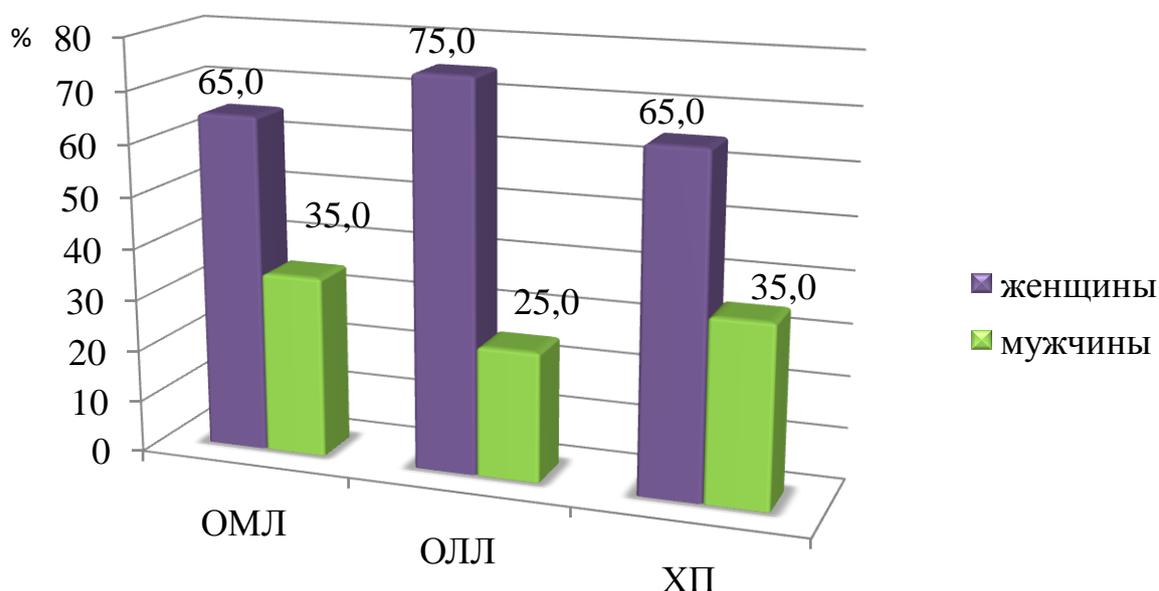


Рисунок 3 – Половой состав обследованных больных, %

В связи с тем, что в последующем больные ОЛ были разделены на подгруппы в зависимости от наличия и отсутствия в анамнезе в качестве сопутствующей патологии хронического панкреатита, было решено включить в исследование 1 группу контроля: больные с хроническим панкреатитом (ХП) без ОЛ.

Так, это были 20 пациентов, сопоставимых с группой (ОЛ + ХП) по полу, возрасту, стажу патологии поджелудочной железы, факторам риска (за исключением большего количества курильщиков в группе контроля). Средний возраст больных – $50,3 \pm 7,6$ лет. Мужчин среди них было – 8 человек, 12 –

женщин. Средний стаж заболевания – $8,1 \pm 2,24$ лет (табл. 1, 2, рис. 3). Было отмечено обязательное использование лекарственных препаратов для коррекции патологии ПЖ в группе контроля в 100% случаев, при этом в группе ОЛ + ХП – это был лишь 1 больной.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп ОЛ + ХП и группы контроля

Показатель	Больные ОЛ+ХП (n=22)	Больные ХП (n=20)
Возраст, лет	$46,48 \pm 5,14$	$50,3 \pm 7,6$
Мужчины, n (%)	10 (45,5)	8 (40,0)
Женщины, n (%)	12 (54,5)	13 (65,0)
Стаж ХП, годы	$6,1 \pm 2,81$	$8,1 \pm 2,24$
Курение, абс. (%)*	6 (29,2)	14 (68,2)
Наследственность по ХП, абс. (%)	12 (54,0)	12 (59,0)
Злоупотребление алкоголем, абс. (%)	2 (12,5)	2 (13,6)
Патология билиарной системы (ЖВП), абс. (%)	12 (54,2)	12 (59,0)
Потребность в терапии ХП, абс. (%)*	1 (8,3)	20 (100,0)

Примечание: * - различия в группах ОЛ + ХП и ХП статистически достоверны, $p < 0,05$

Абдоминальный болевой синдром у больных с ХП на момент обследования присутствовал в 95,0% (19 из 20) случаев. Боль, как правило, появлялась во второй половине дня, при этом в 65,0% случаев (13 из 20) эффективно купировалась спазмолитиками. Интенсивность болевого синдрома оценивалась при опросе больного по бальной шкале интенсивности. 1 балл – минимальная боль, 2 балл – умеренная, 3 балла – выраженная.

Структура абдоминального болевого синдрома у данной группы обследуемых представлена на рисунке 4.

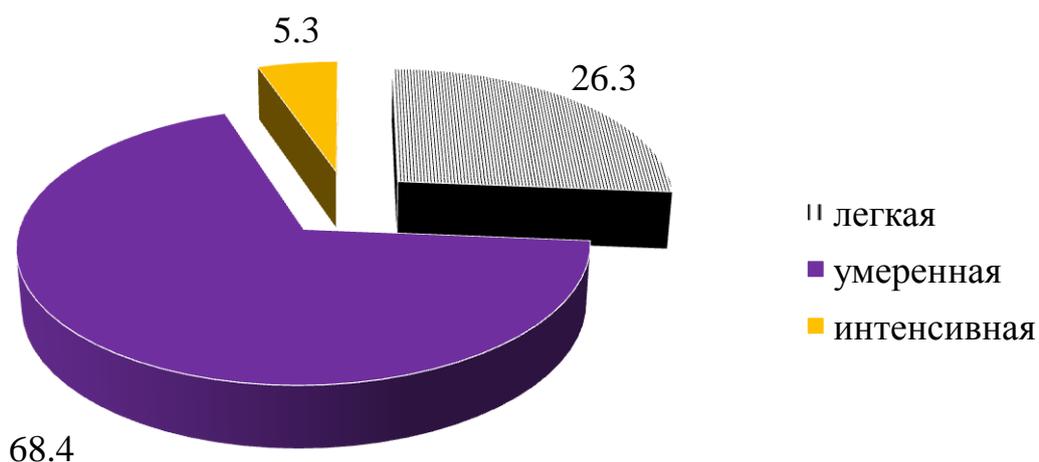


Рисунок 4 – Характеристика болевого синдрома у больных ХП, %

Что касается локализации боли у больных ХП, то с чаще она была локализована в эпигастральной области и левом подреберье (рис. 5).

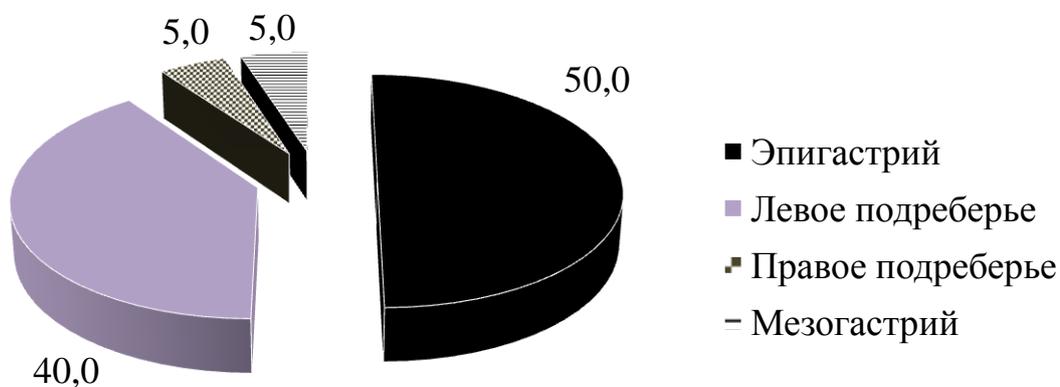


Рисунок 5 – Локализации абдоминального болевого синдрома у больных ХП, %

2.3. Методы исследования

На этапе формирования групп наблюдения и контроля, а также для подтверждения диагноза ОЛ и/или ХП и выявления критериев исключения все

участники исследования проходили подробное общеклиническое обследование в соответствии с медико-экономическими стандартами.

Всем больным в обязательном порядке были проведены исследования общего анализа крови, общий анализ мочи, полный биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, электрокардиограмма, рентгенография грудной клетки.

2.3.1. Методы верификации острого лейкоза

Для постановки диагноза ОЛ у больных были учтены клинические синдромы (анемический, геморрагический, инфекционных осложнений, синдром опухолевой интоксикации) и показатели гемограммы (цитопения, бластоз в периферической крови). Всем пациентам была проведена стерильная пункция с последующей оценкой миелограммы. При этом морфологическая характеристика клеток костного мозга во всех случаях сопровождалась их цитохимическим исследованием (тест на миелопероксидазу). Диагноз ОМЛ устанавливался при обнаружении в пунктате костного мозга 20 и более процентов бластных клеток миелоидного ростка кроветворения, ОЛЛ – 25 процентов и более лимфоидного ростка [101, 100]. В каждом случае также проводилось иммунофенотипирование бластных клеток для определения миелоидных (CD13, CD33) или лимфоидных маркеров (CD3, CD22, CD79a) клона.

2.3.2. Методы оценки патологии поджелудочной железы

С целью выделения критериев поражения поджелудочной железы тщательно детализировались жалобы пациентов с выделением ведущих клинических синдромов, подтверждающих панкреатит: болевой абдоминальный синдром с типичной для данного заболевания характеристикой, синдром кишечной диспепсии (диарея по панкреатическому типу, метеоризм, мальабсорбция), синдром гипергликемии (как проявление панкреатогенного диабета или сахарного диабета 1 или 2 типа). Тщательно собирался анамнез данных симптомов, уточнялась длительность заболевания, наличие хирургических вмешательств на

ПЖ, оценивалась проводимая медикаментозная терапия. Соблюдая принципы классической постановки диагноза всем больным проводилось физическое обследование с оценкой болезненности в зонах Шоффара и Губергрица-Скульского, точках Дежардена и Мэйо-Робсона-1-2)) [46,127].

Чтобы изучить экзокринную функцию ПЖ, а также определить феномен уклонения ферментов в кровь определяли концентрацию амилазы и липазы сыворотки крови кинетическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе «Cobas Integra 400 Plus» с использованием реактивов фирмы «Roche», Швейцария. Фазу обострения ХП (или впервые возникшего проявления острой панкреатотоксичности) констатировали при двукратном и более значениях представленных показателей.

С целью индентификации внешнесекреторной недостаточности ПЖ проводили твердофазный ИФА фекальной эластазы-1 на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе StatFax при использовании тест-системы производства Bioserv Diagnostics, Германия [181]. В настоящее время данный тест считается наиболее достоверным для оценки экзокринной функции ПЖ с чувствительностью 93% и специфичностью также 93% [43, 79, 82]. Дополнительно рассчитывали степень функциональной активности β - клеток ПЖ по специальному индексу (индекс активности (ИА)). $ИА = 20 \times \text{С-пептид (нмоль/мл)} / \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} - 3,5$. Чем больше значение индекса, тем выше функциональная активность β - клеток (Levy J.C., 1998).

При изучении полостного пищеварения как косвенного показателя функции ПЖ оценивали результаты копрологического исследования. При этом учитывали наличие и количество нейтрального жира, переваренных мышечных волокон и зерен крахмала.

Для оценки характера и степени нарушения эндокринной функции ПЖ изучали уровень натощаковой гликемии и величину С-пептида, определение последнего проводили с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе ELECSYS 2010, фирма Roche.

Референсные значения исследуемых биохимических показателей представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Референсные значения основных биохимических и иммуноферментных показателей функционального статуса поджелудочной железы

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения
Амилаза	Ед/л	28,00 – 100,00
Липаза	МЕ/л	21,00 – 67,00
С-пептид	нмоль/л	0,370 – 1,470
Эластаза-1	мкг/г	200,00 – 700,00

Для оценки структурно-функционального состояния ПЖ, а также выделения УЗИ критериев хронического панкреатита (*P. Layer u U. Melle, 2005*) проводили УЗИ брюшной полости [124, 195, 133, 179, 205]. Данное исследование было выполнено у всех больных (с ОЛ и с ХП без ОЛ) с использованием двухмерного аппарата «Shimadzu» с механическим секторальным датчиком и частотой генерируемых ультразвуковых колебаний 3,5 МГц. Так, определяли топографию, размеры, структуру паренхимы и состояние протоковой системы ПЖ.

2.3.3. Методы изучения состояния микробиоты толстой кишки

Для начала всем больным ОЛ при наличии диарейного синдрома с целью определения токсинов А и В *C. difficile* в кале проводили качественный одноэтапный бесприборный иммунохроматографический экспресс-тест «*C. difficile* TOXINS A/B One Step Assay R-6033», фирма Novamed Ltd (Израиль). Чувствительность теста данного теста составляет 86,7%, специфичность – 91,7%.

При этом всем больным ОЛ независимо от клинических проявлений на первом этапе исследования оценивали качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки, используя классический бактериологический метод, проводимый на базе лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А.

Вагнера Минздрава России. Данную методику проводили в соответствии с ОСТом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003) [98].

Так для обнаружения бифидобактерий применяли коммерческую жидкую среду – Блаурокка; для роста лактофлоры – коммерческую среду МРС; для выделения энтерококков – среду Калины; для стафилококков – желточно-солевой агар; для дрожжеподобных грибов и грибов рода *Candida* – среду Сабуро с антибиотиками; для энтеробактерий – агар Плоскирева, агар Эндо, агар Левина; для сальмонелл – селенитовый бульон, с последующим посевом на ВСА. Перечисленные посевы дополняли использованием кровяного агара в качестве универсальной среды анаэробной и факультативно-аэробной микрофлоры. После посевов все среды инкубировали при 37 °С и изучали через 24, 48, 72, 96 часов в зависимости от вида микроорганизмов.

На агаре Эндо, Левина и Плоскирева осуществляли отбор колоний, подозрительных на патогенные и условно-патогенные энтеробактерии, далее пересевали их на короткий ряд – пестрый ряд для дальнейшей идентификации.

Также, в отношении культур грамотрицательных бактерий, проводился тест на оксидазу, используя для этого коммерческие тест-полоски. В случае выявления оксидазной активности микроорганизмы относили к семейству *Pseudomonadoceae*, так как представители семейства *Eterobacteriaceae* не обладают оксидазной активностью. Культуры, подозрительные на принадлежность к УПМ, пересевали для идентификации на длинные пестрые ряды, либо идентифицировали с тест-систем типа Enterotest 16, производитель PLIVA– Lachema, Чехия. Учет результатов проводили спустя 18 – 24 часа визуально с использованием книги кодов, либо автоматически, используя анализатор IEMS–reader.

Индикацию лакто- и бифидобактерий проводили при изучения морфологических и тинкториальных свойств бактерий.

Под термином «лактобактерии» мы объединили молочнокислые палочки и молочнокислые стрептококки, так как значимость их как представителей облигатной микрофлоры не имеет существенных различий.

При идентификации стафилококков во внимание принимали морфологические, культуральные свойства, плазмокоагулирующую и лецитовителазную активность, а также способность ферментировать маннит в анаэробных условиях.

Наличие лецитовителазы учитывали по разрушению лецитина куриного желтка, входящего в состав питательной среды. Плазмокоагулирующую способность определяли по общепринятой методике путем внесения агаровой культуры петлей в стерильную пробирку с 0,5 мл стерильной кроличьей плазмы, разведённой 1: 5. Способность ферментировать маннит в анаэробных условиях определяли на коммерческой среде с маннитом под вазелиновым маслом.

Наличие всех этих признаков позволило отнести выделенные штаммы к виду *S. aureus*. Отсутствие их - *S. epidermidis* или *S. saprophiticus*. Для дифференциации коагулазонегативных стафилококков в ряде случаев приходилось использовать коммерческие тест-системы производства фирмы Lachema.

Степень выраженности дисбиотических нарушений оценивали также согласно ОСТа «Протокола ведения больных. Дисбактериоз кишечника», в соответствии с которым различают 3 степени [98]:

1-ая – снижение содержания бифидобактерий до $10^7 - 10^6$ КОЕ/г, лактобактерий до $10^6 - 10^5$ КОЕ/г, типичных эшерихий до $10^6 - 10^5$ КОЕ/г, возможно повышение содержания эшерихий до $10^9 - 10^{10}$ КОЕ/г.

2-ая – снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или условно-патогенных бактерий до концентрации $10^5 - 10^7$ КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации $10^4 - 10^5$ КОЕ/г.

3-ая – снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше.

2.4. Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием компьютерной программы «STATISTICA 6.1 for Windows (StatSoft, USA)», а также Microsoft Excel – 2003 и БИОСТАТ 4.03 в соответствии с рекомендуемыми методиками [34, 109, 138].

Теоретические расчеты объема выборки производились по формуле (1):

$$n = \frac{N \cdot t^2 \cdot \sigma^2}{N \cdot \Delta^2 + t^2 \cdot \sigma^2}$$

где n – требуемый объем выборки, N – объем генеральной совокупности (количество больных с впервые установленным диагнозом ОЛ в отделении гематологии ПККБ за период исследования), σ^2 – дисперсия выборочного показателя, Δ – предельная ошибка выборки (точность измерения), t – коэффициент достоверности – принимаем 1,96 для обеспечения уровня достоверности 95%:

$$n = \frac{72 \cdot 3,84 \cdot 9,4^2}{72 \cdot 1 + 3,84 \cdot 9,4^2} = 59,5$$

Оценка распределения признака осуществлялась согласно критерия Шапиро-Уилка. С учетом распределения большинства учетных признаков в представленном исследовании, отличного от нормального, использовали непараметрические критерии оценки и представления данных.

Количественные параметры полученных результатов представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. При анализе малой выборки (менее 30 наблюдений) использовали поправку Ван дер Вардена.

Статистическую значимость различий между двумя группами наблюдений оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Анализ зависимости признаков проводился с помощью построения таблиц сопряженности с использованием метода Пирсона (критерий X^2 (хи-квадрат)). Наличие зависимости между признаками подтверждалось при $p < 0,05$ [109].

Сила связи признаков оценивалась с помощью коэффициента сопряженности Пирсона K_i (скорректированный коэффициент Пирсона) по следующим критериям: $0,00 < K_i < 0,30$ – зависимости нет; $0,31 < K_i < 0,70$ – умеренная зависимость; $0,7 < K_i < 1,00$ – выраженная зависимость [138].

Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции r Spearman. Если коэффициент был более 0,7, делался вывод о сильной корреляции. Значение коэффициента от 0,25 до 0,7 расценивалось как умеренная корреляция, а значения менее 0,25 – слабая.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы у больных острыми гемобластозами до и на фоне проведения полихимиотерапии

На первом этапе обследования было отмечено, что из 60 больных с острыми гемобластозами, включенных в группу наблюдения, у 22 (36%) в качестве сопутствующей патологии (по данным анамнеза) был ХП. Это были 20 из 48 больных с ОМЛ и 2 пациента из 12 с ОЛЛ. При этом все пациенты имели те или иные факторы риска ХП (рис. 6).

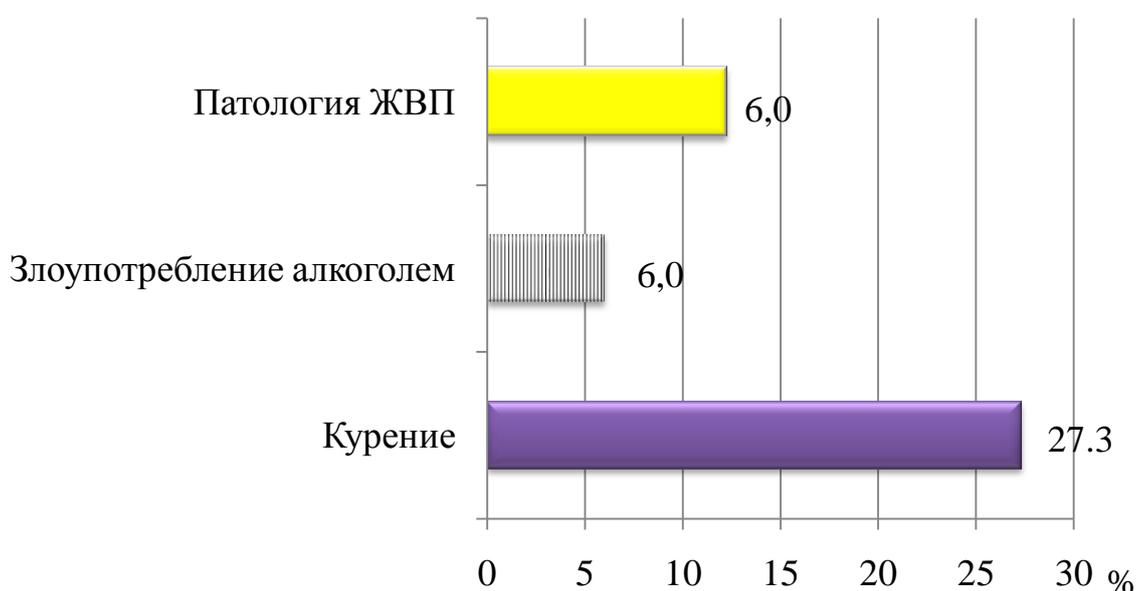


Рисунок 6 – Факторы риска ХП у больных острыми гемобластозами, %

Средняя продолжительность ХП у них по данным опроса и анализа амбулаторной медицинской карты составляла $6,1 \pm 2,81$ лет.

Клиническое течение ХП у 77,3% (17 из 22) обследуемых характеризовалось редко рецидивирующими приступами абдоминального болевого синдрома с достаточно длительными безболевыми периодами, 22,7% (5 из 22) больных с ХП имели безболевою форму заболевания с проявлениями диспепсии (тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастрии, вздутие живота).

Диагноз СД 2 типа по данным анамнеза на момент обследования имели 13,3% (8 из 60) больных. Стаж заболевания до 10 лет составил у 62,5% (5 из 8) обследуемых, более 10 лет – у 37,5% (3/8). Случаев панкреатогенного сахарного диабета среди обследованных больных не было. Все пациенты получали пероральную сахароснижающую терапию в виде препаратов: группы бигуанидов 5 чел. (дозы 850 – 1000 мг/сут.) и группы сульфонмочевины 3 чел. (дозы 7,5 – 10 мг/сут.)

Абдоминальный болевой синдром у больных ОЛ в момент госпитализации в клинику (до начала ПХТ) отмечался у 5,0% больных (3 из 60). Во всех случаях боль носила легкий характер по типу гастралгий, что не зависела от наличия в анамнезе ХП.

