

На правах рукописи

ГОЛУБЕВА ОЛЕСЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

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

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии
ГБОУ ВПО «Пермский государственный
медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера»
Минздрава России

Хлынова Ольга Витальевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии
ГБОУ ВПО «Казанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

Сайфутдинов Рафик Галимзянович

доктор медицинских наук, профессор
кафедры терапии, декан факультета
дополнительного профессионального образования
ГБОУ ВПО «Южно-уральский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

Сарсенбаева Айман Силкановна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2015 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Актуальность проблемы острых лейкозов (ОЛ) обусловлена их лидирующими позициями среди гемобластозов по заболеваемости и смертности, что придает заболеванию особую социально-экономическую значимость. Среди больных ОЛ 75% – лица трудоспособного возраста. При этом, среднее соотношение острого миелоидного (ОМЛ) и острого лимфобластного (ОЛЛ) лейкозов у взрослых составляет 6 : 1 (Е.Н. Паровичникова, 2003; А.Р. Раимжанов, 2006). Несмотря на постоянную работу по оптимизации цитостатической и сопроводительной терапии ОЛ, за последние 20 лет принципиальных изменений в долгосрочных результатах лечения не произошло. Так, пятилетняя общая выживаемость больных ОЛ в возрасте до 60 лет составляет 35 – 50%, а смертность в процессе проведения программной терапии достигает 7 – 18% (В.В. Птушкин, 2007; Е.Н. Паровичникова, 2012).

Несомненно, исход любого онкогематологического заболевания зависит от целого ряда факторов: возраста больного, общесоматического статуса, гематологических показателей, биологических свойств опухолевого клона (Т. Buchner, 2009). Несмотря на это, ключевыми составляющими, обуславливающими эффективность химиотерапии (ХТ) ОЛ, являются специфичность цитостатического воздействия на опухолевую массу и адекватность сопроводительного лечения (N. Badalov, 2011).

В современной гематологии ХТ является основным компонентом лечения. Длительность терапии, большой риск различных осложнений создают актуальность проблемы профилактики и лечения токсических реакций и инфекционных процессов у больных ОЛ. Несвоевременная и неадекватная коррекция сопроводительной терапии может усугубить тяжесть осложнений, а в некоторых ситуациях даже стать причиной изменения схем лечения или прекращения курса полихимиотерапии (ПХТ) (А.Н. Казюлин, 2008).

Состояние тотальной иммуносупрессии, индуцированной ПХТ, создает угрозу развития инфекционных осложнений, максимальная частота которых приходится на фазу индуцированной гипоплазии кроветворения (Е.Н. Паровичникова, 2012). 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.

Состояние микробиоты и ее функциональные свойства напрямую или опосредованно является отражением морфо-функционального состояния других органов желудочно-кишечного тракта, в частности, поджелудочной железы (ПЖ) (Е.И. Ткаченко, 2003; P. Toskes, 2003). Очевидно, что кишечник с его микробиологическим составом не является замкнутой системой.

Изучение вопроса поражения ПЖ у больных ОЛ вполне оправдано в связи с достаточно широким применением потенциально панкреатотоксических цитостатических препаратов в программной ПХТ. При этом, сведения, объясняющие влияние цитостатической терапии на функцию ПЖ у больных с ОЛ, неоднозначны и укладываются большинством авторов в рамки понятия острого лекарственного панкреатита (А.Н. Казюлин, 2008; M.J.G.T. Vehreschild, 2011). Хотя механизм и характер этих нарушений, вероятнее всего, могут быть разнообразными. 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 ПХТ и проводимой у данной категории больных комбинированной системной АБТ.

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. Существование ряда взаимосвязей между нарушением количественных, а также функциональных свойств кишечного биотопа и панкреатической недостаточностью у больных ОЛ очевидно (A. Sullivan, 2001; Е.И. Ткаченко, 2007). Так, сама микрофлора принимает участие в процессе пищеварения, в метаболизме азот- и углеродсодержащих соединений, обмене и разложении до конечных продуктов белков, липидов, жирных кислот (Т.Д. Звягинцева, 2003). В свою очередь, нарушение процессов пищеварения в результате первичной или вторичной недостаточности ПЖ является важнейшим предрасполагающим фактором развития кишечного дисбиоза (С.Д. Trivedi, 2005). В этой связи, изучение состояния кишечной микробиоты и нарушения функции ПЖ у больных ОЛ, подвергающихся активной цитостатической и АБТ, приобретает особую значимость.

Цель работы

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 индукционного курса 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 на фоне программной терапии претерпевает не только негативные, но и ряд позитивных преобразований в его состоянии.

Доказано существование определенной степени взаимосвязей между показателями функционального состояния поджелудочной железы и состава толстокишечного микробиома у обсуждаемых больных до и после программной терапии.

Практическая значимость

Установлено, что определение сывороточных панкреатических ферментов оправдано не только с целью диагностики и определения степени тяжести острой панкреатотоксичности препаратов, входящих в схемы цитостатической терапии при острых лейкозах, но и определения наличия и степени функциональной недостаточности поджелудочной железы у данной категории больных.

Доказана необходимость исследования функционального статуса поджелудочной железы на разных этапах ведения больных острыми лейкозами 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 как до, так и на фоне проведения программной терапии.

Разработан алгоритм ведения больных острыми лейкозами, обеспечивающий раннюю идентификацию панкреато-дисбиотических нарушений на этапах 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 терапии 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 взаимоотношениями 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 диссертации 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, сбор анамнеза, принятие решения о включении пациента в исследование, непосредственное ведение 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

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), XVII международной конференции «Oncology – XXI Century» (Eiche-Alicante, Spain, 2013), научно-практической конференции молодых ученых в рамках XIX Международной выставки «Медицина и здоровье» (Пермь, 2014), III международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2014) и XIX Международной научной конференции (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).

Публикации

Всего по теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 – в рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации изданиях.

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 списка литературы, содержащего 224 источника, из которых 141 – отечественных и 83 – зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 24 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа проводилась в течение 2013 – 2015 гг. в клинике госпитальной терапии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера на базе отделения гематологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница». 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). На проведение работы было получено одобрение локального этического комитета при ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России.

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 лейкозом (ОЛЛ) (12 человек).

Критериями включения больных в исследование служили: впервые выявленный, подтвержденный морфологически с иммунофенотипированием ОМЛ или ОЛЛ; возраст от 18 до 60 лет; письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая соматическая патология: печеночная недостаточность, сердечная недостаточность различного происхождения, декомпенсированный сахарный диабет (СД) и др.; различные инфекционные (пневмония,

сепсис) и неинфекционные