Диарейный синдром при поступлении наблюдался у 4 больных из 60 (6,7%). И это были все больные с ХП. В 2 случаях диарея носила умеренный характер (до 5 раз в сутки), в остальных 2 случаях – легкий (2 – 3 раза в сутки). Характер каловых масс оценивался как панкреатогенный (кашицеобразные, однородные, без патологических примесей, полифекалия).

Общая характеристика стула на период постановки диагноза у больных ОЛ + ХП и ХП представлен на рисунке 7.

При изучении лабораторных показателей функциональной активности ПЖ по данным сыворотки крови 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 было отмечено. Лишь в одном случае (у больного ОЛЛ) было зафиксировано не кратное превышение уровня верхней границы нормы (126,09 ед/л), что соответствует 1,7 % от общего числа обследуемых.

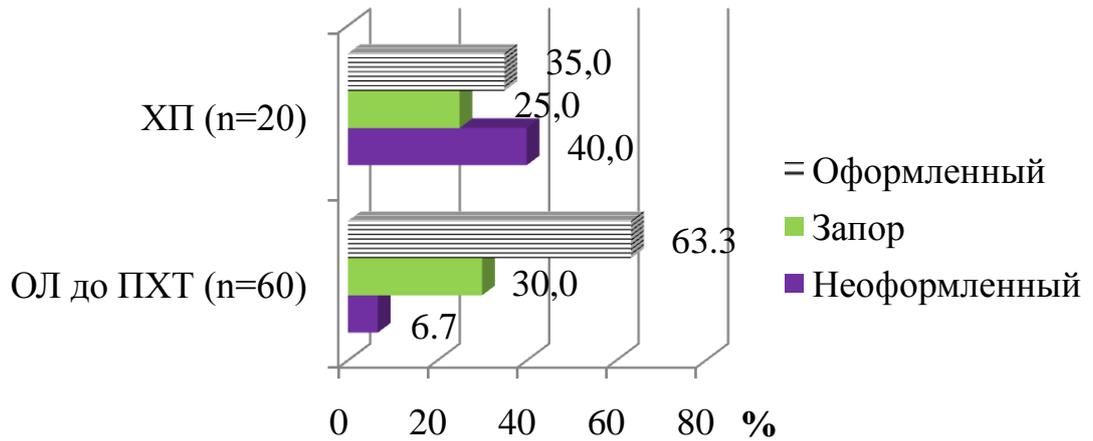


Рисунок 7 – Характеристика стула у больных в группах сравнения, %

Также до начала ПХТ по результатам копрограммы лишь у 4 пациентов с ОЛ + ХП, имевших в клинике диарейный синдром были обнаружены в умеренном количестве нейтральный жир и мышечные волокна, свидетельствующие о нарушении экзокринной функции ПЖ. Но при этом ни у одного из больных не было отмечено снижения уровня фекальной эластазы-1 ниже значения 200 мкг/г, что говорит об отсутствии среди этих 4 больных лиц с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

Уровень гликемии натощак (плазма венозной крови) у всех больных с ОЛ был в пределах нормы, включая лиц с сахарным диабетом. Среднее значение – $5,8 \pm 1,1$ ммоль/л. Величина С-пептида до ПХТ у лиц с ОЛ составила $0,87 \pm 0,4$ нмоль/л. В группе с сахарным диабетом – $1,71 \pm 0,52$ нмоль/л. Среднее значение индекса функциональной активности β – клеток до начала ПХТ был у больных без СД – 17,4, при наличии СД – 34,2.

Изменения структуры ПЖ (по данным УЗИ или КТ) были выявлены у 42 больных из 60 (в 70,0% случаев). Распределение патологических УЗИ признаков у больных ОЛ представлено на рисунке 8.

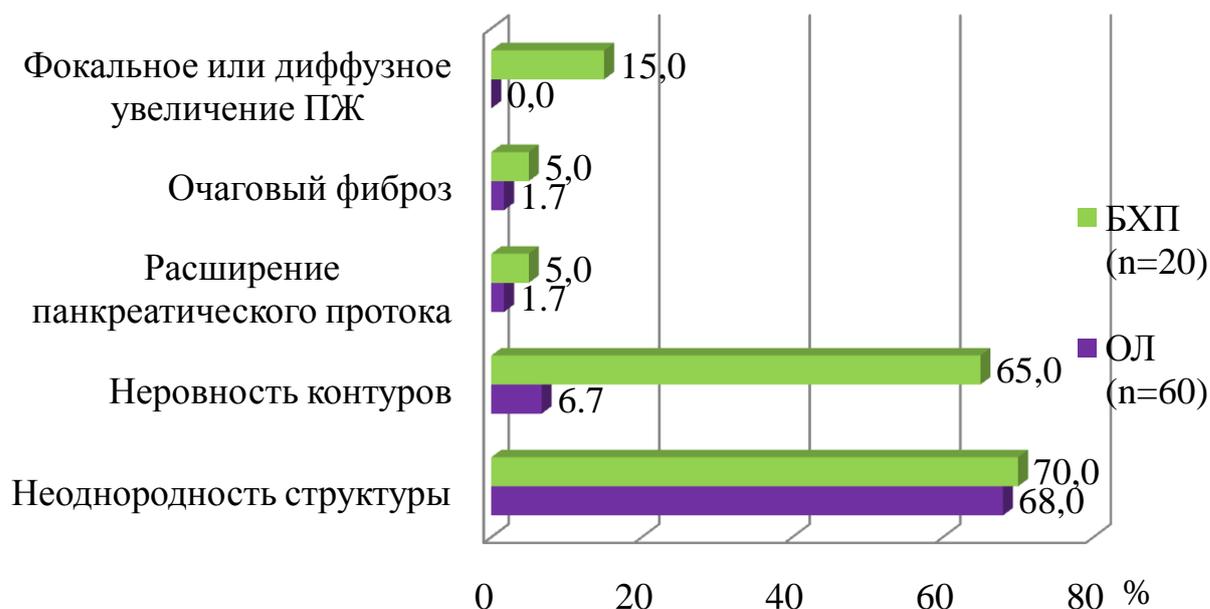


Рисунок 8 – Спектр структурных изменений поджелудочной железы у больных ОЛ и ХП по результатам УЗИ, %

Необходимо отметить, что такие УЗИ признаки, как неровность контуров, расширение панкреатического протока, очаговый фиброз выявлены только у больных ОЛ с сопутствующим ХП. Диффузные изменения же в паренхиме ПЖ были выявлены у всех больных с ХП и у 18 из 38 (в 47,4% случаев) с ОЛ без сопутствующего диагноза ХП на момент обследования.

На этапе до проведения ПХТ также было решено сравнить состояние ПЖ у лиц с ОЛ + ХП с группой контроля – лица без ОЛ, но с ХП (табл. 4).

Таблица 4 – Состояние ПЖ в группе ОЛ + ХП и группе контроля (ХП)

Показатель	Больные ОЛ+ХП (n=22)	Больные ХП (n=20)
Болевой абдоминальный синдром, абс. (%)*	0 (0,0)	18 (86,4)
Диарея, абс. (%)*	4 (20,8)	8 (40,0)
Гиперферментемия, абс. (%)	1 (8,3)	8 (40,0)
Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, абс. (%)*	0 (0,0)	10 (50,0)
Декомпенсация углеводного обмена, абс. (%)*	0 (0,0)	1 (9,0)

Нутритивная недостаточность, абс. (%)*	0 (0,0)	4 (22,7)
Грубые структурные изменения ПЖ (УЗИ-критерии), абс. (%)*	4 (20,8)	12 (59,0)

Примечание: *различия в группах статистически достоверны, $p < 0,05$

Таким образом, можно отметить, что ХП у больных с ОЛ в целом имел достоверно более доброкачественное течение по сравнению с лицами без ОЛ, но с ХП.

Клинико-функциональное состояние ПЖ после ПХТ

После проведенной ПХТ (в период индуцированной гипоплазии кроветворения) абдоминальный болевой синдром проявился у 23 больных ОЛ из 60 (в 38,3% случаев).

Характеристика локализации болевого синдрома у больных ОЛ и в группе сравнения представлена на рисунке 9.

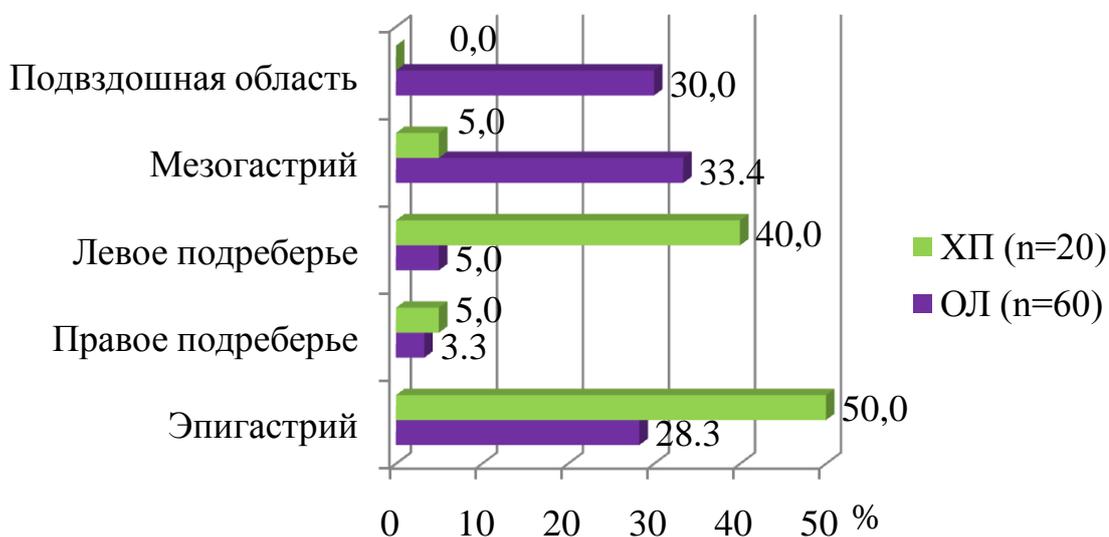


Рисунок 9 – Преимущественная локализация болевого синдрома у больных ОЛ после ПХТ и в группе ХП в фазе обострения заболевания, %

Из них в 15,0% случаев (9 из 23) боли носили легкий характер, в 16,6% случаев (10 из 23) – умеренный, у 6,6% (4 из 23) имел место выраженный болевой

синдром. Необходимо отметить, что у 11 пациентов с впервые возникшим болевым синдромом не было в анамнезе ХП.

Характеристика интенсивности абдоминального болевого синдрома у больных ОЛ на фоне проведенной программной цитостатической терапии представлена на рисунке 10.

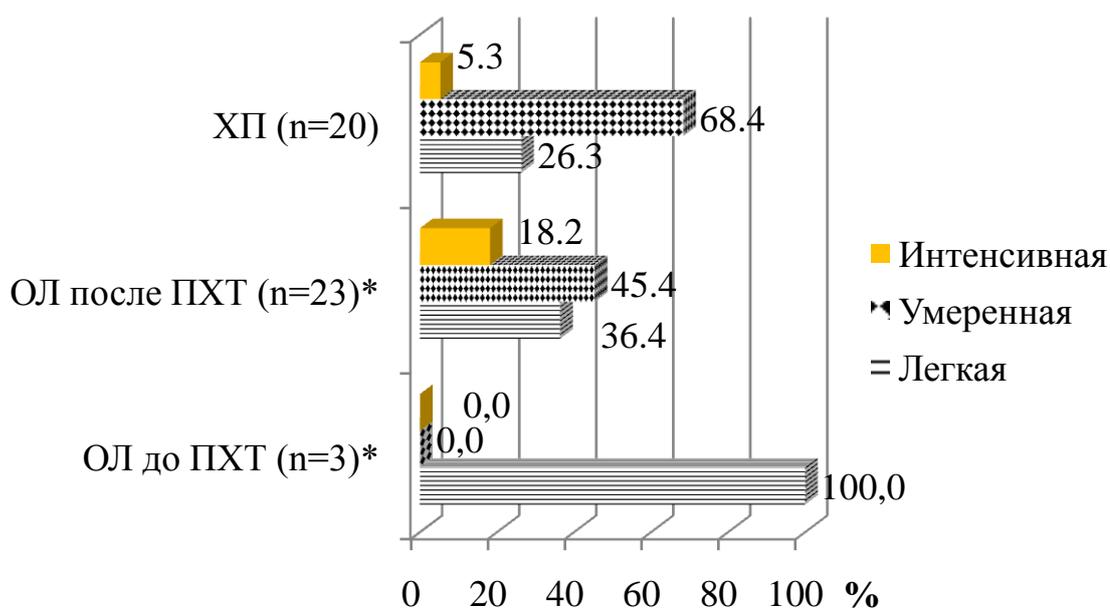


Рисунок 10 – Преимущественная локализация абдоминального болевого синдрома у больных ОЛ до и после ПХТ и в группе ХП в фазе обострения заболевания, %

Примечание: * различия показателей до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Таким образом, после ПХТ наличие болевого синдрома становится актуальным вне зависимости от наличия в анамнезе заболевания ПЖ, но при этом чаще наблюдается именно при фоновом ХП.

Диарейный синдром констатирован со следующей частотой: до ПХТ в 6,7% случаев (4 из 60), после ПХТ в 26,7% случаев (16 из 60). При этом до ПХТ диарея во всех из 4 представленных случаях сочеталась с наличием диагноза ХП, и при этом без сочетания с болевым синдромом. После ПХТ в 62,5% случаев (10 из 16) диарея наблюдалась у лиц с ОЛ + ХП. У них же с аналогичной частотой было констатировано сочетание абдоминального болевого и диарейного синдромов.

Общая характеристика стула у больных ОЛ до и после ПХТ представлена на рисунке 11.

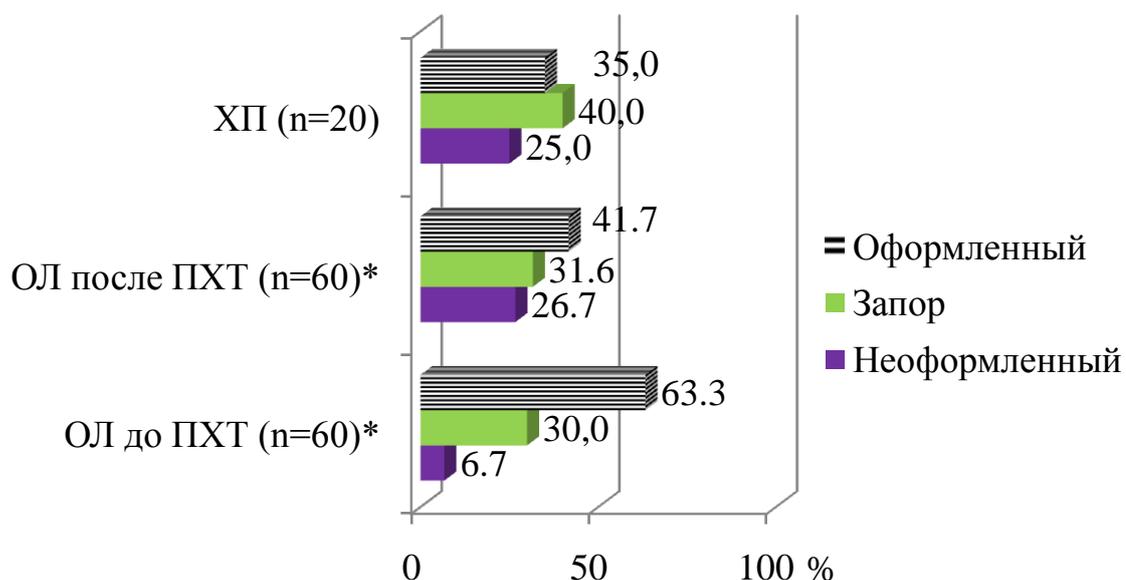


Рисунок 11 – Характер стула у больных ОЛ до и после ПХТ и в группе ХП в фазе обострения заболевания, %

Примечание: * различия показателей до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Достаточно демонстративными оказались лабораторные показатели, свидетельствующие о функциональной активности ПЖ у больных ОЛ, они же в последующем претерпели достоверную динамику после курса ПХТ (табл. 5, 6).

При этом в сравнительном аспекте лица с ОЛ + ХП до начала ПХТ достоверно не отличались ($p > 0,05$) по данным показателям от лиц ОЛ без ХП, но была получена статистическая разница при сравнении их величин с группой ХП без ОЛ.

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.

Таблица 5 – Основные показатели панкреатических ферментов у больных ОЛ до программной терапии ХП, медиана (интерквартильный размах)

Группа	Концентрация фермента
--------	-----------------------

больных	Амилаза (Ед/л)	Липаза (МЕ/л)	С-пептид (Нмоль/л)	Эластаза-1 (Мкг/г)
ОЛ + ХП (n=22)	46,7 * (32,9 – 56,3)	26,5 * (17,0 – 38,0)	1,70 (0,97 – 2,85)	483,5 * (405,0 – 503,0)
ОЛ без ХП (n=38)	42,5 (30,5 – 61,9)	22,0 (15,0 – 37,0)	1,45 (0,94 – 2,83)	523,0 (415,0 – 570,0)
ХП (n=20)	54,8 (39,1 – 64,1)	32,8 (22,5 – 41,6)	1,6 (0,87 – 2,11)	399,8 (368,0 – 411,0)

Примечание: *различия между группами ОЛ + ХП и ХП статистически достоверны, $p < 0,05$

Таблица 6 – Основные показатели панкреатических ферментов у больных ОЛ после программной терапии ХП, медиана (интерквартильный размах)

Группа больных	Концентрация фермента			
	Амилаза (Ед/л)	Липаза (МЕ/л)	С-пептид (Нмоль/л)	Эластаза-1 (Мкг/г)
ОЛ + ХП (n=22)	45,9 * (27,2 – 63,4)	18,0 * (11,0 – 43,0)	2,20 (1,02 – 2,70)	371,5 (286,0 – 491,0)
ОЛ без ХП (n=38)	40,4 (23,6 – 56,9)	14,5 (8,0 – 27,0)	1,56 (1,19 – 2,46)	490,8 (365,0 – 523,0)
ХП (n=20)	54,8 (39,1 – 64,1)	32,8 (22,5 – 41,6)	1,6 (0,87 – 2,11)	399,8 (368,0 – 411,0)

Примечание: *различия между группами ОЛ + ХП и ХП статистически достоверны, $p < 0,05$

Лишь в одном случае (у больного ОЛЛ) зафиксировано некротное превышение уровня верхней границы нормы (126,09 ед/л), что соответствует 1,7% от общего числа обследуемых. После проведенной ПХТ значимая гиперферментемия имела место в 2 случаях из 60 (3,4%) у больного ОЛЛ и ОМЛ. Однако, только у больного ОМЛ повышение сывороточной амилазы составило

более двух норм (220 ед/л) и сопровождалось превышением нормативного уровня липазы.

При сравнении уровня амилаза у лиц с ОЛ без ХП и ОЛ + ХП – различия не стали достоверными $p > 0,05$. При этом, данный фермент был значимо выше у лиц с ХП без ОЛ.

В отношении показателей уровня липазы имеет место схожая тенденция. Так, превышение уровня данного фермента в сыворотке как до, так и после ПХТ зафиксировано в 2 случаях из 60 (3,3%) (у больных ОМЛ). Однако, стоит отметить, что, по аналогии с результатами исследования уровня сывороточной амилазы, превышение уровня до ПХТ было не кратным в обоих случаях, в то время как после ПХТ превышение нормативного уровня было 2-х и 3-х кратным (143 и 225 МЕ/л), что соответствует 4,2% (2 из 48) от числа больных ОМЛ и 3,3% (2 из 60) от общего числа больных ОЛ. Необходимо отметить, что в обоих представленных случаях в качестве сопутствующей патологии имел место ХП. И у этих же больных в клинике имел место умеренный абдоминальный синдром типичной локализации (зоны проекции ПЖ), диарейный синдром (стул до 5 раз в сутки, неоформленный, без патологических примесей) представлен только у больного с кратным повышением обоих сывороточных ферментов в результате проведения ПХТ.

И вновь, в сравнительном аспекте, группа с ОЛ и гиперферментемией не соответствовала картине по состоянию сывороточных маркеров воспаления в ПЖ как это происходит при обострении ХП.

Частота превышения уровня сывороточных ферментов в исследуемых группах представлена в табл. 7.

Таблица 7 – Частота превышения уровня сывороточных ферментов у больных ОЛ и ХП, абс. (%)

Группы больных	Количество больных с превышенным уровнем ферментов	
	Амилаза крови*	Липаза крови*
ОЛ до ПХТ (n=60)	1 (1,7)	2 (3,3)

ОЛ после ПХТ (n=60)	2 (3,3)	2 (3,3)
ХП (n=20)	4 (20,0)	4 (20,0)

Примечание: *различия показателей в группах ОЛ и ХП статистически достоверны, $p < 0,05$

По результатам проводимого нами исследования четко прослеживается тенденция к снижению (а не повышению, как это происходит при обострении ХП) показателей сывороточных панкреатических ферментов ниже норматива на обоих этапах исследования. Результаты исследования уровня панкреатической амилазы представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Уровень сывороточной А-амилазы у больных ОЛ, (абс.), %

Этап исследования	Характер изменения уровня А-амилазы					
	Снижение уровня			Нормальный уровень		
	ОМЛ* (n=48)	ОЛЛ (n=12)	Всего (n=60)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	Всего (n=60)
До ПХТ	(8) 16,7	(2) 21,4	(10) 16,6	(40) 83,3	(9) 71,4	(49) 81,7
После ПХТ	(17) 35,4	(3) 28,6	(20) 33,4	(30) 62,5	(8) 64,3	(38) 63,3

Примечание: * различия показателей до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Аналогичная тенденция констатирована в отношении сывороточной липазы (табл. 9).

Таблица 9 – Динамика уровня сывороточной липазы у больных ОЛ, (абс.) %

Этап исследования	Характер изменения уровня липазы					
	Снижение уровня			Нормальный уровень		
	ОМЛ* (n=48)	ОЛЛ (n=12)	Всего* (n=60)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	Всего* (n=60)
До ПХТ	(18) 37,5	(4) 35,7	(22) 36,7	(28) 58,3	(8) 64,3	(36) 60,0
После ПХТ	(31) 64,6	(6) 50,0	(37) 61,7	(15) 31,2	(6) 50,0	(21) 35,0

Примечание: * различия показателей до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

При анализе корреляции между уровнями амилазы и липазы зафиксирована умеренная прямая связь как до ($r = 0,348$; $p = 0,043$), так и после программной цитостатической терапии ($r = 0,52$; $p = 0,036$).

Подробный анализ распределения уровней панкреатических сывороточных ферментов у больных ОЛ до и после ПХТ представлен на рисунке 12.

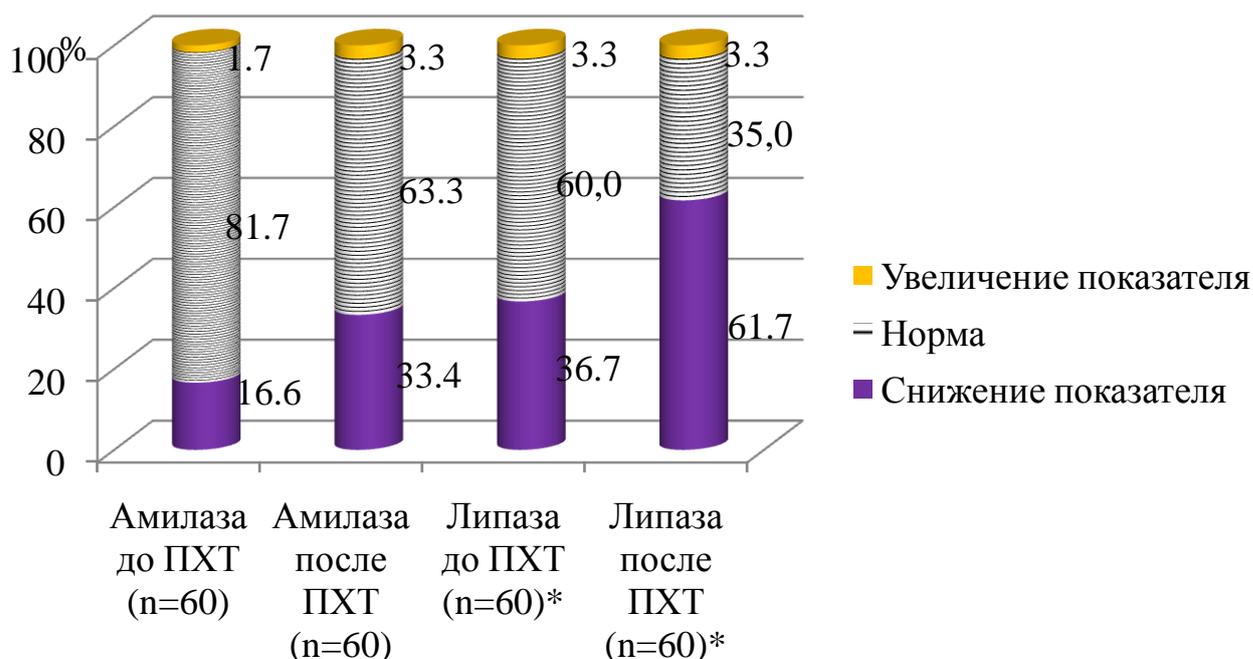


Рисунок 12 – Распределение уровней сывороточных панкреатических ферментов на разных этапах ведения больных ОЛ, %

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Причем лабораторный феномен по панкреатическим ферментам не зависел от исходного функционального состояния ПЖ.

Снижение показателя С-пептида ниже нормативного уровня за все исследование зафиксировано только в 1 случае (у больного ОМЛ после ПХТ).

Результаты анализа уровня С-пептида у больных ОЛ в развернутую стадию заболевания и в период индуцированной гипоплазии кроветворения представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Динамика С-пептида у больных ОЛ на фоне ПХТ, (абс.) %

Этап	Характер изменения уровня С-пептида
------	-------------------------------------

исследования	Снижение уровня		Превышение уровня		Нормальный уровень	
	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)
До ПХТ	0,0	0,0	(24) 50,0	(6) 50,0	(24) 50	(6) 50,0
После ПХТ	(1) 2,1	0,0	(28) 58,3	(7) 57,1	(19) 39,6	(5) 42,9

Примечание: статистически значимых различий нет

Полученные результаты свидетельствуют лишь о тенденции к повышению уровня С-пептида у обследованных больных на обоих этапах исследования (50,0% : 58,3%) причем с несколько большей частотой после проведения программной ПХТ у больных ОМЛ. Однако, статистически значимой динамики в данном показателе на фоне программной ХТ не выявлено.

Необходимо отметить, что тенденция к гиперинсулинемии была характерна для больных ОЛ любого возраста, в т.ч. у лиц с нормальным уровнем гликемии вне зависимости от коморбидности в отношении СД, хотя у больных с сопутствующим СД 2 типа частота превышения уровня данного показателя относительно выше, что является вполне предсказуемым.

Так, у больных острыми гемобластозами, с сопутствующим СД 2 типа повышенный уровень С-пептида отмечен как до, так и после ПХТ в 70,0% случаях (6 из 8). У больных ОЛ без сопутствующего СД 2 типа сывороточный показатель С-пептида до и после программной химиотерапии был превышен в 46,2% (24 из 60) и в 55,8% (29 из 60).

Более того, отмечена умеренная прямая корреляционная связь между возрастом и уровнем С-пептида ($r = 0,300$; $p = 0,049$).

У больных с ОЛ после курса ПХТ наблюдалась тенденция в повышении функциональной активности β -клеток ПЖ, о чем свидетельствовал индекс их функциональной активности. Причина данного явления может заключаться в токсическом или иммуноопосредованном влиянии ПХТ на β -клетки ПЖ. Однако при этом не было отмечено ни одного случая декомпенсации сахарного диабета, если таковой был у гематологического больного.

Концентрация эластазы-1 в кале у обследованных больных ОМЛ (медиана и интерквартильный размах) до лечения составил 501,5 (от 406,5 до 537,9 мкг/г), соответственно после лечения 424,00 (от 130,00 до 650,00 мкг/г). У больных ОЛЛ аналогичные показатели выглядят следующим образом: 502,00 (от 468,5 до 589,6 мкг/г) и 498,00 (от 416,05 до 507,00 мкг/г). Разница в частоте снижения уровня эластазы-1 ниже нормативного уровня после программной ПХТ по сравнению с исходным уровнем зафиксирована как статистически значимая (табл. 11).

Таблица 11 – Динамика уровня эластазы-1 у больных ОЛ, (абс.) %

Этап исследования	Характер изменения уровня эластазы-1					
	Снижение уровня		Превышение уровня		Нормальный уровень	
	ОМЛ* (n=48)	ОЛЛ* (n=12)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)
До ПХТ	0,0	0,0	(3) 6,2	0,0	(45) 93,8	100,0
После ПХТ	(7) 14,6	(1) 14,3	0,0	0,0	(41) 85,4	(11) 85,7

Примечание: * различия показателей до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

При анализе корреляции между уровнями сывороточных ферментов и эластазы-1 у больных ОЛ статистически значимой связи не выявлено.

Результаты анализа уровня эластазы-1 в общей группе больных ОЛ и больных ХП представлены на рисунке 13.

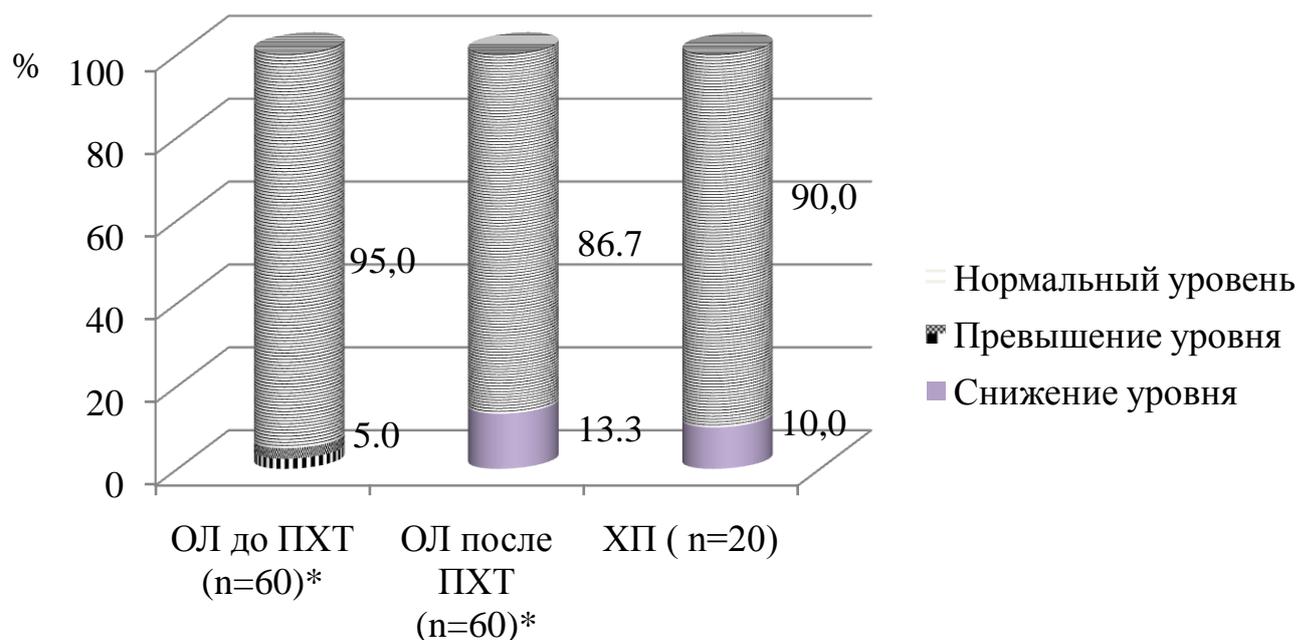


Рисунок 13 – Распределение уровня эластазы-1 у больных в группах , %

Примечание: *различия между группами статистически достоверны, $p < 0,05$

Косвенным показателем состояния внешнесекреторной функции ПЖ могут также служить данные копрограммы. Копрологическое исследование не теряет своей актуальности, являясь доступным методом оценки нарушения кишечного пищеварения [58].

При анализе результатов копрограммы, мы учитывали показатели, которые преимущественно отражают внешнесекреторную недостаточность (табл. 12).

Таблица 12 – Копрологическая картина у больных ОЛ, (абс.) %

Признак	Распределение признака			
	До ПХТ		После ПХТ	
	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)
Переваренные мышечные волокна	(40) 83,3*	(10) 78,6	(47) 97,9*	(11) 87,5
Нейтральный жир	(15) 31,3*	(6) 50,0*	(22) 45,8*	(11) 85,7
Крахмал	(27) 56,3	(7) 57,1	(31) 64,6	(9) 71,4
Жирные кислоты	(32) 66,7*	(10) 78,6	(41) 85,4*	(12) 92,9

Растительная клетчатка	(44) 91,7	(11) 85,7	(47) 97,9	(11) 85,7
Мыла	(32) 66,7	(10) 78,6	(30) 62,5	(8) 64,3

Примечание: *различия показателей до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Проявления, характеризующие экзокринную недостаточность, такие как креаторея, стеаторея, амилорея зарегистрированы с большей частотой у второй группы (после программной ПХТ). Однако, статистически значимая разница наблюдается только в отношении динамики уровня переваренных мышечных волокон и ЖК, характеризующих нарушение процессов переваривания пищевых ингредиентов (протеолитических процессов, кишечного всасывания ЖК).

Результаты анализа копрологического исследования в общей группе больных ОЛ и ХП представлены на рисунке 14.

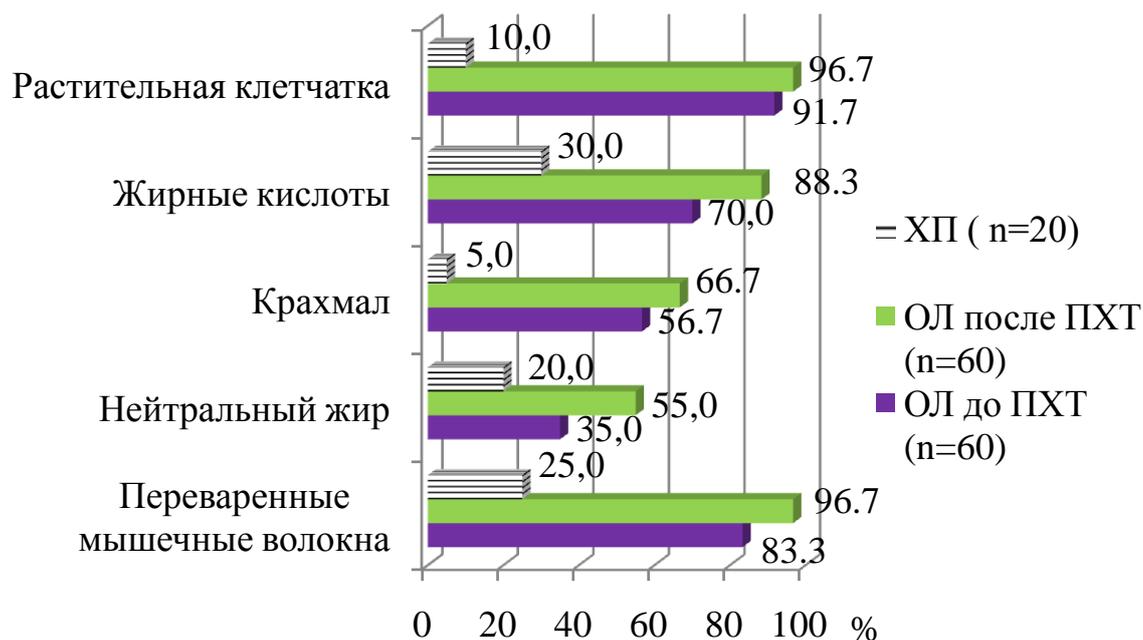


Рисунок 14 – Копрологическая картина у больных в группах ОЛ и ХП, %

Примечание: *различия между группами статистически достоверны, $p < 0,05$

Из представленных результатов очевидна значительная разница по основным показателям копрограммы у групп ОЛ и ХП в стадии обострения, что свидетельствует о более выраженных нарушениях пищеварительного процесса у группы ОЛ.

Вместе с тем, результаты анализа уровня эластазы-1 свидетельствуют о более выраженных нарушениях экзокринной функции ПЖ у больных ОМЛ и ОЛЛ после проведенных курсов ПХТ. Тогда как статистически достоверных различий между группами ОЛ и ХП не получено.

Тем не менее, с учетом полученных результатов исследования и уже существующих данных об отсутствии прямой взаимосвязи между степенью креато- и стеатореи и уровнем эластазы-1 в кале, обоснованным является сочетание в клинической практике эластазного и копрологического тестов, отражающих разные стороны процесса пищеварения.

3.2. Особенности состояния кишечной микробиоты у больных острыми гемобластозами на разных этапах программной химиотерапии

Согласно критериям включения в исследование пациенты не должны были до госпитализации в клинику ПККБ получать антибактериальную или противовирусную терапию, а также препараты для коррекции кишечной микрофлоры (про-, пре-, симбиотики), что могло бы значительно исказить представление о фоновом составе микробиоты толстой кишки у больных ОЛ. Аналогичные условия использовались и для больных с ХП, включенных в группу контроля.

Так, известно, что в толстой кишке у здорового человека количество микроорганизмов составляет $10^{11} - 10^{12}$ КОЕ/г фекалий. Преобладают анаэробные виды бактерий (90 – 95% всего состава): бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, вейлонеллы, пептострептококки, клостридии. Около 5 – 10% микрофлоры толстого кишечника представлены аэробами: кишечной палочкой, лактозонегативными энтеробактериями (протей, энтеробактер, цитробактер, серрации и др.), энтерококками (фекальные стрептококки), стафилококками, дрожжеподобными грибами.

Вся микрофлора кишечника подразделяется на: облигатную (главная микрофлора); факультативную часть (условно патогенная и сапрофитная микрофлора) и транзиторную часть (случайные микроорганизмы).

Оценка анализа кала на состав микрофлоры до начала программной терапии при ОЛ или ХП показал, что у большинства больных, не зависимо от заболевания наблюдались различной степени дисбиотические нарушения (ОЛ без ХП – в 72,0%, ОЛ + ХП – в 82,4%, ХП без ОЛ – 89,9% случаев).

Результаты количественного анализа у больных ОЛ и ХП индигенной микрофлоры, как основного компонента кишечной микробиоты, представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Частота встречаемости снижения количества основных представителей облигатной микрофлоры у больных ОЛ и ХП, (абс.) %

Виды микроорганизмов	Доля больных со сниженным количеством бактерий					
	До ПХТ			После ПХТ		
	ОЛ (n=60)	ОЛ+ХП (n=22)	ХП (n=20)	ОЛ (n=60)	ОЛ+ХП (n=22)	ХП (n=20)
Бифидобактерии	(36) 60,0*	(18) 79,2*	(10) 50,0	(48) 80,0*	(21) 91,7*	(10) 50,0
Лактобактерии	(39) 65,0	(14) 62,5	(13) 63,6	(44) 73,3	(17) 75,0	(13) 63,6
Эшерихии <i>spp</i>	(28) 46,7*	(14) 68,2*	(9) 45,5	(42) 70,3*	(18) 86,4*	(9) 45,5

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных с ОЛ не зависимо от сопутствующего ХП наблюдается значительное снижение уровня бифидобактерий ($p=0,04$) и типичной кишечной палочки ($p=0,03$) ещё до проведения ПХТ, что достоверно усугубляется после индукционного курса терапии. При этом, если для больных с ХП без ОЛ в большинстве случаев отмечается, 1 степень дисбиоза, то у лиц с ОЛ + ХП после ПХТ дисбиотические изменения более выражены.

Приведенные в таблице 14 данные свидетельствуют о том, что у больных ОМЛ зафиксировано статистически достоверное снижение уровня бифидобактерий ($p=0,03$) и типичной кишечной палочки ($p=0,02$) в результате проведения ПХТ.

Таблица 14 – Частота встречаемости снижения количества основных представителей облигатной микрофлоры у больных ОЛ, %

Виды микроорганизмов	Доля больных со сниженным количеством бактерий			
	До ПХТ		После ПХТ	
	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)
Бифидобактерии	60,4*	57,1	81,3*	71,4
Лактобактерии	68,7	50,0	72,9	71,4
Эшерихии <i>spp</i>	39,6*	50,0	64,6*	42,9

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

По результатам исследования данных показателей у больных ОЛЛ, несмотря на аналогичную тенденцию в отношении бифидобактерий, статистически достоверного изменения уровня основных представителей индигенной микрофлоры в группах до и после программной ХТ не установлено ($p=0,07$).

Стоит также отметить, что, одновременно со значительным увеличением количества случаев снижения титра *E. coli* у больных ОЛ после ПХТ, наблюдается и тенденция к превышению концентрации данного представителя в составе кишечной микробиоты. Так, до лечения повышенный титр типичной кишечной палочки зафиксирован у 3 больных из 60 (в 5,0% случаев), после программной терапии – у 6 больных из 60 (в 10,0% случаев), что не является противоречием, а отражает лишь другую сторону дисбиотических процессов.

Результаты аналогичного анализа в группах ОЛ и ХП представлены на рисунке 15.

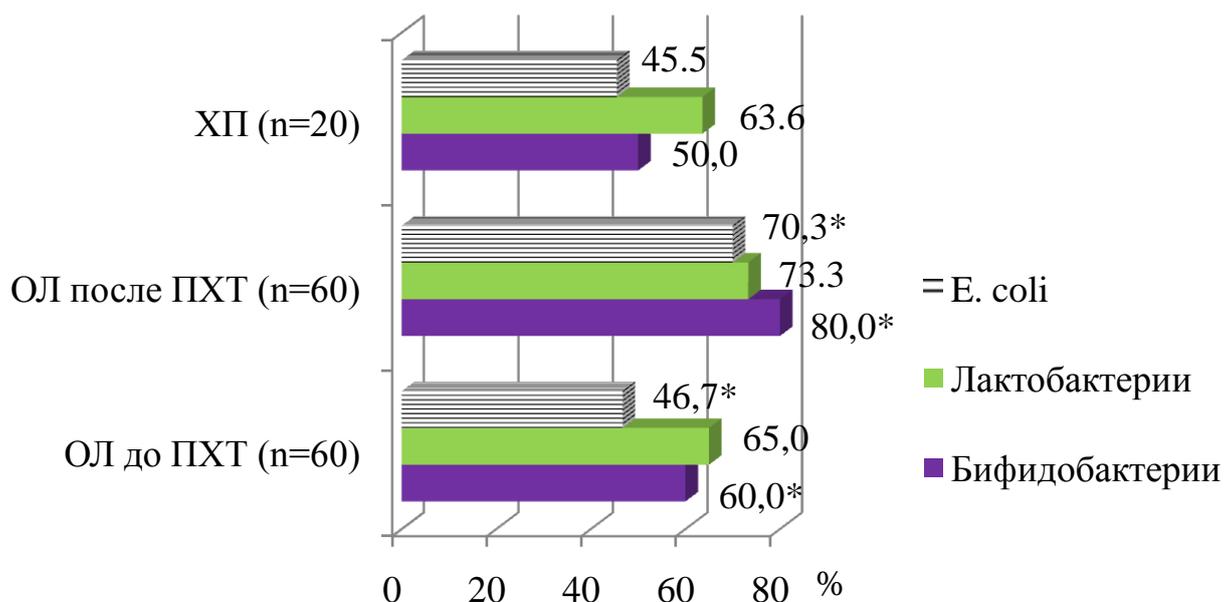


Рисунок 15 – Частота встречаемости снижения количества основных представителей облигатной микрофлоры у больных в группах ОЛ и ХП, %

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Далее, при идентификации изолированных культур обнаружены качественные изменения некоторых представителей нормофлоры, также характеризующие дисбиотические сдвиги в кишечной микробиоте.

Так, атипичные эшерихии до ПХТ выделены у 22 больных ОЛ из 60 (в 36,6% случаев), после лечения – у 14 больных из 60 (в 23,3% случаев) ($p=0,1$). Спектр и частота выделения *E. coli* (в отношении лактозонегативной кишечной палочки – в титре более 10^5) в исследуемых группах представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Число случаев выделения атипичных *E. coli*, (абс.) %

Группы больных	Лактозонегативные		Гемолитические		Всего	
	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	ОМЛ* (n=48)	ОЛЛ (n=12)
До ПХТ	(13) 26,5	(4) 35,7	(3) 6,1	(2) 21,4	(16) 32,6	(6) 50,0
После ПХТ	(8) 16,3	(4) 35,7	(1) 2,0	(1) 14,3	(9) 18,3	(5) 42,9

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Результаты сравнительного анализа числа выделения атипичных *E. coli* в группах ОЛ и ХП представлены на рисунке 16.

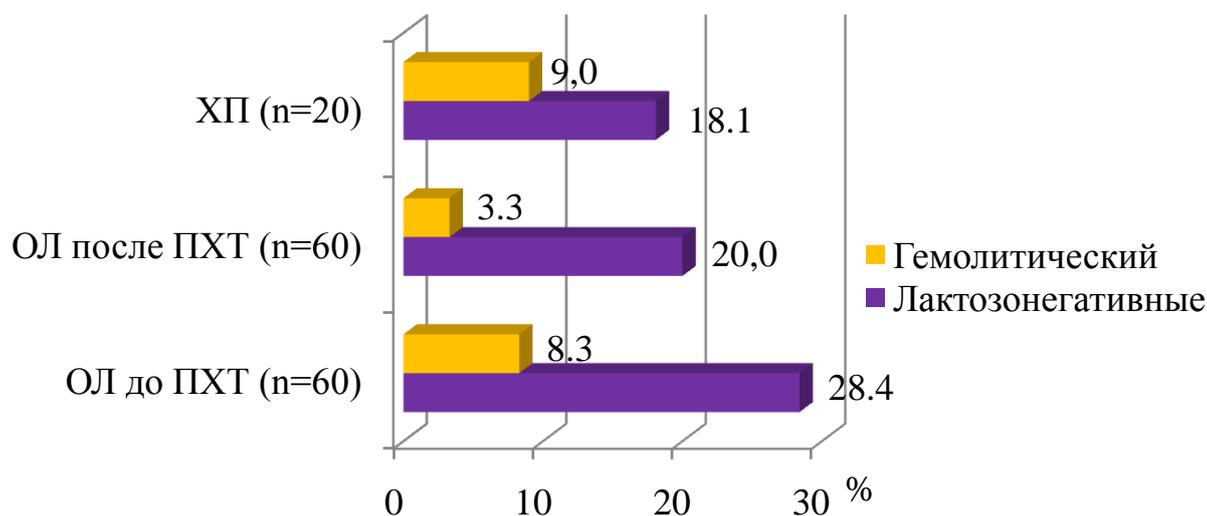


Рисунок 16 – Число случаев выделения атипичных *E. coli* у больных в группах ОЛ и ХП, %

Так, обращает на себя внимание, что у лиц с ОЛ до ПХТ по сравнению с больными ХП в каловых массах чаще обнаруживаются атипичные варианты *E. coli* именно в виде лактозонегативных видов ($p=0,03$), реже – в виде гемолитических ($p=0,06$).

При этом ПХТ приводит к значимому снижению атипичных форм данного бактериального агента ($p=0,02$), что безусловно является позитивным моментом в состоянии данных больных.

Среди энтерококков – ещё одного представителя облигатных микроорганизмов – преобладали *E. faecalis* и *E. faecium*. Изменение количественного состава энтерококков до ПХТ зафиксировано у 24 больных ОЛ из 60 (в 40,0% случаев), после программной ХТ – у 23 из 60 (в 38,4% случаев).

Более подробно результаты анализа данного показателя представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Число случаев с изменением количества энтерококков у больных ОЛ, (абс.) %

Этап исследования	Снижение уровня		Превышение уровня		Нормальный уровень	
	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)
До ПХТ	(13) 27,1	(5) 42,9	(4) 8,3	(2) 21,4	(31) 64,6	(5) 42,9
После ПХТ	(10) 20,8	(3) 28,6	(8) 16,7	(2) 21,4	(30) 62,5	(7) 57,1

Примечание: статистически значимых различий нет

Выявленные изменения у больных ОМЛ в основном были связаны с уменьшением популяции энтерококков, как до, так и после ПХТ. Однако, в целом установленные различия в группах не являются статистически достоверными, что вполне объясняется достаточно высокой устойчивостью энтерококков к АБТ. Вместе с тем, отмечается тенденция к увеличению количества данного представителя у больных ОМЛ после проведения программного лечения.

Сравнительная характеристика случаев с измененным количеством энтерококков по данным микробиологического исследования в группах ОЛ и ХП представлена на рисунке 17.

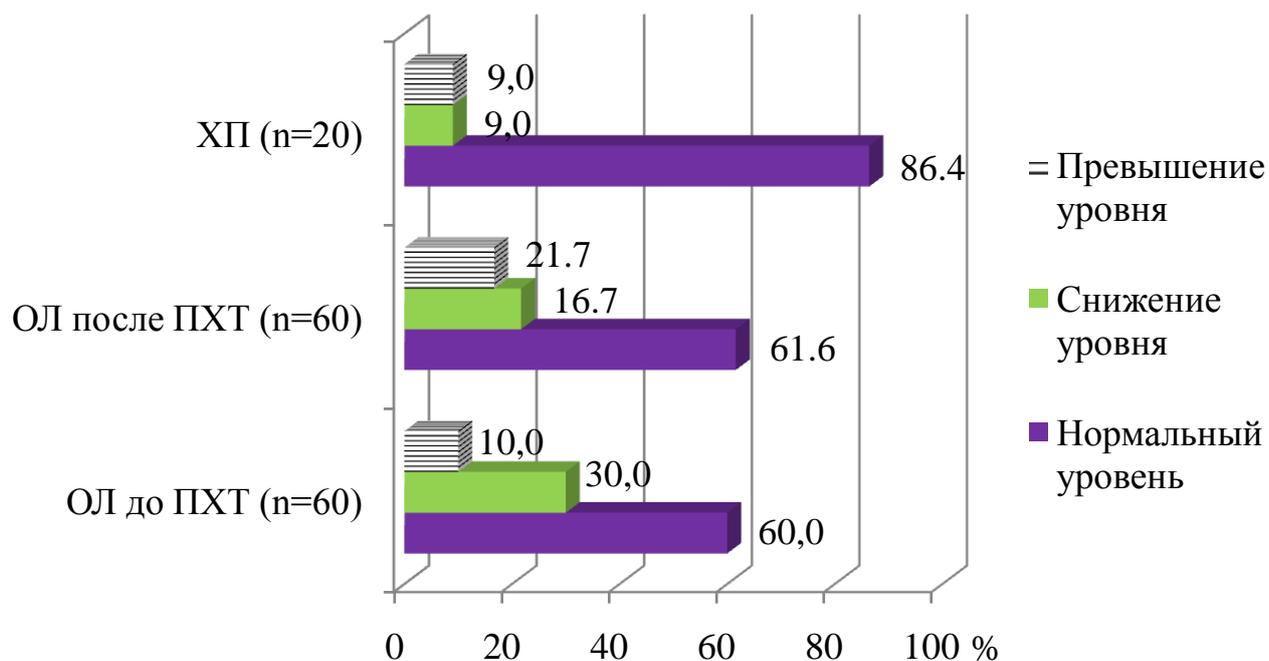


Рисунок 17 – Число случаев с изменением количества энтерококков у больных в группах ОЛ и ХП, %

Так данная диаграмма демонстрирует микробиологическую картину типичную для ХП – преобладание фекального энтерококка (в 9,0% случаев), агента появляющегося при нарушении полостного пищеварения при снижении ферментативной активности ПЖ. У больных с ОЛ - это 10,0% , что не отличает их от лиц с ХП.

Однако у больных с ОЛ и в частности с ОЛ + ХП – эта доминанта абсолютна после курса ПХТ, что еще раз подтверждает прогрессирование у пациентов дисбиотических и диспептических расстройств.

Таким образом, выявленные изменения в количественном составе выделенных микроорганизмов касались в той или иной степени большинства основных представителей индигенной микрофлоры, что визуально суммировано на рисунке18.

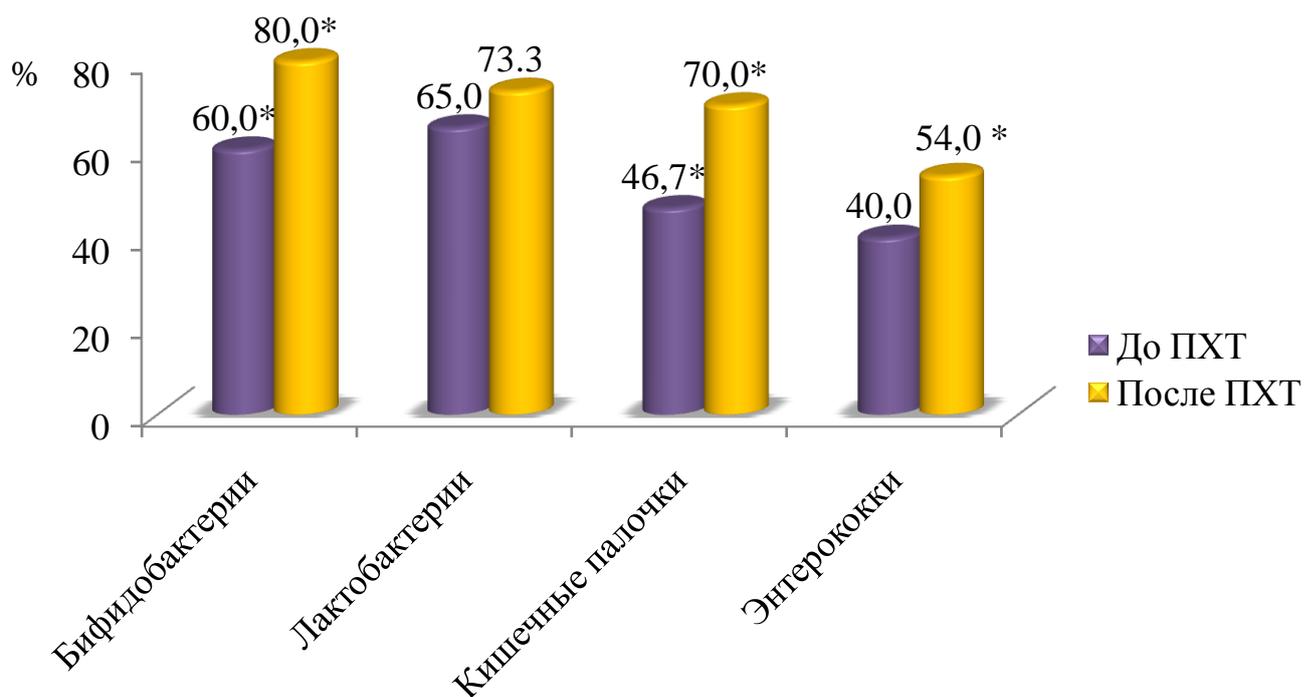


Рисунок 18 – Частота изменения количественного состава основных представителей индигенной микрофлоры у больных острыми лейкозами

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Снижение уровня концентрации представителей индигенной микрофлоры, как правило, сопровождается расширением спектра и увеличением количества условно-патогенной микрофлоры (УПМ).

Родовой состав наиболее часто выделяемых условно-патогенных бактерий и количество случаев увеличения их концентрации внутри группы ОЛ представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Частота превышения содержания факультативной анаэробной, условно-патогенной микрофлоры у больных острыми гемобластозами, (абс.) %

Родовой состав	Увеличение концентрации микроорганизмов					
	До ПХТ			После ПХТ		
	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	Всего (n=60)	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	Всего (n=60)

<i>Clostridium spp.</i>	(15) 1,3*	(3) 28,6	(18) 30,0*	(5) 10,4*	(2) 21,4	(7) 11,7*
<i>Klebsiella spp.</i>	(5) 10,4	(2) 21,4	(7) 11,7	(8) 16,7	(2) 21,4	(10) 16,7
<i>Enterobacter spp.</i>	(2) 4,2	(1) 14,3	(3) 5,0	(4) 8,3	(1) 14,3	(5) 8,3
<i>Morganella spp.</i>	0,0	0,0	0,0	(2) 4,2	(1) 14,3	(3) 5,0
<i>Acinetobacter spp.</i>	(3) 6,3	0,0	(3) 5,0	(3) 6,3	0,0	(3) 5,0
<i>Pseudomonas spp.</i>	(4) 8,3	(1) 14,3	(5) 8,3	(3) 6,3	0,0	(3) 5,0
<i>Proteus spp.</i>	(1) 2,1	(1) 14,3	(2) 3,3	(1) 2,1	0,0	(1) 1,7
<i>Candida spp.</i>	(16) 33,3	(2) 21,4	(18) 30,0	(20) 41,7	(5) 42,9	(25) 41,7

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Аналогичные данные по группам ОЛ и ХП представлены на рисунке 19.

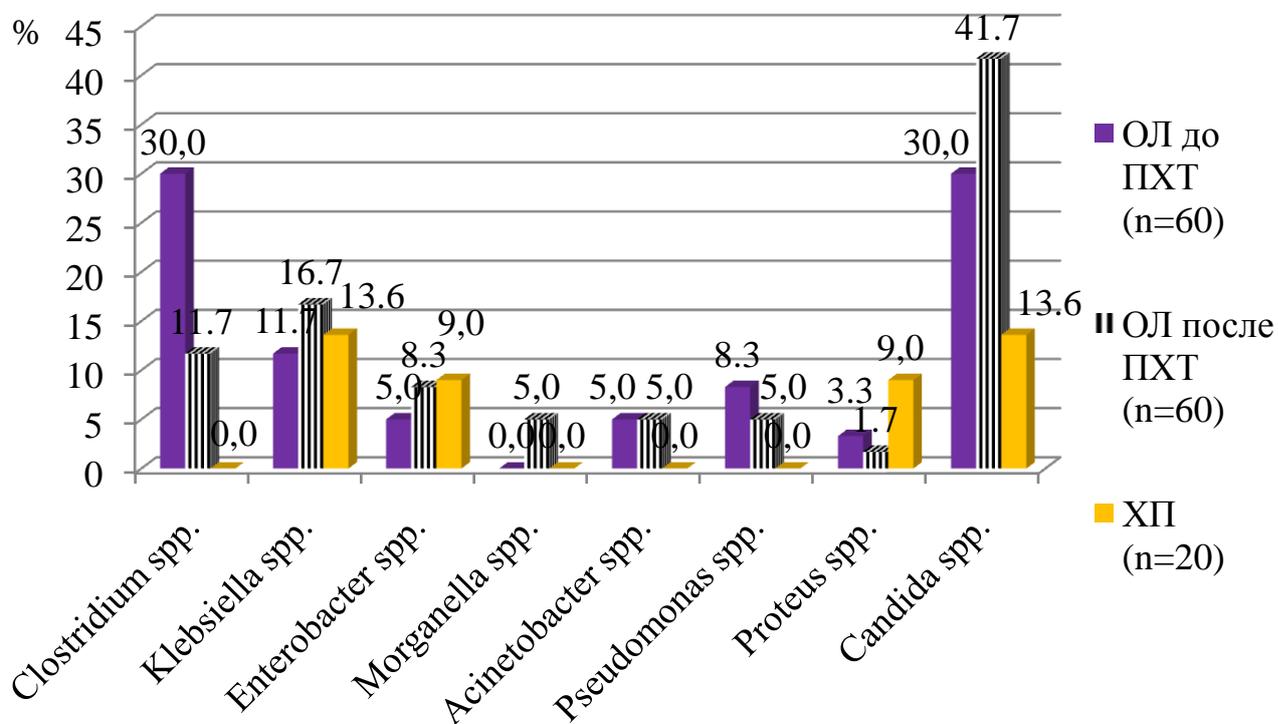


Рисунок 19 – Количество случаев превышения содержания факультативной анаэробной, условно-патогенной микрофлоры у больных в группах ОЛ и ХП, %

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Представленный родовой состав микроорганизмов свидетельствует о достаточном разнообразии УПМ (факультативной) у больных ОЛ. Причем у пациентов как до, так и после ПХТ преобладали *Klebsiella spp.*, *Clostridium spp.* и *Candida spp.* Первый из них является наиболее распространенным представителем УПМ, наиболее часто встречающимся при дисбиотических состояниях у больных различного профиля. Обращает на себя внимание относительно высокий процент обнаружения грибов рода *Candida*. Полученные результаты исследования в отношении *Clostridium spp.*, установили статистически значимое снижение частоты выделения данного микроорганизма после проведения программной ХТ.

Вместе с тем, в последнее время уделяется большое внимание проблеме клостридиального колита у больных гемобластозами в связи с необходимостью широкого применения антибиотиков широкого спектра действия в качестве суппортивной терапии.

Согласно современным рекомендациям, во всех случаях диареи, до проведения микробиологического исследования с количественной оценкой УПМ мы проводили экспресс-тест на токсин *Clostridium difficile*. До ПХТ ни в одном из четырех случаев токсин не был выделен. После программного лечения тест оказался положительным у 4 из 16 больных ОЛ с наличием в клинике диарейного синдрома (в 27,8% случаях). Что касается общей частоты клостридиального колита, у больных ОЛ она составляет 6,7% (4 из 60).

К представителям грамположительной УПМ, колонизирующим кишечный биотоп, относят различные виды стафилококков. Результаты анализа случаев превышения содержания стафилококков различных видов у больных ОЛ до и после ПХТ представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Число случаев превышения содержания стафилококков различных видов у больных ОЛ, (абс.) %

Вид	Эпидермальный			Золотистый		
	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	Всего	ОМЛ (n=48)	ОЛЛ (n=12)	Всего
До ПХТ	(4) 8,3	0,0	(4) 6,7	(8) 16,7	(2) 21,4	(10) 16,7
После ПХТ	(2) 4,2	0,0	(2) 3,3	(6) 12,5	(2) 21,4	(8) 13,3

Примечание: статистически достоверных различий нет.

Результаты микробиологического исследования в отношении видового состава и числа случаев превышения уровня стафилококков в группах ОЛ и ХП представлены на рисунке 20.

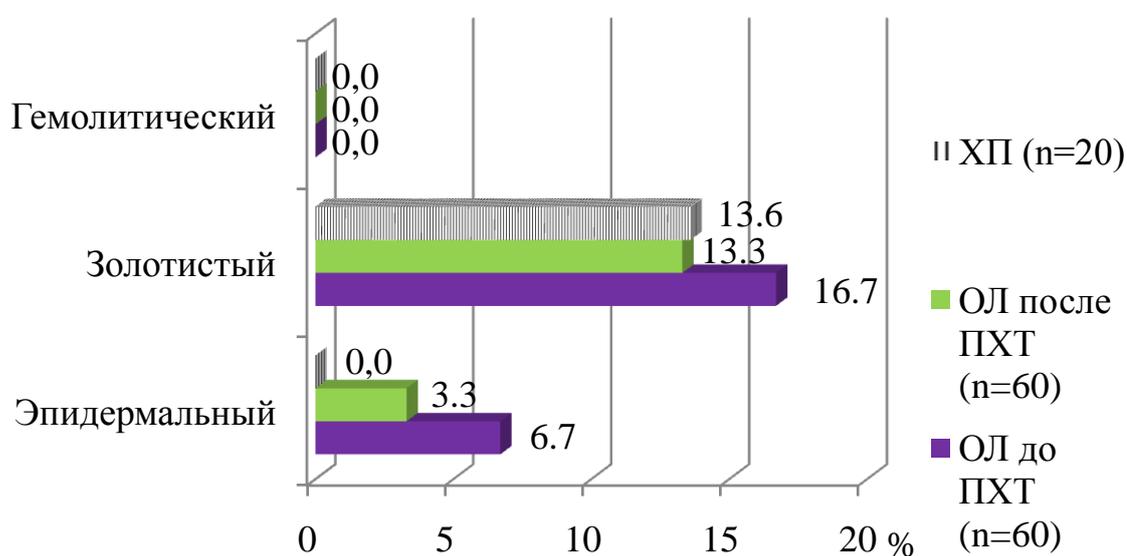


Рисунок 20 – Число случаев превышения содержания стафилококков различных видов у больных в группах ОЛ и ХП, %

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Результаты исследования свидетельствуют о том, что среди выделенных видов в повышенной концентрации у пациентов с ОЛ как до, так и после курса ХТ доминирует золотистый стафилококк. Данный вид также является патогенным и не должен присутствовать в составе кишечной микрофлоры [2, 127].

Однако, как видно из диаграммы, ПХТ значительно снижает концентрацию этих агентов, что также нельзя не признать положительным моментом.

Проведение бактериологического анализа на дисбиоз позволило определить степень тяжести нарушений микробиоты кишечника у больных ОЛ.

Распределение больных ОЛ в зависимости от степени тяжести дисбиотических нарушений представлено на рисунке 21.

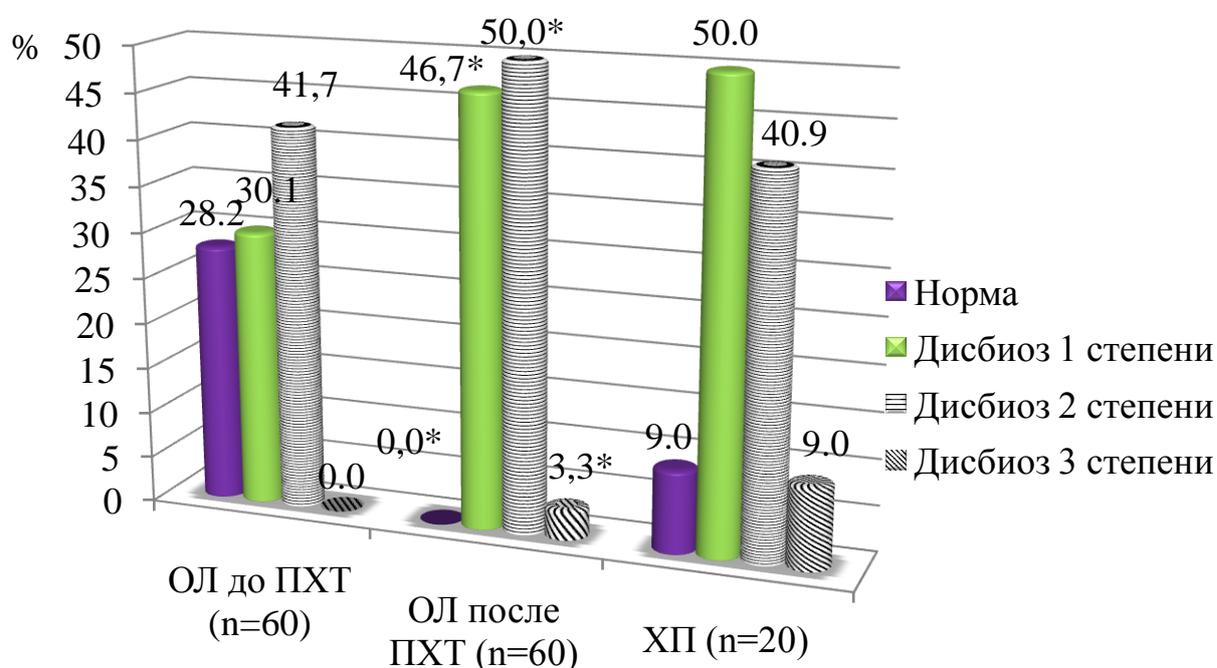


Рисунок 21 – Степень выраженности кишечного дисбиоза у больных ОЛ и ХП до и после лечения, %

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Таким образом, заключая раздел по оценке состояния микробиоты толстой кишки у больных с ОЛ, учитывая результаты, представленные на рисунке 21, можно отметить, что ПХТ значительно усугубляет дисбиотические явления в толстой кишке у больных с ОЛ, при этом степень этих нарушений преимущественно оценивается как средней степени тяжести ($p=0,02$), что в ряде случаев даже более выражено, чем у больных с ХП и без ОЛ ($p=0,04$).

При этом достоверно худшая картина по изменению состава кишечного биотопа у лиц с ОМЛ и ОЛ + ХП ($p=0,04$) (рис. 22).

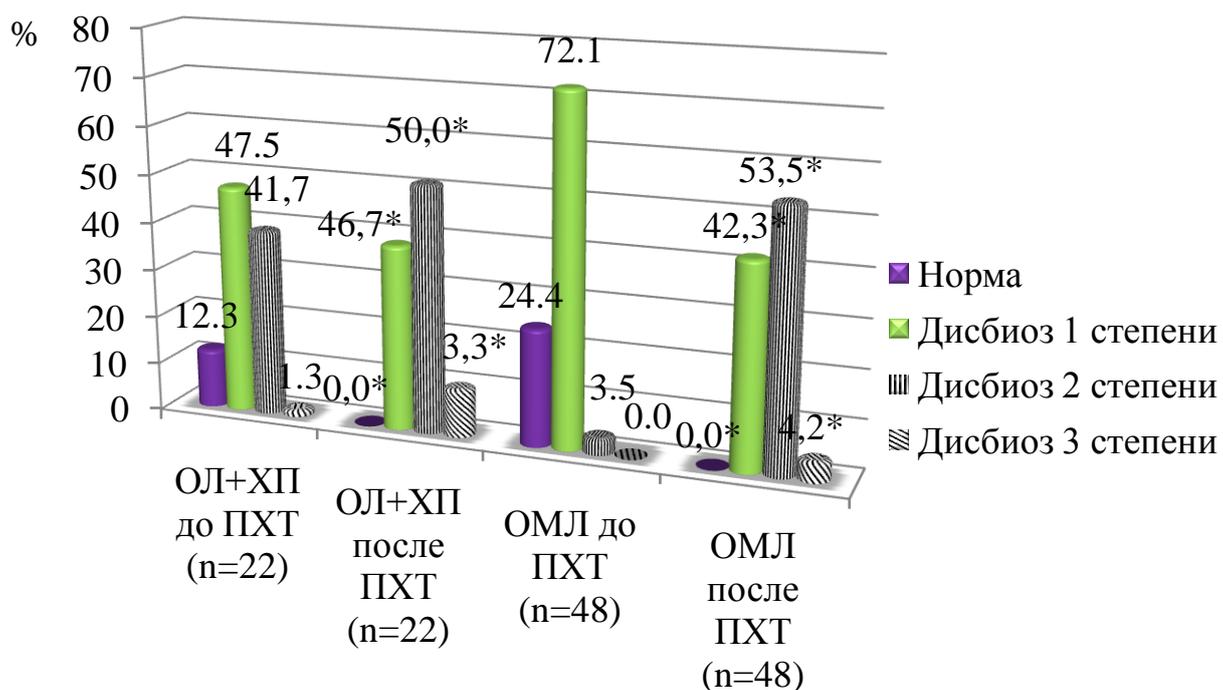


Рисунок 22 – Степень выраженности кишечного дисбиоза у больных ОЛ + ХП и ОМЛ до и после лечения, %

Примечание: *различия между группами до и после ПХТ статистически достоверны, $p < 0,05$

Клинические примеры, демонстрирующие особенности изменения функции ПЖ и состава микробиоты толстой кишки после курса ПХТ и больных ОЛ.

Пример 1.

Больная Г., 28 лет. *Клинический диагноз: Основной:* Острый лимфобластный лейкоз, пре-пре В вариант, в стадии развернутых клинико-гематологических проявлений. *Сопутствующий:* Хронический пиелонефрит, фаза латентного воспаления. *Осложнения:* Метапластическая анемия средней степени тяжести. Тромбоцитопения с геморрагическим синдромом (накожный, меноррагии).

Жалобы при поступлении: слабость, потливость, периодическое повышение Т тела до 37,5 С, обильные меноррагии (8-й день).

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы умеренно бледные, имеет место скудный накожный геморрагический синдром синячкового типа, обильное кровянистое отделяемое per vaginum. Признаки инфекционного процесса не выявлены. АД 110/70 мм. рт. ст. Пульс 85 в минуту. В легких жесткое

дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии (в зонах Шоффара и Губергрица Скульского болезненности не отмечено). Стул оформленный, без патологических примесей.

В гемограмме на момент поступления: лейкоциты 403 тыс., лимфоциты 60%, гемоглобин 85 г/л, тромбоциты 14 тыс., бласты 64 %. В миелограмме: бластные клетки составляют 87% (дают отрицательную реакцию на миелопероксидазу). Иммунофенотипирование: фенотип бластных клеток соответствует острому лимфобластному лейкозу, пре-пре В вариант.

По данным УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатоспленомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы.

Биохимический анализ крови: альфа-амилаза 35,46 ед/л, липаза 25 МЕ/л, С-пептид 3,570 нмоль/л, глюкоза крови 3,9 ммоль/л.

Уровень фекальной эластазы-1 до начала программной терапии 529,00 мкг/г.

По результатам копрограммы выявлены единичные мышечные волокна, крахмал и нейтральный жир не выявлены.

Микробиологическое исследование кала бифидобактерии 10^{10} , лактобактерии 10^8 , клостридии 10^8 , E. coli типичные 10^7 , при этом гемолитические формы 10^7 , золотистый стафилококк 10^4 , остальные показатели в пределах нормы.

Больной проведен курс программной цитостатической терапии «ALL 2009» индукции ремиссии. На фоне лечения достигнута клинико-гематологическая ремиссия: купирован циркуляторно-гипоксический и геморрагический синдромы, в гемограмме: лейкоциты 2,1 тыс., лимфоциты 26%, гемоглобин 102 г/л, тромбоциты 136 тыс., бласты 0%.

В процессе лечения и после полихимиотерапии угрожающих жизни осложнений не развилось. Признаков абдоминального болевого синдрома, желудочно-кишечной диспепсии не было.

Результаты исследования после программной цитостатической терапии:

Биохимический анализ крови: альфа-амилаза 52,33 ед/л, липаза 21 МЕ/л, С-пептид 3,200 нмоль/л, глюкоза крови 5,2 ммоль/л. Уровень фекальной эластазы 499,00 мкг э/г. По результатам копрограммы выявлены в умеренном количестве

мышечные волокна (15 – 25 в поле зрения), крахмал +, нейтральный – отрицательный результат. Микробиологическое исследование кала бифидобактерии 10^9 , лактобактерии 10^4 , клостридии 10^5 , *E. coli* типичные 10^9 (резистентная к цефалоспорином), гемолитические формы не выявлены, золотистый стафилококк не выявлен, грибы рода *Candida* 10^4 .

В данном клиническом случае у больной с ОЛЛ без сопутствующего ХП не было выявлено значимых отклонений в функциональном состоянии ПЖ и составе микробиоты толстой кишки как до так и после курса индукции ремиссии.

Пример 2. Больной Б., 60 лет. *Клинический диагноз: Основной:* Острый миелобластный лейкоз, вариант М0, в стадии развернутых клинико-гематологических проявлений. *Сопутствующий:* Хронический панкреатит, болевая форма, с сохраненной внешнесекреторной функцией, вне обострения. Гипертоническая болезнь II стадия, 2 степень, риск 3. Хронический пиелонефрит, фаза латентного воспаления. *Осложнения:* Метапластическая анемия тяжелой степени. Тромбоцитопения с геморрагическим синдромом (накожный, рецидивирующие носовые, десневые кровотечения).

Жалобы при поступлении: выраженная слабость, потливость, эпизоды головокружения, одышку при минимальной физической активности, периодическое повышение Т тела до 38°C , рецидивирующие носовые, провокационные десневые кровотечения, резкое снижение аппетита.

Объективно: общее состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, имеет место умеренный накожный геморрагический синдром петехиально-пятнистого типа. Т тела $37,8^{\circ}\text{C}$. АД 140/85 мм. рт. ст. Пульс 92 в минуту. В легких жесткое дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, умеренно вздут (в зонах Шоффара и Губергрица Скульского болезненности не отмечено). Стул оформленный, без патологических примесей (за 2 дня до госпитализации).

В гемограмме на момент поступления: лейкоциты 24 тыс., сдвиг лейкоформулы до миелоцитов, гемоглобин 65 г/л, тромбоциты 21 тыс., бласты 73 %. В миелограмме: бластные клетки составляют 92% (60% дают положительную

реакцию на миелопероксидазу). Иммунофенотипирование: фенотип бластных клеток соответствует острому миелобластному лейкозу, вариант М0.

По данным УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы.

Биохимический анализ крови: альфа-амилаза 40,44 ед/л, липаза 22 МЕ/л, С-пептид 4,0 нмоль/л, глюкоза крови 5,6 ммоль/л.

Уровень фекальной эластазы-1 до начала программной терапии 502,00 мкг/г.

По результатам копрограммы выявлены единичные мышечные волокна, крахмал +, нейтральный жир – отрицательный результат.

Микробиологическое исследование кала бифидобактерии 10^9 , лактобактерии 10^7 , *E. coli* типичные 10^6 , представители условно-патогенной микрофлоры в превышенном титре не выявлены.

Больному проведен курс программной цитостатической терапии «7+3» индукции ремиссии. На фоне лечения достигнута клинико-гематологическая ремиссия: уменьшились проявления циркуляторно-гипоксического синдрома, купирован геморрагический синдром, в гемограмме: лейкоциты 2,7 тыс., палочко-ядерные 1%, сегменто-ядерные 14%, гемоглобин 98 г/л, тромбоциты 86 тыс., бласты 0%.

В процессе лечения (на 5 день курса) в клинике развился абдоминальный болевой синдром (умеренная болезненность в эпигастрии, зонах Шоффара, Губергрица Скульского), синдром кишечной диспепсии (неоформленный стул до 5 раз в сутки, с небольшой примесью слизи, непереваренных остатков пищи). Проведение курса также осложнилось развитием пневмонии на фоне индуцированной гипоплазии кроветворения (агранулоцитоза). Данное осложнение купировано проведением стандартной комбинированной антибактериальной и системной противогрибковой терапией.

Результаты исследования после программной цитостатической терапии:

Биохимический анализ крови: альфа-амилаза 27,20 ед/л, липаза 13 МЕ/л, С-пептид 3,12 нмоль/л, глюкоза крови 5,8 ммоль/л. Уровень фекальной эластазы 193,00 мкг/г. По результатам копрограммы выявлены в умеренном количестве

мышечные волокна (20 в поле зрения), крахмал +, нейтральный +. Микробиологическое исследование кала бифидобактерии 10^9 , лактобактерии 10^4 , *E. coli* типичные 10^5 , грибы рода *Candida* 10^5 , остальные показатели в пределах нормы.

Данный клинический случай демонстрирует развитие обострения хронического панкреатита у больного с ОМЛ и фоновым ХП в процессе проведения курса ПХТ, дисбиотические изменения при этом характеризовались 2 степенью нарушений, что однако не помешало достичь клинико-гематологической ремиссии основного заболевания у пациента. Особенностью поражения ПЖ явилось появление болевого и диспепсического синдромов, а также преимущественное снижение секреторной активности органа, что подтверждалось результатами лабораторных исследований.

3.3 Взаимосвязь функциональных расстройств поджелудочной железы и состояния толстокишечной микробиоты у больных острыми лейкозами

Для реализации поставленной задачи по выявлению взаимосвязей между функциональной активностью ПЖ, составом кишечного биотопа и клинической картиной диспепсии у больных ОЛ были построены таблиц сопряженности с использованием метода Пирсона (критерий χ^2 (хи- квадрат)). Сила связи признаков оценивалась с помощью коэффициента сопряженности Пирсона K_i . Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции r Spearman.

Так для больных ОЛ были выделены достоверные корреляции только между такими показателями как диарея, диспепсия, сывороточная липаза, С-пептид, фекальная эластаза-1 и степень кишечного дисбиоза. Направленность всех этих взаимосвязей была отрицательной и преимущественно с умеренной силой. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Корреляции между развитием клинических синдромов и рядом лабораторных показателей у больных ОЛ до ПХТ

Клинический синдром	Уровень сывороточной липазы	Уровень фекальной эластазы-1
Диарея	$r = -0,41, p = 0,03$	$r = -0,6, p = 0,04$
Диспепсия	$r = -0,3, p = 0,04$	$r = -0,38, p = 0,03$

Так у лиц с ОЛ до ПХТ развитие диареи преимущественно влияли показатели функциональной активности ПЖ: уровень сывороточной липазы ($K_i = 0,418, p = 0,02$), фекальной эластазы-1 ($K_i = 0,505, p = 0,001$). В отношении диспепсии также была выявлена отрицательная средней силы зависимость от величины сывороточной липазы ($K_i = 0,544, p = 0,002$) и фекальной эластазы-1 ($K_i = 0,488, p = 0,002$). И как видно из таблицы 19 это были отрицательные связи средней силы выраженности.

Более того, аналогичная картина по направленности и степени взаимосвязей сформировалась между величиной степени кишечного дисбиоза и уровнем сывороточной липазы ($K_i = 0,595$ при $p = 0,001$) и фекальной эластазы-1 ($K_i = 0,532$ при $p = 0,03$). Причем эти данные не противоречат известному факту: чем выраженнее степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ, тем выше степень дисбиоза.

После индукционного курса ПХТ у больных ОЛ выявленные взаимосвязи сохранились (табл. 20).

Таблица 20 – Корреляции между признаками функциональных нарушений ПЖ и степенью кишечного дисбиоза у больных ОЛ после ПХТ

Признак	Степень кишечного дисбиоза
Диарея	$r = 0,41, p = 0,03$
Диспепсия	$r = 0,29, p = 0,03$
Уровень сывороточной липазы	$r = -0,33, p = 0,04$
Уровень фекальной эластазы-1	$r = -0,42, p = 0,02$
Уровень С-пептида	$r = 0,31, p = 0,04$

Однако претерпели изменения в приоритете влияния на проявление клинических симптомов (диарея, диспепсия). Так степень дисбиоза после индукционного курса терапии оказалась более значимой в развитии симптомов дисфункции ПЖ и кишечной диспепсии у больных ОЛ ($K_i = 0,62$; $p = 0,001$). Так оказалось, что чем выше степень дисбиоза тем более выражены у больных синдромы диареи и желудочно-кишечной диспепсии (учитывая положительные корреляции между показателями). При этом было отмечено, что чем выше степень дисбиоза, тем ниже уровень сывороточной липазы и фекальной эластазы-1 (отрицательные корреляции). Более того, отмечена прямая взаимосвязь между степенью дисбиоза и значением величины С-пептида ($r=0,31$, $p=0,04$), что может свидетельствовать неадекватной функции β -клеток у лиц с ОЛ на фоне ПХТ.

Дополнительно выводы по особенностям изучаемых взаимосвязей были подтверждены анализом значения X^2 у лиц с ОЛ после ПХТ (таблицы 21, 22, 23). Таблица 21 – Зависимость между уровнем эластазы-1 и степенью дисбиоза у больных ОЛ после программной ПХТ ($K_i = 0,595$; $p = 0,001$)

Степени дисбиоза	Уровень эластазы-1 в кале			
	повышен	снижен	норма	Всего
1	0	18	10	28
2	13	13	4	30
3	0	2	0	2
Всего	13	33	14	60

Примечание: Значение $X^2 = 18,5$.

Таблица 22 – Зависимость между уровнем эластазы-1 и диарейным синдромом у больных ОЛ после программной ПХТ ($K_i = 0,639$; $p = 0,0004$)

Наличие диарейного	Уровень эластазы-1 в кале			
	повышен	снижен	норма	Всего
Нет	4	29	11	44
Есть	9	4	3	16
Всего	13	33	14	60

Примечание: Значение $X^2 = 15,8$

Таблица 23 – Зависимость между степенью дисбиоза и проявлением диарейного синдрома у больных ОЛ после программной ПХТ $K_i = 0,62$; $p = 0,001$

Степень дисбиоза	Наличие диарейного синдрома		
	Нет	Есть	Всего
I	27	1	28
II	16	14	30
III	1	1	2
Всего	44	16	60

Примечание: Значение $X^2 = 14,3$

Окончательное представление о взаимосвязях между функциональным состоянием ПЖ и составом кишечного микробиома до и после индукционного курса ПХТ у больных ОЛ отображено на рисунке 23.



Рисунок 23 – Особенности корреляций до и после ПХТ

Резюме. На основании полученных в исследовании данных по особенностям структурно-функционального состояния ПЖ, состава кишечной микробиоты и клинической картиной поражения ЖКТ у больных ОЛ на различных этапах наблюдения за ними нами был разработан алгоритм ведения таких пациентов (рис. 24), который внедрен в практическую деятельность отделений гематологии и гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», а также учебный процесс на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак .Е.А. Вагнера Минздрава России (имеются акты о внедрении).

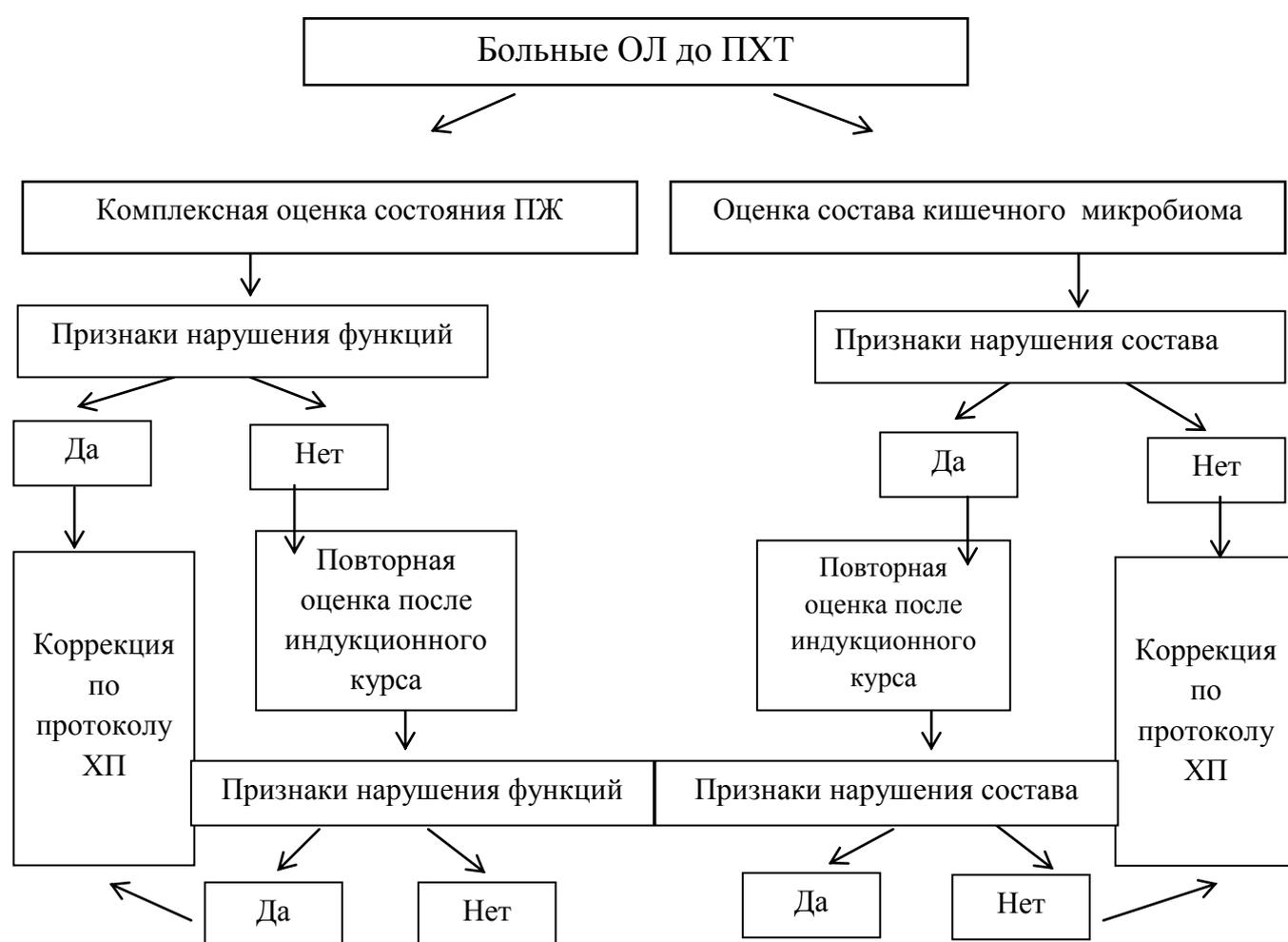


Рисунок 24 – Алгоритм ведения больных ОЛ

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

4.1. Обсуждение результатов

В настоящее время острые лейкозы являются одной из лидирующих нозологий среди гемобластозов с высокой частотой заболеваемости и смертности, что обуславливает их особую медицинскую и социально-экономическую значимость [100]. Несмотря на существенные изменения в проведении программной ПХТ при ОЛ, которые характеризуются эффективными схемами, обеспечивающими регрессию опухолевой массы, стойкую ремиссию заболевания и в ряде случаев – полное выздоровление, 5-летняя общая выживаемость больных в возрасте до 60 лет составляет 35 – 50%, а смертность достигает 7 – 18% [101]. Без сомнения ПХТ является основным компонентом лечения ОЛ, но при этом эти курсы достаточно часто сопровождаются развитием у больных различных токсических реакций и инфекционных осложнений со стороны внутренних органов.

Если лекарственная гепатотоксичность, явления мукозита в ротовой полости, некротизирующий энтероколит, цитостатическая энтеропатия достаточно представлены в современной литературе как осложнения программной терапии у больных ОЛ, то особенности влияния современных химиопрепаратов на ПЖ у этих больных описаны преимущественно как острая панкреатотоксичность. А между тем механизмов поражения ПЖ как и клинико-лабораторных форм панкреатопатий может быть несколько.

Так и варианты повреждения толстой кишки с ее особой составляющей – микробиотой, не могут быть ограничены только антибиотико-ассоциированной диареей, кишечным дисбиозом или некротизирующим энтероколитом. Ведь существует патогенетическая взаимосвязь между нарушением количественных, а также функциональных свойств кишечной микробиоты и панкреатической недостаточностью у больных ОЛ [3, 22, 118, 119, 207]. И сама микрофлора кишечника принимает активное участие в процессе пищеварения, в метаболизме азот- и углеродсодержащих соединений, обмену и разложению до конечных

продуктов белков, липидов, жирных кислот [40]. В свою очередь, нарушение процессов пищеварения в результате первичной или вторичной недостаточности ПЖ является важнейшим предрасполагающим фактором развития кишечного дисбиоза [120, 128, 134, 140, 220]. В этой связи, изучение состояния кишечной микробиоты и нарушения функции ПЖ у больных ОЛ, подвергающихся активной цитостатической и АБТ, приобретает особую значимость.

Представленные дискуссионные данные, неоднозначная интерпретация и немногочисленность опубликованных данных по данной тематике и явились основанием для выбора цели настоящего исследования.

Цель работы: изучить структурно-функциональное состояние поджелудочной железы и состав микробиоты толстой кишки у больных острыми гемобластозами на различных этапах их ведения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы 5 задач, выбран дизайн работы, обозначены критерии включения и исключения из исследования. В процессе случайной выборки, проводимой на базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» (амбулаторно-поликлинический прием и отделение гематологии) были отобраны 60 больных с впервые выявленным ОЛ. Диагноз гематологического заболевания был верифицирован морфологически и фенотипически, согласно современным МЭС для постановки диагноза ОЛ. Из 60 больных – 48 человек было с ОМЛ и 12 – с ОЛЛ. Целенаправленно у всех больных изучался анамнез по патологии ПЖ и других органов ЖКТ, анализировался спектр лекарственной терапии, проведенной на догоспитальном этапе (с акцентом на АБ-препараты и противовирусные средства). При этом, критериями исключения в исследование служили: тяжелая сопутствующая соматическая патология, инфекционные и неинфекционные осложнения ОЛ, воспалительные заболевания кишечника, оперативные вмешательства на органах брюшной полости по данным анамнеза, тяжелые психические нарушения, другие сопутствующие онкологические заболевания, прием лекарственных препаратов начала обследования, способных повлиять на показатели функциональной

активности ПЖ и состав кишечной микрофлоры (антибиотики, противовирусные полиферментные препараты).

Из 60 больных с ОЛ дополнительно была выделена подгруппа из 22 пациентов, которые в анамнезе имели диагноз: хронический панкреатит. При этом клиническая форма их заболевания протекала преимущественно в виде редкого болевого рецидивирующего варианта (не более 2 раз в год) была у 10 человек, 12 пациентов имели безболевою форму заболевания в виде проявлений желудочно-кишечной диспепсии (тошнота, послабление стула). Диарейный синдром при поступлении наблюдался у 4 больных. И это были все больные с ХП. В 2 случаях диарея носила умеренный характер (до 5 раз в сутки), в остальных 2 случаях – легкий (2 – 3 раза в сутки). Характер каловых масс оценивался как панкреатогенный (кашицеобразные, однородные, без патологических примесей, полифекалия).

При изучении лабораторных показателей функциональной активности ПЖ по данным сыворотки крови повышение активности панкреатических ферментов – амилазы и/ или липазы более чем в 2 раза у больных ОЛ до ПХТ не было отмечено.

Также до начала ПХТ по результатам копрограммы лишь у 4 пациентов с ОЛ, имевших в клинике диарейный синдром были обнаружены в умеренном количестве нейтральный жир и мышечные волокна, свидетельствующие о нарушении экзокринной функции ПЖ. Но при этом ни у одного из больных не было отмечено снижения уровня фекальной эластазы-1 ниже значения 200 мкг/г, что говорит об отсутствии среди этих 4 больных лиц с внешнесекреторной недостаточностью.

Уровень гликемии натощак (плазма венозной крови) у всех больных с ОЛ был в пределах нормы, включая лиц с сахарным диабетом. Среднее значение - $5,8 \pm 1,1$ ммоль/л. Величина С-пептида до ПХТ у лиц с ОЛ составила $0,87 \pm 0,4$ нмоль/л. В группе с сахарным диабетом – $1,71 \pm 0,52$ нмоль/л.

Изменения структуры ПЖ (по данным УЗИ или КТ) были выявлены у 42 больных с ОЛ из 60 (в 70,0% случаев), и это были не только пациенты с ХП в

анамнезе. Диффузные изменения в паренхиме ПЖ наблюдались у всех больных с ХП и у 18 больных с ОЛ (в 47,4% случаев) даже без сопутствующего диагноза ХП на момент включения в исследование. А вот неровность контуров, расширение панкреатического протока, очаговый фиброз выявлены только у больных с ХП и у 4 пациентов с ОЛ и с сопутствующим ХП.

В связи с тем, что мы выделили отдельно больных ОЛ+ХП, было решено включить в исследование 1 группу контроля: больные с хроническим панкреатитом без ОЛ. Цель – сравнить состояние ПЖ у больных ОЛ без ХП и с таковым с «эталоном» поражения ПЖ как преимущественно билиарнозависимый ХП в стадии обострения. Так это были 20 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту, стажу патологии поджелудочной железы, факторами риска (за исключением бóльшего количества курильщиков в группе контроля). Все пациенты обследовались в фазу обострения основного заболевания, что подтверждалось клиническими проявлениями (болевой абдоминальный синдром, диарея по панкреатогенному типу, мальабсорбция, желудочная и/или билиарная диспепсия), изменениями в биохимическом анализе крови (гиперферментемия), копрограмме (стеаторея, креаторея), изменением уровня эластазы-1 в каловых массах (меньше 200 мкг/ г) и УЗИ/КТ признаками обострения ХП (неровность контура ПЖ, отек, инфильтрация, изменение вирсунгового протока).

Сравнительный анализ групп ОЛ+ХП и ХП без ОЛ показал, ХП у больных с ОЛ имел достоверно более доброкачественное течение по сравнению с лицами без ОЛ, но с ХП.

Однако многое что изменилось в отношении состояния ПЖ у больных ОЛ после ПХТ. Абдоминальный болевой синдром у больных ОЛ в момент постановки диагноза (до начала ПХТ) отмечался у 5,0% больных (3 из 60) и это была отличная от панкреатогенной боль (эпигастралгии, гастралгии). В результате проведения ПХТ абдоминальный болевой синдром наблюдался уже - у 38,3% больных (23 из 60). Из них в 15,0% случаев (9 из 60) боли носили легкий характер, в 16,6% случаев (10 из 60) – умеренный, у 6,6% (4 из 60) имел место выраженный болевой синдром. Диарейный синдром наблюдался со следующей

частотой: до ПХТ в 6,7% случаев (4 из 60), после ПХТ в 26,7% случаев (16 из 60). При этом до ПХТ диарея во всех из 4 представленных случаях наблюдалась у лиц ХП в анамнезе, при этом ни у одного из них не было зафиксировано абдоминального болевого синдрома. После ПХТ в 62,5% случаев (10 из 16) диарейный синдром развился у больных с ОЛ + ХП и у 6 – больных с ОЛ без ХП в анамнезе это был дебют диареи.

Известно, что ПЖ в значительной мере обеспечивает процессы пищеварения за счет секреции ферментов [28, 60, 115, 132, 165]. Любой патологический процесс в ПЖ в определенной мере способен отразиться на ее ферментативной функции. Применение цитостатических препаратов с доказанной потенциальной панкреатотоксичностью может провоцировать различные структурно-функциональные изменения в ПЖ. Как следствие, нарушаются процессы усвоения различных нутриентов с развитием диспепсического синдрома вплоть до развития синдрома мальабсорбции и дисбиотических сдвигов различной степени тяжести [58, 167, 218].

Так 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 было. После проведенной ПХТ гиперферментемия имела место лишь в 2 случаях из 60 (3,4%) у больного ОЛЛ и ОМЛ. Однако, только у больного ОМЛ повышение сывороточной амилазы составило более двух норм (220 ед/л), при этом сопровождалось превышением нормативного уровня липазы. Некратное превышение уровня данного сывороточной липазы как до, так и после ПХТ зафиксировано в 2 случаях (ОМЛ) из 60 (3,3%). После ПХТ превышение нормативного уровня (при нормальном исходном) было 2-х и 3-х кратным (143 и 225 МЕ/л), что соответствует 4,2% (2/48) от числа больных ОМЛ и 3,3% (2/60) от общего числа больных ОЛ. Необходимо отметить, что в обоих представленных случаях в качестве сопутствующей патологии имел место ХП, а в клинике присутствовали умеренный абдоминальный синдром типичной локализации. Диарейный синдром

представлен только у больного с кратным повышением обоих сывороточных ферментов в результате проведения ПХТ.

Полученные результаты в целом не противоречат большинству литературных данных об общей частоте острого ЛП до 5% [147], хотя и не подтверждают результаты некоторых современных исследований по проблеме панкреатотоксичности на фоне цитостатической терапии [57]. Возможно, принципиальное значение имеет совокупность и дозы цитостатических препаратов, составляющих определенную схему программной ПХТ.

Что касается патогенеза цитостатической панкреатотоксичности, по нашему мнению, нельзя исключить ее проявление как в рамках обострения ХП, так и в результате идиосинкразии. В данном случае ни данные анамнеза, ни уровень исследуемых панкреатических ферментов не могут служить однозначным доказательством того или иного механизма развития острой панкреатотоксичности.

Однако, если в ходе проведения ПХТ цитостатическая панкреатотоксичность - это как правило болевой панкреатогенный абдоминальный синдром, гиперферментемия и инструментальные признаки острого панкреатита. То для наших пациентов с ОЛ это была несколько иная комбинация проявлений: боль, диарея и доказанная лабораторными методами экзокринная недостаточность ПЖ: снижение уровня сывороточных панкреатических ферментов и фекальной эластазы-1. Более того, в группе больных ОМЛ наблюдалось увеличение частоты случаев снижения исследуемых показателей на фоне проведения программной терапии в 2 раза. Так, в группе ОМЛ до ПХТ снижение уровня амилазы зафиксировано в 16,7% (8 из 48) случаев, после – в 35,4% (17 из 48) случаев ($p < 0,05$). Аналогичные результаты получены в отношении уровня сывороточной липазы. В группе ОМЛ до ПХТ снижение уровня липазы зафиксировано в 37,5% (18/48) случаев, после – в 64,6% (31/48) случаев ($p < 0,05$). У больных ОЛЛ зафиксирована такая же тенденция, однако статистически достоверных результатов не получено. Вероятно, это связано с малой выборкой или меньшим повреждающим действием используемых цитостатиков в схемах лечения ОЛЛ.

Результаты анализа уровня С-пептида у больных ОЛ в развернутую стадию заболевания и в период индуцированной гипоплазии продемонстрировали лишь тенденцию в повышении уровня этого показателя, причем с несколько большей частотой после проведенной программной ПХТ у больных ОМЛ. Однако, статистически достоверных различий по данному показателю не выявлено. Более того, повышенный уровень С-пептида характерен для многих больных ОЛ вне зависимости от вида лейкоза, возраста, а также коморбидности в отношении СД 2 типа. Хотя, стоит отметить, что у больных с сопутствующим СД 2 типа частота превышения уровня данного показателя относительно выше, что является вполне предсказуемым. Так, у больных острыми гемобластозами, с сопутствующим СД 2 типа повышенный уровень С-пептида отмечен как до, так и после ПХТ в 70,0% случаях (6 из 8). У больных ОЛ без сопутствующего СД 2 типа сывороточный показатель С-пептида до и после программной ХТ был превышен в 46,2% (24 из 52) и в 55,8% (29 из 52).

Снижение показателя С-пептида ниже нормативного уровня за все исследование зафиксировано только в 2,1% (1 из 48) случаев (у больного ОМЛ после ПХТ), что сочеталось со снижением уровня сывороточных ферментов у этого же пациента.

Следовательно, анализ С-пептида, наравне с другими специфическими показателями, вполне приемлем для контроля за компенсацией инкреторной функции ПЖ у больных ОЛ не только по причине применения цитостатиков с потенциально панкреатотоксическими свойствами, но и в связи с продолжительным использованием в рамках программной терапии, в частности ОЛЛ, высоких доз ГК, что может приводить к развитию стероидного диабета.

У больных с ОЛ после курса ПХТ наблюдалась тенденция к повышению функциональной активности β -клеток ПЖ, о чем свидетельствовал индекс их функциональной активности. Причина данного явления может заключаться в токсическом или иммуноопосредованном влиянии ПХТ на β -клетки ПЖ.

По результатам проведения фекального эластазного теста, ферментативная недостаточность была зафиксирована лишь у части больных ОЛ только после

проведенной ПХТ, в связи с чем различия по частоте снижения уровня эластазы-1 ниже нормативного уровня после программной ПХТ (14,6% в группе ОМЛ, 14,3% в группе ОЛЛ) по сравнению с исходным уровнем (0,0%) были расценены как достоверные ($p < 0,05$).

Нарушения пищеварительного процесса, косвенно отражающие состояние внешнесекреторной функции ПЖ нашли свое отражение в основных показателях копрограммы. При анализе результатов данного метода мы учитывали показатели, которые преимущественно отражают внешнесекреторную недостаточность. Так у больных ОЛ после ПХТ выявлено наличие в относительно большом количестве нейтрального жира ($p=0,02$), крахмала ($p=0,04$), переваренных мышечных волокон ($p=0,02$), с более выраженной реакцией у лиц с фоновым ХП.

С учетом полученных результатов исследования и существующих данных литературы об отсутствии прямой взаимосвязи между степенью креато- и стеатореи и уровнем эластазы-1, вполне оправдано сочетание эластазного и копрологического тестов, отражающих разные стороны процесса пищеварения у больных ОЛ на программной терапии.

Итак, полученные данные о состоянии ПЖ у больных ОЛ до и на фоне ПХТ свидетельствуют о возможном панкреатотоксическом влиянии схем терапии, что проявляется в клинике дебютом болевого синдрома, диареи и внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных ОЛ без сопутствующего ХП. При этом тяжесть и выраженность этих проявлений сопоставима с картиной обострения ХП у лиц без ОЛ, но с более выраженной секреторной недостаточностью у лиц с ОЛ. Вторым вариантом панкреатотоксичности можно рассматривать обострение уже имеющегося ХП у больных с ОЛ, что также характеризуется не гиперферментемией, а преимущественно депрессией секреторной активности ПЖ.

Позитивным моментом явилось отсутствие значимых нарушений эндокринной функции ПЖ у больных с ОЛ после курса ПХТ. При этом не отмечено ни одного случая декомпенсации сахарного диабета, если таковой был у гематологического больного.

С целью изучения особенностей микробиоты толстой кишки у больных в группе наблюдения (ОЛ) и контроля (ХП) использовался классический бактериологический метод, а также проводился экспресс тест на токсин *Clostridium difficile* в случае диарейного синдрома.

Результаты нашего исследования показали, что уже до начала программной терапии при ОЛ или ХП у большинства больных, не зависимо от заболевания наблюдались различной степени дисбиотические нарушения.

У больных ОЛ независимо от сопутствующего ХП отмечалось снижение на 1 порядок количества лакто- бифидобактерий и типичной кишечной палочки. При этом степень депрессии этих представителей была более выраженной у лиц с ОЛ+ХП и с ХП без ОЛ. Программная ПХТ значимо усугубила уменьшение количества облигатных представителей микробиома, что доводило степень снижения до 2-3 порядков, что оказывалось у больных с ОЛ более существенным даже по сравнению с больными с ХП ($p=0,02$). Отдельно было замечено, что у больных ОМЛ снижение уровня бифидобактерий (до - 60,4% после - 81,3%) ($p=0,03$) и типичной кишечной палочки (до - 39,6% после - 64,6%) ($p=0,02$) в результате проведения ПХТ было более выражено. По результатам исследования данных показателей у больных ОЛЛ, несмотря на аналогичную тенденцию в отношении бифидобактерий, статистически достоверного изменения уровня основных представителей индигенной микрофлоры в группах до и после программной ХТ не установлено. Полученные результаты могут быть объяснены применением принципиально разных схем ПХТ для лечения сравниваемых групп. Так, в результате проведения индукции ремиссии по программе «7+3» у больных ОМЛ, как правило, наблюдается значительно более выраженный по глубине и длительности период индуцированной гипоплазии кроветворения (агранулоцитоза), и, соответственно, проводится более интенсивная и продолжительная комбинированная системная АБТ.

Однако позитивным моментом ПХТ явилось достоверное угнетение роста атипичных *E.coli* (гемолитических и лактозонегативных видов) в группах с ОЛ ($p=0,03$). Уменьшение случаев выделения данного представителя после ПХТ у

больных ОМЛ и в общей группе ОЛ, вероятно, связано с общей тенденцией к снижению количества микрофлоры в результате прямого энтероцитотоксического действия ХТ на слизистую ЖКТ, а также проведением массивной сопроводительной системной АБТ. Выявление гемолитических форм является одним из существенных показателей кишечного дисбиоза и в соответствии с нормативными документами они не должны присутствовать в составе нормофлоры [2].

Среди энтерококков – ещё одного представителя облигатных микроорганизмов, преобладали *E. faecalis* и *E. faecium*. Благодаря своим антагонистическим свойствам и ферментативной активности они относятся к индигенной микрофлоре. С другой стороны – выраженные амбивалентные свойства позволяют рассматривать их в качестве возбудителей типичных оппортунистических инфекций. Изменение количественного состава энтерококков до ПХТ зафиксировано у 24 больных ОЛ из 60 (в 40,0% случаев), после программной ХТ – у 23 из 60 (в 38,4% случаев). Выявленные изменения у больных ОМЛ в основном были связаны с уменьшением популяции энтерококков, как до, так и после ПХТ. Однако, в целом установленные различия в группах не являются статистически достоверными, что вполне объясняется достаточно высокой устойчивостью энтерококков к АБТ. Вместе с тем была отмечена лишь тенденция к увеличению количества данного представителя у больных ОМЛ после проведения программного лечения. Известно, что повышенный рост энтерококков свидетельствует о снижении колонизационной резистентности [102].

Таким образом, выявленные изменения в количественном составе выделенных микроорганизмов касались в той или иной степени большинства основных представителей индигенной микрофлоры.

Изменения в составе факультативной микрофлоры. Снижение уровня концентрации представителей индигенной микрофлоры, как правило, сопровождается расширением спектра и увеличением количества УПМ (условно-патогенная, синоним – факультативная). Выделенный в результате

микробиологического исследования родовой состав микроорганизмов у больных ОЛ является достаточно разнообразным. Причем у пациентов как до, так и после ПХТ преобладали *Klebsiella spp.* (до - 11,7%, после - 16,7%), *Clostridium spp.* (до - 30,0% , после - 11,7%, $p < 0,05$) и *Candida spp.* (до - 30,0%, после - 41,7%). Первый из них является наиболее распространенным представителем УПМ, наиболее часто встречающимся при дисбиотических состояниях у больных различного профиля. Обращает на себя внимание относительно высокий процент обнаружения грибов рода *Candida*, способных, наряду с клостридиями, энтеропатогенными *E. coli* и стафилококками вызывать энтероколиты. Особенно это было выражено у лиц с ОЛЛ и даже до ПХТ, и даже более выражено, чем у больных с ХП. И все таки несмотря на ожидаемый рост УПМ у больных ОЛ на фоне проведения ПХТ+АБТ, наблюдалась относительная стабильность ее концентрации, что также можно объяснить «сдерживающим» действием антибиотиков широкого спектра действия.

В своей работе по изучению состава кишечного микробиома мы всегда помнили о возможности развития клостридиального колита у данной категории больных (ОЛ), что в настоящее время особо актуально и требует пристального внимания в связи с активным применением антибиотиков широкого спектра действия в качестве суппортивной терапии. Важность выявления клостридиальной этиологии диарейного синдрома обусловлена большим риском летального исхода заболевания, а также необходимостью по этой причине своевременного назначения специфической АБТ [102, 139]. Мы, согласно современным рекомендациям, во всех случаях диарейного синдрома, до проведения микробиологического исследования с количественной оценкой УПМ проводили экспресс-тест на токсин *Clostridium difficile*. В полученных результатах до ПХТ ни в одном из четырех случаев токсин не был выделен. После программного лечения тест оказался положительным в 27,8% случаев (4 из 16), что сочеталось в картине клостридиального колита у лиц с диарейным синдромом. Необходимо отметить, что полученные данные в целом не противоречат официальной статистике [53, 127, 214].

Таким образом, делая вывод по оценке состояния микробиоты толстой кишки у больных с ОЛ, можно отметить, что ПХТ значительно усугубляет и до ПХТ имеющиеся дисбиотические явления в толстой кишке у больных с ОЛ. Если до терапии распределение степени дисбиоза у больных ОЛ была следующая: норма - 28,2 %, 1 степень - 30,1 %, 2 - 41,7 %, 3 - 0 %. После курса ПХТ соотношение стало иным: норма - 0 %, 1 степень - 46,7 %, 2 - 50,0 %, 3 - 3,3 %. Так, в целом степень дисбиоза, безусловно, можно оценивать как доминирующую средней степени тяжести ($p=0,02$). Так в целом можно заметить, что степень дисбиоза у лиц с ОЛ до и после ПХТ была преимущественной средней степени. Однако, в ряде случаев эти нарушения были более выражены, даже по сравнению с больными ХП и без ОЛ ($p=0,04$). При этом достоверно худшая картина по изменению состава кишечного биотопа у лиц с ОЛЛ и ОЛ+ХП ($p=0,03$).

В своей работе мы также решили изучить наличие взаимосвязей между функциональной активностью ПЖ, составом кишечной микробиоты и клинической картиной диспепсии у больных ОЛ. Для этого мы выделили корреляции между такими показателями как диарея, сывороточная липаза, С-пептид, фекальная эластаза-1 и степень кишечного дисбиоза. Направленность всех этих взаимосвязей была отрицательной и преимущественно с умеренной силой.

Так у лиц с ОЛ до ПХТ и у больных с ХП без ОЛ на развитие диареи (1) и диспепсии (2) преимущественно влияли показатели функциональной активности ПЖ (1 - для липазы $r=-0,4$ при $p=0,03$ и $K_i=0,418$ при $p=0,02$, для фекальной эластазы-1 $r=-0,6$ при $p=0,04$ и $K_i=0,505$; $p=0,001$; 2 - для липазы $r=-0,3$ при $p=0,04$ и $K_i=0,544$ при $p=0,002$, для фекальной эластазы-1 $r=-0,4$ при $p=0,04$ и $K_i=0,488$ при $p=0,002$). Более того, аналогичная картина формировалась по степени кишечного дисбиоза (для липазы $r=-0,3$ при $p=0,04$ и $K_i=0,595$ при $p=0,001$, для фекальной эластазы-1 $r=-0,5$ при $p=0,03$ и $K_i=0,532$ при $p=0,03$). Эти данные не противоречат известному факту: чем более выражена степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ, тем выше степень дисбиоза.

После индукционного курса ПХТ у больных ОЛ выявленные взаимосвязи сохранились, причем, «не уменьшив» своей силы. Однако претерпели изменения в приоритете влияния на проявление клинических симптомов (диарея, диспепсия). Так степень дисбиоза оказалась более значимой в развитии симптомов дисфункции ПЖ и кишечной диспепсии ($K_i=0,62$, $p=0,001$). Более того, отмечена прямая взаимосвязь между степенью дисбиоза и значением величины С-пептида ($r=0,3$, $p=0,04$) и индекса функциональной активности β -клеток ПЖ ($r=0,27$, $p=0,044$), что свидетельствует о возможном формировании условий для неадекватной секреции инсулина у лиц с ОЛ на фоне ПХТ.

Таким образом, на основании полученных нами данных при выделении особенностей в функциональном состоянии ПЖ, составе кишечной микробиоты и клинической картиной поражения ЖКТ у больных ОЛ на различных этапах наблюдения, мы разработали алгоритм ведения таких пациентов Вагнера Минздрава России (имеются акты о внедрении).



4.2. Выводы

1. До начала полихимиотерапии у больных острыми гемобластозами, вне зависимости от их вида и фенотипа не отмечается изменений в структурно-функциональном состоянии поджелудочной железы, обусловленных основным заболеванием. При этом клинические проявления панкреатопатии зависят от сопутствующего хронического панкреатита.
2. На фоне программной терапии острого лейкоза у больных в 38,3 % случаев дебютировал болевой абдоминальный синдром, а в 26,7 % случаев – панкреатогенная диарея, что по интенсивности было сопоставимо с картиной обострения хронического панкреатита.
3. После индукционного курса полихимиотерапии выявлено нарушение секреторной функции поджелудочной железы со снижением сывороточных ферментов: амилазы в 20,0%, липазы - в 37,0%, фекальной эластазы-1 – в 13,3% случаев. У 20,0% больных были выявлены грубые нарушения пищеварения по данным копрологического исследования. Изменение эндокринной функции поджелудочной железы выразилось в виде нарушения функциональной активности β -клеток.
4. У больных острыми лейкозами ещё до начала лечения были нарушения в составе кишечного микробиома: у лиц без хронического панкреатита - в 72,0% случаев, с наличием такового - в 82,4% случаев). Выявленные нарушения затрагивали преимущественно кластер облигатной микрофлоры и были более выражены у больных с острым миелоидным лейкозом.
5. После индукционного курса терапии наблюдается прогрессирующее снижение количества облигатной микрофлоры на 2-3 порядка с параллельным увеличением её условно-патогенных представителей. Токсин *Clostridium difficile* и клиническая картина клостридиального колита установлены у 27,8 % больных острыми лейкозами с диареей (у 4 из 16 больных с диареей).
6. Комплексная антимикробная терапия острых лейкозов обеспечивает частичную коррекцию в составе кишечной микрофлоры: с задержкой роста атипичных

форм кишечной палочки, стафилококков, *Clostridium spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, что подтверждается количеством колоний не более 10^2 .

7. У больных острыми лейкозами выявлена достоверная взаимосвязь между функциональным состоянием поджелудочной железы и составом кишечного биотопа. До начала программной терапии проявления диареи и симптомов желудочно-кишечной диспепсии в большей мере зависят от секреторной активности поджелудочной железы.
8. После индукционного курса у лиц с острыми лейкозами выявленные корреляции сохраняются, однако принципиально меняется ведущий фактор, влияющий на выраженность клинических проявлений патологии системы пищеварения: так, степень кишечного дисбиоза потенцирует интенсивность и характер симптомов панкреатита, а также способствует нарушению функциональной активности β -клеток поджелудочной железы.

4.3. Практические рекомендации

1. Перед началом программной терапии у больных острыми лейкозами помимо диагностических стандартов необходимо в каждом случае идентифицировать фоновую функциональную активность поджелудочной железы.
2. Особое внимание должно быть уделено больным с хроническим панкреатитом. При выявлении у них клинико-лабораторных признаков внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы необходимо провести её адекватную коррекцию с целью профилактики возможного прогрессирования секреторных нарушений на фоне программной терапии основного заболевания.
3. При появлении у больных с острым лейкозом на фоне химиотерапии абдоминального болевого и/или диарейного синдромов, необходима дифференциальная диагностика их основных причин: некротизирующий энтероколит, клостридиальный колит и/или острая секреторная недостаточность поджелудочной железы.

4. Оценивать состав кишечной микрофлоры необходимо не только у лиц с диарейным синдромом, но и при ассоциации острого лейкоза с хроническим панкреатитом даже при отсутствии клиники кишечной диспепсии.
5. При обнаружении значимых изменений (увеличение или уменьшение более чем на 1 порядок КОЕ) в составе кишечного биотопа необходимо начать коррекцию выявленных нарушений ещё до формирования у больных на фоне программной терапии состояния глубокой цитопении и до начала проведения у них антибактериальной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М.Д. Ардатская, А.В. Дубинин, О.Н. Минушкин // Тер. арх. – 2001. – №2. – С. 67-72.
2. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин, Н.С. Иконников // М., 2004. – 250 с.
3. Алешукина А.В. Комплексный способ диагностики степени выраженности дисбактериоза кишечника / А.В. Алешукина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 11. – С. 48-51.
4. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника. Какую микрофлору защищать и восстанавливать свою или чужую? / М.Д. Ардатская // Медицинский альманах. – 2010. – № 1. – С. 196.
5. Ардатская М.Д. Метаболические эффекты пищевых волокон / М.Д. Ардатская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. – № 4. – С. 91-102.
6. Буторова Л.И. Экоантибиотики: новая стратегия повышения эффективности антихеликобактерной терапии и профилактики антибиотико-ассоциированной диареи / Л.И. Буторова, Т.А. Плавник // Consilium medicum. – 2013. – №8. – Р. 16-23.
7. Бондаренко В.М. Микроэкологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно – профилактических препаратов / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич, А.А. Воробьев // Журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – № 4 (20). – С. 66-76.
8. Белокрысенко С.С. Дисбактериоз с точки зрения микробиолога / С.С. Белокрысенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 8. – С. 47-49.

9. Бондаренко В.М. Регуляция соотношения между нормальной и патологической микрофлорой кишечника / В.М. Бондаренко, А.И. Парфенов // Гастроэнтерология (приложение к журналу Consilium medicum). – 2009. – № 2. – С. 67-70.
10. Бухарин О.В. Микробная регуляция биологических свойств бактерий кишечного микросимбиоза человека / О.В. Бухарин, Е.В. Иванова, Н.Б. Перунова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 6. – С. 76-80.
11. Бондаренко В.М. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В.М. Бондаренко, Б.В. Боев, Е.А. Лыкова, А.А. Воробьев // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1999. – Т. 8. – № 1. – С. 66-70.
12. Булгаков С.А. Дисбактериоз кишечника как следствие антибиотикотерапии и его коррекция пробиотиками / С.А. Булгаков // Фарматека. – 2013. – №2. – С. 36-40.
13. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич // М.: ГЭОТАР – Медиа – 2006. – 304 с.
14. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника (2-е издание) / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина // СПб.: Питер – 2002. – 244 с.
15. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека / В.М. Бондаренко // М.: Триада – 2007. – 362 с.
16. Боженков Ю.Г. Практическая панкреатология: рук. для врачей / Ю.Г. Боженков, А.Н. Щербюк, С.А. Шалин // М.: Мед. книга; Н.Новгород: Изд-во НГМА – 2003. – 210 с.
17. Банифатов П.В. Ультразвуковая диагностика хронических панкреатитов / П.В. Банифатов // Consilium Medicum. – 2002. – №1. – С. 26-30.
18. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите / Е.А. Белоусова, Н.В. Никитина // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 68–72.

19. Бельмер С.В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии / С.В. Бельмер // Детские инфекции. – 2007. – Т. 6. – № 2. – С. 44-48.
20. Василенко В.В. Дисбактериоз - синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы / В.В. Василенко // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 6. – С. 10-13.
21. Гришин А.В. Неотложные состояния и клинические маски острого панкреатита: основные принципы диагностики и лечения / А.В. Гришин // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – Т. 2. - № 1. – С. 28-35.
22. Григорьев П.Я. Изменение родового состава кишечной микрофлоры и степени обсемененности кишечника: бактериологическая характеристика, клиническое значение, вопросы терапии / П.Я. Григорьев, В.И. Коровина, В.Г. Жуховицкий, Э.П. Яковенко // Практикующий врач. – 1999. – № 16 (3). – С. 14-19.
23. Гриневич В.Б. Проблема дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике / В.Б. Гриневич, М.М. Захарченко // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – №5. – С. 135.
24. Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? / А.В. Голуб // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – № 14(1). – С. 23-29.
25. Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков / А.В. Голуб, Р.С. Козлов // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 13(4). – С. 322-334.
26. Гриднев А.Е. Лекарственный панкреатит / А.Е. Гриднев, Л.В. Богун // Ліки України, proGASTRO. – 2011. – № 7. – С. 56-60.
27. Губергриц Н.Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете / Н.Б. Губергриц, П.Г. Фоменко, В.Я. Колкина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 5. – С. 61-67.

28. Губергриц Н.Б. Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц, О.А. Голубева // Мистецтво лікування. – 2006. – № 6. – С. 84-94.
29. Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христинич // Донецк: Лебедь – 2000. – 416 с.
30. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко // М.: Медицинское информационное агентство – 2004. – 748 с.
31. Григорьев П.Я. Сравнительная оценка методов диагностики нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, А.Д. Дибиров, О.В. Бочкарев // Москва, 2009. –145 с.
32. Губергриц Н.Б. Холестаз и панкреатическая недостаточность: как повлиять на причину и следствие / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич // Consilium medicum. – 2009. – № 8. – С. 21-27.
33. Губергриц Н.Б. Панкреатогенный сахарный диабет / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова, Н.В. Беляева, Ю.А. Загоренко // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – № 6. – С. 11-16.
34. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц // Москва: Практика – 1999. – 459 с.
35. Головенко О.В. Практическая гастроэнтерология. Пособие для врачей 2-е издание, доп. / О.В. Головенко, И.Л. Халиф, А.О. Головенко // ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздравсоцразвития России, Москва. – 39 с.
36. Дегтярева И.И. Хронический панкреатит / И.И. Дегтярева // «Здоровье Украины». – 2002. –№4. – С. 22-27.
37. Ермолин А.Э. Дифференциальная диагностика и лечение острых и хронических лейкозов / А.Э. Ермолин // М.:БИНОМ – 2008. – 202 с.
38. Жуков Н.В. Диарея у пациентов, получающих цитостатическую терапию. Обзор литературы / Н.В. Жуков // Сопроводительная терапия в онкологии. – 2005. – №3. – С. 2-10.
39. Жуков Н.В. Сопроводительная и интенсивная терапия в онкогематологии / Под ред. Под ред. М.А. Волковой //М.: Медицина – 2007. – С. 1090-1113.

40. Звягинцева Т.Д. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения / Т.Д. Звягинцева, Е.И. Сергиенко // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 3. – С. 70-74.
41. Звягинцева Т.Д. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы / Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород // Газета «Новости медицины и фармации». Гастроэнтерология. – 2011. – № 358. – С. 32-35.
42. Иванова С.А. Микрофлора желудочно-кишечного тракта у гастроэнтерологических больных / С.А. Иванова, Ю.В. Лобзин, Н.И. Пивторак // Актуальные вопросы клинической микробиологии в неинфекционной клинике. – Барнаул, 1988. – С.139-140.
43. Ивашкин В.Т. Использование метода определения панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита / В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 8-14.
44. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной // М.: ГЭОТАР-Медиа – 2008. – 704 с.
45. Ивашкин В.Т. Синдром диареи / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин // М.: Гэотар-Медицина – 2000. — 134 с.
46. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.В. Охлобыстин, Ю.А. Кучерявый, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, О.С. Шифрин, Т.Л. Лапина, М.Ф. Осипенко, В.И. Симаненков, И.Б. Хлынов, С.А. Алексеенко, О.П. Алексеева, М.В. Чикунова // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2014. – №4. – С. 70-97.
47. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / Под ред. Савченко В.Г. // М.: Практика – 2012. – С. 829-853.

48. Костюкевич О.И. Современное представление о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция / О.И. Костюкевич // Российский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – № 28. – С. 22-30.
49. Калинин А.В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова // М.: МЕДпресс-информ – 2013. – 848 с.
50. Куяров А.В. Колонизационная резистентность как показатель функциональных возможностей организма и коррекция ее нарушений: автореф. дис... д-ра мед. наук. / А.В. Куяров // М.: 2000. – 46 с.
51. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза / Ю.А. Копанев // Лечащий врач. – 2009. – № 9. – С. 66–69.
52. Кучумова С.Ю. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С.Ю. Кучумова, Е.А. Полуэктова, А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин // Consilium medicum. – 2011. – № 2. – 75-77.
53. Корнеева О.Н. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение / О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 3. – С. 65-70.
54. Кадагидзе З.Г. Современные методы иммунотерапии в онкологии. Модификаторы биологических реакций / Под. ред. Н.И. Переводчиковой // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина – 2011. – С. 49-54.
55. Карагюлян С.Р. Синдром острого живота при заболеваниях системы крови / С.Р. Карагюлян, С.А. Шутов, А.В. Гржимоловский, В.С. Шавлохов, Е.А. Лукина, Е.Е. Звонков // Современная онкология. – 2011. – №4. – С. 46-52.
56. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры / Н.Ю. Каширская // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 8. – № 13 – 14. – С. 572-756.
57. Казюлин А.Н. Ранняя и поздняя панкреатоксичность при неoadъювантной и адъювантной химиотерапии Her-негативного рака молочной железы:

- ретроспективное мультицентровое исследование / А.Н. Казюлин, М.Ю. Бяхов, И.А. Королева, С.В. Козлов, Ю.А. Кучерявый // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 1. – С. 11-16.
58. Коровина Н.А. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: Проблемы и решения (руководство для врачей) / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Н.Е. Малова // Москва, 2004. – 234 с.
59. Коротько Г.Ф. Регуляция и саморегуляция секреции поджелудочной железы / Г.Ф. Коротько, С.Э. Восканян // Успехи физиологических наук. – 2001. – Т. 32. – № 4. – С. 36-59.
60. Коротько Г.Ф. Секреция поджелудочной железы / Г.Ф. Коротько / М.: «Триада-Х» - 2002. – 224 с.
61. Кузин М.И. Хронический панкреатит / М.И. Кузин, М.В. Данилов, Д.Ф. Благовидов // М.: Медицина – 1985. – 368 с.
62. Кучерявый Ю.А. Пациент с хроническим панкреатитом: ошибки ведения, возможные причины и пути решения / Ю.А. Кучерявый // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2011. – № 1. – С. 65-68.
63. Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология: справочник для врачей, издание 2-е, исправленное и дополненное / А.Л. Костюченко, В.И. Филин // СПб.: Издательство «Деан» - 2000. – 480 с.
64. Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит алкогольной этиологии / Ю.А. Кучерявый // Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 5. – С. 38-42.
65. Костюкевич О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии / О.И. Костюкевич // Русский мед. журнал. – 2009. – Т. 17. – № 19. – С. 1283-1288.
66. Калинин А.В. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика: метод. указания / А.В. Калинин // М.: ГИУВ МО РФ – 2006. – 75 с.
67. Калинин А.В. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение / А.В. Калинин, А.И. Хазанов, В.Н. Спесивцев // М.: 1999. – 98 с.

68. Кукуева О.В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы: прошлое, настоящее и будущее / О.В. Кукуева, О.А. Усова, Н.В. Новоселя // Клини. мед. – 2001. – №5. – С. 56-58.
69. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков / Е.А. Корниенко // Детские инфекции. – 2007. – № 3. – № 64-69.
70. Лоранская И.Д. Изменение микрофлоры кишечника у больных после холецистэктомии, современная немедикаментозная коррекция. Тез. докл. научно-практич. семинара «Индивидуальные подходы к проблеме дисбактериоза» / И.Д. Лоранская // М., 2003. – С. 25–28.
71. Лобзин Ю.В. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение) / Ю.В. Лобзин, В.Г.Макарова, Е.Р. Корвякова // СПб., 2003. – 89 с.
72. Ларин А.С. Диагностика и коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом / А.С. Ларин, С.М. Ткач, Т.Ю. Юзвенко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3. – С. 42–45.
73. Ларионова В.Б. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапией / В.Б. Ларионова, Е.Г. Громова, А.В.Снеговой // М. – 2014. – 16 с.
74. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, В.Н. Бабин, И.В. Домарадский, А.В. Дубинин // Рос. мед. журнал. – 1999. – № 3. – С. 40-45.
75. Мехтиев С.Н. Дисбактериоз кишечника. Вопросы и ответы. Учебно-методическое пособие / С.Н. Мехтиев, В.Б.Гриневич, С.М. Захаренко // М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ. – 2006. – 63 с.
76. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы / О.Н. Минушкин // Consilium medicum. – Т. 9. – №7. – 2007. – С. 58-61.
77. Митрохин С.Д. Клиническое значение дисбактериоза / С.Д.Митрохин // Инфекции в амбулат. практике // М.: 2002. – С. 117-124.

78. Маев И.В. Дифференцированная ферментная терапия синдрома диспепсии / И.В. Маев, А.А. Самсонов, С.А. Кочетов, Е.Е. Павлеева // ФАРМАТЕКА. – 2013. – № 2. – С. 28-35.
79. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит / О.Н. Минушкин // Терапевт. архив. – 2001. – Т. 73. – № 1. – С. 62–65.
80. Маев И.В. Болезни поджелудочной железы / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый // М.: ГЭОТАР-Медиа – 2009. – 736 с.
81. Маев И.В. Хронический панкреатит (часть 2). Учебное пособие / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Д.Т. Дичева, Ю.А. Кучерявый // М.: ВУМНЦ – 2003. – 563 с.
82. Маев И.В. Хронический панкреатит / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый // М.: Медицина – 2005. – 504 с.
83. Маколкин В.И. Внутренние болезни. Хронический панкреатит: учебник.- 4-е изд., перераб и доп. / В.И. Маколкин, С.И. Овчаренко // М.: Медицина – 1999. – 52 с.
84. Минушкин О.Н. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский // Consilium medicum. – 2005. – № 6. – С. 448-451.
85. Маев И.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов пищеварения: учеб. пособие Минздравсоцразвития РФ / И.В. Маев, С.Г. Бурков // М.: ФГОУ "ВУНМЦ Рос здрава" – 2005. – 64 с.
86. Маев И.В. Полиферментные препараты в гастроэнтерологической практике / И.В. Маев, Ю.М. Кучерявый // Врач. – 2003. – № 10. – С. 59-61.
87. Маев И.В. Хронический панкреатит: мифы и реальность / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.Б. Москалева // Фарматека. – 2010. – №12. – С. 27-31.
88. Мараховский Ю.Х. Хронический панкреатит. Новые данные об этиологии и патогенезе. Современная классификация. Успехи в диагностике и лечении / Ю.Х. Мараховский // Рус. Мед. Журнал. – 1996. – Т. 4. – № 3. – С. 65-67.

89. Морозова В.Т. Лабораторная диагностика патологии пищеварительной системы: учеб. пособие / В.Т. Морозова, И.И. Миронова, Р.Л. Марцишевская // М.: Лабора – 2005. – 127 с.
90. Минько А.Б. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы / А.Б. Минько, В.С. Пручанский, Л.И. Корытова // СПб: Гиппократ – 2001. – 134 с.
91. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии: учебно-методическое пособие для врачей и курсантов циклов усовершенствования врачей / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, И.В. Зверков, И.Ю. Чичерин // М.: Учебно-методический центр управления делами Президента Российской Федерации – 2010. – 50 с.
92. Минушкин О.Н. Фруктоолиго- и фруктополисахариды в коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза кишечника у больных бронхолегочной патологией, получающих антибактериальную терапию / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, И.Ю. Чичерин // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 79-87.
93. Маев И.В. Применение *Saccharomyces boulardii* в современной практике / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Д.Н. Андреев // Consilium medicum. – 2013. – № 8. – С. 35-38.
94. Малов В.А. Антибиотико-ассоциированная диарея / В.А. Малов // Клин. микробиол. и антимикробн. химиотер. – 2002. – №1. – С. 22-32.
95. Максимов В.А. Клинические симптомы острого и хронического панкреатита / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, В.А. Неронов // Справ. врача общ. практики. – 2010. – № 3. – С. 26-28.
96. Нестеренко Ю.А. Хронический панкреатит / Ю.А. Нестеренко, В.П. Глабай, С. Г. Шаповальянц // М.: Издатель Мокеев – 2000. – 182 с.
97. Осипов Г.А. Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике / Г.А. Осипов, Г.Г. Родионов // Спецвыпуск ЛАБОРАТОРИЯ. – 2013. – № 2. – С. 68-73.

98. Отраслевой Стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003).
99. Осипенко М.Ф. Диагностика экзокринной недостаточности поджелудочной железы и подходы к её коррекции / М.Ф. Осипенко, Ю.Ю. Векшина // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 47-53.
100. Паровичникова Е.Н. Протокол лечения Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых «ALL-2009» / Под ред. В.Г. Савченко // М.: Практика – 2012. – С. 287 – 342.
101. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Соколов А.Н., Куликов С.М., Савченко В.Г. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / Под ред. Савченко В.Г. // М.: Практика – 2012. – С. 155-206.
102. Птушкин В.В. Инфекционные осложнения у больных гемобластозами. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. 2-е изд. / Под ред. М.А. Волковой // М.: Медицина – 2007. – С. 1001-1024.
103. Петухова И.Н. Энтерол (*Saccharomyces boulardii*) в лечении диареи на фоне химио- и лучевой терапии у онкологических больных / И.Н.Петухова, Н.В. Дмитриева, Е.В. Кулага, Г.В. Варлан, Б.Г. Нуммаев, Д.В. Святославов // Сопроводительная терапия в онкологии. – 2005. – № 4. – С. 14-23.
104. Прямчук С.Д. Генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным средствам в нозокомиальных штаммах *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*, выделенных в России в 2003 – 2007 гг / С.Д. Прямчук, Н.К. Фурсова, И.В. Абаев, Ю.Н. Ковалев, Н.А. Шишкова, Э.И. Печерских, О.В. Коробова, Е.И. Асташкин, Д.М. Пачкунов, А.Н. Круглов, Д.В. Иванов, С.В. Сидоренко, Э.А. Светоч, И.А. Дятлов // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – № 55 (9-10). – С. 3-10.

105. Пахомова И.Г. Хронический панкреатит и ферментная терапия: одна группа препаратов – разные механизмы патогенетического действия / И.Г. Пахомова, Ю.П. Успенский // Рус. Мед. Журнал. – 2010. – № 5. – С. 32-36.
106. Петухов В.А. Диагностика и результаты лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при желчекаменной болезни / В.А. Петухов, В.М. Куликов, П.Ю. Туркин // Рус. Мед. Журн. – 2008. – № 23. – С. 38-42.
107. Попова Т.Н. Медицинская энзимология (учебное пособие) / Т.Н. Попова, Т.И. Рахманова, С.С. Попов // Воронеж, 2008. – 64 с.
108. Плетнева Н.Г. Диагностические возможности копрограммы / Н.Г. Плетнева, В.И. Лещенко // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1998. – № 6. – С. 26-30.
109. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера – 2003. – 312 с.
110. Раков А.Д. Нарушение инкреторной функции поджелудочной железы при хронических панкреатитах / А.Д. Раков, А. П.Захаров, С.А. Жуков, Л.Г. Чугунова // Хронический панкреатит: Материалы научной конференции. – М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко – 2000. – С. 18-19.
111. Савченко В.Г. Острые лейкозы / Под ред. М.А. Волковой // Медицина – 2007. – С. 409-501.
112. Симаненков В.И. Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита / В.И. Симаненков, Г.Ю. Кнорринг // Клин. мед. – 2001. – № 10. – С.54-59.
113. Савельев В.С. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / Под. ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева // М.: ООО «Компания БОРГЕС» - 2012. – 92 с.
114. Сереброва С.Ю. Внешнесекреторная недостаточность у пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей / С.Ю. Сереброва // Рус. Мед. Журн. – 2010. – Т. 18. – № 28. – С. 58-61.

115. Сереброва С.Ю. Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению / С.Ю. Сереброва // Рус. Мед. Журн. Гастроэнтерология. – 2008. – Т. 10. – №1. – С. 30.
116. Скуя Н.А. Заболевания поджелудочной железы / Н.А. Скуя // М.: Медицина – 1986. – 238 с.
117. Ткаченко Е.И. Эндогенный биоценоз как фактор развития заболеваний внутренних органов / Е.И. Ткаченко // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 1. – С. 167-168.
118. Токарева Е.В., Хлынова О.В., Горовиц Э.С. Микрофлора кишечника у больных хроническим панкреатитом // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2011. – Т. 13, №2. – С. 84-85.
119. Токарева Е.В. Состояние экскреторной функции поджелудочной железы и микробиоценоза толстой кишки у больных хроническим панкреатитом в зависимости от тяжести течения заболевания / Е.В. Токарева, А.В. Туев, О.В. Хлынова, Э.С. Горовиц // Уральский медицинский журнал. – 2011. – Т. 84. – №6. – С. 41-44.
120. Топчий Н.В. Ликвидация дисбиоза / Н.В. Топчий // Российский медицинский журнал. – 2006. – Т. 15. – №16. – С. 3-7.
121. Ткаченко Е.И. Дисбактериоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворов // СПб.: ООО «Издательство «СпецЛит» - 2007. – 132 с.
122. Ткаченко Е.И. Микробиота здорового и больного: причины изменений, пути оптимизации / Е.И. Ткаченко // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – №5. – С. 176.
123. Успенский Ю.П. Мировые тенденции к расширению сферы использования пробиотиков: актуальность применения средств на основе *Bacillus subtilis* / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова // Consilium medicum. – 2012. – № 1. – С. 75-79.

124. Христич Т.Н. Хронический панкреатит: что важно для верификации диагноза на первом этапе диагностического поиска? / Т.Н. Христич // Газета «Новости медицины и фармации». Гастроэнтерология. –2008. – № 251. – С. 13-17.
125. Хавкин А. И. Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции. Метод. рекомендации. / А.И. Хавкин // М., 2004. – 162 с.
126. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / А.И. Хавкин // Рус. Мед. Журн. – 2003. – Т. 11. – № 3. – С. 122-126.
127. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология / Я.С. Циммерман // М.: ГЭОТАР-Медиа – 2012. – 800 с.
128. Циммерман Я.С. О сущности понятия «дисбактериоз (дисбиоз)» кишечника и правомерности использования этого термина / Я.С. Циммерман // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 1. – С. 81-84.
129. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология / Я.С. Циммерман // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 416 с.
130. Циммерман Я.С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний / Я.С. Циммерман // Пермь: 2003. – 288 с.
131. Циммерман Я.С. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит – суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман // Клин. мед. – 2005. – С. 12-19.
132. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит (Очерки клинической гастроэнтерологии). Выпуск второй / Я.С. Циммерман // Пермь: Перм. гос. мед. академия – 2001. – 252 с.
133. Циммерман Я.С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний / Я.С. Циммерман // Пермь: 2002. – 288 с.

134. Чернин В.В. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуоденальной зоны / В.В. Чернин, В.М. Червинец, В.М. Бондаренко, С.Н. Базлов // Тверь: Триада. – 2004. – 352 с.
135. Чичерин И.Ю. Кишечная микрофлора: взгляд изнутри: сборник научных статей. Выпуск №2. / И.Ю. Чичерин, И.П. Погорельский, И.В. Дармов // 2013. – 147 с.
136. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и её роль в поддержании здоровья человека / Б.А. Шендеров // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол., колпроктол. – 1998. – №1 – С. 61-65.
137. Шептулин А.А. Алгоритм диагностики и лечения при синдроме острой диареи / А.А. Шептулин // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2002. – № 1. – С. 18-22.
138. Шелудько В.С. Теоретические основы медицинской статистики: Метод. Реком. Изд. 2-е, исправл. и доп. / В.С. Шелудько, М.Я. Подлужная // Пермь, 2001. – 36 с.
139. Шифрин О.С. Антибиотико-ассоциированная диарея: новые возможности лечения и профилактики / О.С. Шифрин, Л.Н. Андросова // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2003. – №5. – С. 82-86.
140. Яковенко Э.П. Роль избыточного бактериального роста в тонкой кишке в формировании клинических проявлений хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью / Э.П. Яковенко, Ю.В. Григорьева // Новые медицинские технологии. – 2010. – № 9. – С.5-15.
141. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита / А.В. Яковенко // Клиническая медицина. – 2001. – № 9. – С. 15–20.
142. Amann S. Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis / S. Amann, M. Bishop, C. Curington, P. Toskes // *Pancreas*. - 2000. - V. 13. – № 34. – P. 226-230.
143. Binder H.J. Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea / H.J. Binder // *Annu Rev Physiol*. – 2010. – V. 72. – P. 297-313.

144. Borriello S. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria / S. Borriello, W. Hammens, W. Holzapfel, P. Marteau, J. Schrezenmeir, M. Vaara, V. Valtonen // *Clin Infect Dis.* – 2003. – № 36. – P. 775-780.
145. Barbut F. Managing antibiotic associated diarrhea / F. Barbut, J.L. Meynard // *Brit Med J.* – 2002. – № 324. – P. 1345-1348.
146. Bradley S.J. Surgical management of pseudomembranous colitis / S.J. Bradley, D.W. Weaver, N.P. Maxwell, D.L. Bouwman // *Am Surg.* – 1988. – № 54. – P. 329-332.
147. Badalov N. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review / N. Badalov, R. Baradaran, K. Iswara, J. Li, W. Sleinberg, S. Tenner // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – № 5. – P. 648-661.
148. Barrett K.E. A new twist on trefoils. Focus on «TTF3 modulates NF-kappa B and a novel regulatory molecule of NF-kappa B in intestinal epithelial cells via a mechanism distinct from TNF-alpha» / K.E. Barrett // *Am J Physiol.* – 2005. – V. 289 (5). – P. 1069-1071.
149. Burnett A.K. A sensitive risk score for directing treatment in younger patients with AML / A.K. Burnett, R.K. Hills, K. Wheatley // *Blood.* – 2006. – V. 108: abstract 18 (ASH Annual Meeting Abstracts).
150. Buchner T. Ade-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: A study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group // *J Clin Oncol.* – 2009. – V. 27. – P. 61-69.
151. Badalov N. Острый лекарственный панкреатит: обзор литературы с градацией данных по уровню доказательности / N. Badalov, R. Baradaran, K. Iswara, J. Li, W. Sleinberg, S. Tenner // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* – 2011. – № 4. – С. 213-230.
152. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract / R.D. Berg // *Trends Microbiol.* – 1995. – № 3. – P. 149-154.
153. Canani R.B. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases / R.B. Canani, M.D. Costanzo // *World J Gastroenterol.* – 2011. – V. 17 (12). – P. 1519-1528.

154. Costerton J. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J. Costerton, P. Stewart // *Science*. – 2000. – V. 24. – № 284. – P. 1318-1322.
155. Cartoni C. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography / C. Cartoni, F. Dragoni, A. Micozzi, E. Pescarmona, S. Mecarocci, P. Chirletti, M.C. Petti, G. Meloni, F. Mandelli // *J Clin Onol*. – 2001. – № 19. – P. 756-761.
156. Cohen S.H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA) / S.H. Cohen, D.N. Gerding, S. Johnson, C.P. Kelly, V.G. Loo, L.C. McDonald, J. Pepin, M.H. Wilcox // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 2010. – V. 31. – № 5. – P. 431-455.
157. Dominguez–Munoz J.E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J.E. Dominguez–Munoz // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2007. – V. 9 (2). – P. 116–122.
158. Danielsen M. Susceptibility of *Lactobacillus* spp. to antimicrobial agents / M. Danielsen, A. Wind // *Int J Food Microbiol*. – 2003. – V. 82. – P. 1-11.
159. Davila M.L. Neutropenic enterocolitis / M.L. Davila // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2006. – № 22. – P. 44-47.
160. Duggan S.T. Fidaxomicin in *Clostridium difficile* infection / S.T. Duggan // *Drugs*. – 2011. – V. 71 (18). – P. 2445-2456.
161. Delhaye M. Comparative evaluation of a high lipase pancreatic enzyme preparation and a standard pancreatic supplement for treating exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis / M. Delhaye, S. Meuris, A. Gohimot // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 1996. – V. 8. – P. 699-703.
162. Dite P. Principles of conservative treatment in chronic pancreatitis / P. Dite, M. Precechtelova, I. Novotny // *Vnitr Lek*. – 2000. – V. 46. – P. 184-186.
163. Ebbelohj N. Evaluation of pancreatic tissue fluid pressure and pain in chronic pancreatitis - A longitudinal study / N. Ebbelohj, L. Borly, J. Bulow // *Scand J Gastroenterology*. – 1990. – V. 25. – P. 462-466.

164. Eckburg P.B. Diversity of the human intestinal microbial flora / P.B. Eckburg, E.M. Bik, C.N. Bernstein, E. Purdom, L. Dethlefsen, M. Sargent, S.R. Gill, K.E. Nelson, D.A. Relman // *Science*. – 2005. – V. 308. – P. 1635-1638.
165. Ellis M. Recombinant human interleukin 11 and bacterial infection in patients with haemological malignant disease undergoing chemotherapy: a double-blind placebo-controlled randomized trial / M. Ellis, F. Zwaan, U. Hedstrom, C. Poynton, J. Kristensen, P. Jumaa, J. Wassell, B. al-Ramadi // *Lancet*. – 2003. – № 361. – P. 275-280.
166. Fuller R. Probiotics and prebiotics: microflora management for improved gut health / R. Fuller, G. Gibson // *Clin Microbiol Infect*. – 2000. – V. 4. – № 24. – P. 477-480.
167. Glasbrennera B. Modern diagnostics of chronic pancreatitis / B. Glasbrennera, S. Kahlb, P. Malfertheinerb // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2002. – V. 14. – P. 935–941.
168. Gill H. Probiotics, immunomodulation and health benefits / H. Gill, J. Prasad // *Adv Exp Med Biol*. – 2008. – V. 606. – P. 423-454.
169. Guilloteau P. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate / P. Guilloteau, L. Martin, V. Eeckhaut, R. Ducatelle, R. Zabielski, F.V. Immerseel // *Nutr Res Rev*. – 2010. – V. 23 (2). – P. 366-384.
170. Hardt P.D. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / P.D. Hardt, A. Krauss, L. Bretz, M. Porsch-Ozcurumez, H. Schnell-Kretschmer, E. Maser, R.G. Bretzel, T. Zekhorn, H.U. Klor // *Acta Diabetol*. – 2000. – V. 37. – P. 105–110.
171. Hamwi A. Pancreatic elastase 1 in stool: variations within one stool passage and individual changes from day to day / A. Hamwi, M. Veitl, G. Maenner, H. Vogelsang, T. Szekeres // *Wien Klin Wochenschr*. – 2000. – V. 112(1). – P. 32-35.
172. Hunter J.O. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics / J.O. Hunter, J.A. Madden // *Br J Nutr*. – 2002. Suppl. 1. – P. 67-72.

173. Isolauri E. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation / E. Isolauri, P.V. Kirjavainen, S. Salminen // *Gut*. – 2002. – V. 50. – P. 4-59.
174. Jhee I. Pancreatic pain: Is there a medical alternative to surgery? / I. Jhee, R. Andersson, J. Axelson // *Digestion*. – 1993. – № 54 (2) – P. 30-34.
175. Jonkers D. Review article: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases / D. Jonkers, R. Stockbrugger // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2007. – V. 26. – P. 133-148.
176. Kelly D. Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation / D. Kelly, S. Conway, R. Aminov // *TRENDS Immunol*. – 2005. – № 26 (6). – P. 326-333.
177. Kirkpatrick L.D.C. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT / L.D.C. Kirkpatrick, H.M. Greenberg // *Radiology*. – 2003. – № 226. – P. 668-674.
178. Karabulut R. Pancreas pseudocyst associated with L-asparaginase treatment: a case report / R. Karabulut, K. Sunmez, C. Afsarlar, Z. Turkyilmaz, A. Can Basaklar, N. Kale // *Acta Chir Belg*. – 2005. – V. 105 (6). P. 667-669.
179. Kleeff J. Chronic pancreatitis: pathogenesis and molecular aspects / J. Kleeff, H. Friess, M. Korc, M.W. Buchler // *Ann Ital Chir*. – 2000. – V.71(1). – P. 3-10.
180. Lam T. Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic diarrhea and normal control subjects / T. Lam, B. Barua, B. Seminario // *Rev Gastroentero Peru*. – 2003. – № 23. – P. 111-114.
181. Lorenz W. Pancreatic elastase ELISA . Instructions for use / W. Lorenz // 2009. – P. 1-8.
182. Lankisch P.G. Drug-induced pancreatitis: incidence and severity / P.G. Lankisch, M. Droge, F. Gottesleben // *Gut*. – 1995. – № 37. – P. 565-567.
183. Lankisch P.G. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus / P.G. Lankisch, G. Manthey, J. Otto, M. Talaulicar, B. Willms, W. Creutzfeldt // *Digestion*. – 1982. – V. 25. – P. 210–216.

184. Lieb J. Pancreatic function testing: Here to stay for the 21st century / J. Lieb, P. Graganov // *World Journal of Gastroenterology*. – 2008. – V.28. – № 14. – P. 3149- 3158.
185. Lohr M. Exocrine pancreatic insufficiency. – 1st ed. / M. Lohr // Bremen: UNI – MED – 2007. – 71 p.
186. Lankisch P.G. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency / P.G. Lankisch, I. Schmidt, H. König, D. Lehnick, R. Knollmann, M. Lohr, S. Liebe // *Gut*. – 1998. – V. 42. – P. 551-554.
187. Lieb J. Review article: pain and chronic pancreatitis / J. Lieb, C. Fosmark // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2009. – V. 2. – № 9. – P.706-719.
188. Lowenfels A. What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? / A. Lowenfels, P. Lankisch, P. Maisonneuve // *Gastroenterology*. – 2000. – V. 119. – № 34. – P.879– 880.
189. Moreau M. Intestinal flora, probiotics and effects on the intestinal Ig A immune response/ M.Moreau // *Arch Pediatr*. – 2000. – №2. – P. 247-248.
190. Madsen K. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal barrier function / K. Madsen, A. Cornish, P. Soper, C. McKaigney, H. Jijon, C. Yachimec, J. Doyle, L. Jewell, C. De Simone // *Gastroenterology*. – 2001. – V. 121 (3). – P. 580-591.
191. McFarland L.V. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection / L.V. McFarland, M.E. Mulligan, R.Y. Kwok, W.E. N. Stamm // *Engl J Med*. – 1989. – № 320. – P. 204-210.
192. Mallory A. Drug-induced pancreatitis: a critical review / A. Mallory, F.Jr. Kern // *Gastroenterology*. – 1980. – V. 78 (4). – P. 813-820.
193. Miller M. Chronic Pancreatitis / M. Miller, R. Nair, L. Lawler // *American Family Physician*. – 2007. – V. 27. – № 11. – P. 1679-1688.
194. Meijer K. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? / K. Meijer, P. de Vos, M.G. Priebe // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2010. – V. 13 (6). – P. 715-721.

195. Nair R. Chronic pancreatitis / R. Nair, L. Lawler, M. Miller // *American Family Physician*. – 2007. – V. 76. – № 11. – P. 234-238.
196. Paulino A.F. Typhlitis in a patient with acute lymphoblastic leukemia before the administration of chemotherapy / A.F. Paulino, R. Kenney, E.N. Forman, L.J. Medeiros // *Am J Pediatr Hematol Oncol*. – 1994. – № 16. – P. 348.
197. Preid M. The physiology of colonic metabolism. Possibilities for interventions with pre- and probiotics / M. Preid, R.J. Vonk, X. Sun, T. He, H.J.M Harmsen, G.W. Welling // *Eur J Nutr*. – 2002. – V. 1. – P. 2-10.
198. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation / R. Pezzilli // *World J Gastroenterol*. – 2009. – V. 15(14). – P. 1673-1676.
199. Reid G. Safety of *Lactobacillus* strains as probiotic agents / G.Reid // *Clin Infect Dis*. – 2002. – V. 5. – № 35. – P. 349-350.
200. Roos S. *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp.nov. and *Lactobacillus ultunensis* isolated from human stomach mucosa / S. Roos, L. Engstrand, H. Jonsson // *Int J Syst Evol Microbiol*. – 2005. – V. 55. – P. 77- 82.
201. Rotterdam H. Gastrointestinal disease in the immunocompromised patient / H. Rotterdam, P. Tsang // *Hum Pathol*. – 1994. – № 25. – P. 1123-1140.
202. Roghmann M.C. *Clostridium difficile* infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia / M.C. Roghmann, R.J.Jr. McCarter, J. Brewrink, A.S. Cross, J.G.Jr. Morris // *Clin Infect Dis*. – 1997. – № 25 (5). – P. 1056-1059.
203. Rathmann W. Low fecal elastase 1 concentration in type 2 diabetes mellitus / W. Rathmann, B. Haastert, A. Icks, G. Giani, S. Hennings, J. Mitchell, S. Curran, N.J. Wareham // *Scand J Gastroenterol*. – 2001. – V. 36. – P. 1056–1061.
204. Riley S.A. Maldigestion and malabsorption. Steisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 6th ed. / S.A. Riley, M.N. March // Berlin: Saunders company – 1998.

205. Raimondo M. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet ? / M. Raimondo, M. Wallace // JOP J Pancreas. – 2004. – V. 5. – P. 1-7.
206. Sarles H. Definitions and classifications of pancreatitis / H. Sarles // Pancreas. – 2000. – V.6. – № 23. – P. 470-474.
207. Schell M.A. The genome sequence *Bifidobacterium longum* reflect its adaptation to the human gastrointestin tract / M.A. Schell, M. Karmirantzou, B. Snel, D. Vilanova, B. Berger, G. Pessi, M.-C. Zwahlen, F. Desiere, P. Bork, M. Delley, R.D. Pridmore, F. Arigoni // Proc Natl Sci USA. – 2002. – V. 99. – №2. – P. 14422-14427.
208. Sablom E. Antimicrobial peptides of lactic acid bacteria: mode of action, genetics and biosynthesis / E. Sablom, B. Contreras, E. Vandamme // Adv Biochem EngBiotechnol. – 2000. – № 68. – P. 21-60.
209. Shi H. Bacterial colonization and the development of intestinal defences / H. Shi, A. Walker // Can J Gastroenterol. – 2004. – V. 18 (8). – P. 493-500.
210. Sullivan A. Effect of antimicrobial agents on the ecological balans of human microflora / A. Sullivan, C. Edlung, C. Nord // Lancet Infect Dis. – 2001. – № 1 (2). – P. 101-104.
211. Swidsinski A. Структура микробиоценоза кала у больных с хронической идиопатической диареей и у здоровых лиц / A. Swidsinski, V. Loening-Baucke, H. Verstraelen, S. Osowska, Y. Doerffel // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание. – 2009. – № 2 (4). – P. 302–313.
212. Sloas M.M. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience / M.M. Sloas, P.M. Flynn, S.C. Kaste, C.C. Patrick // Clin Infect Dis. – 1993. – № 17. –P. 484.
213. Starr J. Clostridium difficile-associated diarrhea: Diagnosis and treatment / J. Starr // Brit Med J. – 2005. – № 331. – P. 498-501.
214. Spencer R.C. Clinical impact and associated costs of Clostridium difficile-associated disease / R.C. Spencer // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1998. – № 41. – P. 5-12.

215. Surawicz C.M. Treatment of refractory and recurrent *Clostridium difficile* infection / C.M. Surawicz, J. Alexander // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011. – V. 8 (6). – P. 330-339.
216. Shaked A. Neutropenic typhlitis. A plea for conservatism / A. Shaked, E. Shinar, H. Freund // *Dis Colon Rectum*. – 1983. – № 26. – P. 351-352.
217. Shamberger R.C. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia / R.C. Shamberger, H.J. Weinstein, M.J. Delorey, R.H. Levey // *Cancer*. – 1986. – № 57. – P. 603-609.
218. Sanders G. Gallstones / G. Sanders, A. Kingsnorth // *Clinical Review*. – 2007. – V. 335. – P. 295-299.
219. Stevens T. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidencebased review of past theories and recent developments / T. Stevens, D.L. Comwell, G. Zuccaro // *Am J Gastroenterol*. – 2004. – V. 15. – № 16. – P. 347-363.
220. Toskes P. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract / P. Toskes // *Adv Int Med*. – 2003. – V. 38. – P. 387-407.
221. Trivedi C.D. Drug-induced pancreatitis: an update / C.D. Trivedi, C.S. Pitchumoni // *J Clin Gastroenterol*. – 2005. – V. 39 (8). – P. 709-716.
222. Vehreschild M.J.G.T. Clinically defined chemotherapy-associated bowel syndrome predicts severe complications and death in cancer patients/ M.J.G.T. Vehreschild, A.M.K. Meibner, O.A. Cornely, G. Maschmeyer, S. Neumann, M. Lilienfeld-Toal, M. Karthaus, M. Wattad, P. Staib, M. Hellmich, H. Christ, J-J. Vehreschild // *Haematologica*. – 2011. – № 96 (12). – P. 1855-1860.
223. Varki A.P. Typhlitis in acute leukemia: successful treatment by early surgical intervention/ A.P. Varki, J.O. Armitage, J.R. Feagler // *Cancer*. – 1979. – № 43. – P. 695-697.
224. Walsh T.J. Bacterial esophagitis in immunocompromised patients / T.J. Walsh, N.J. Belitsos, S.R. Hamilton // *Arch. Intern. Med*. – 1986. – V.146. – P. 1345-1348.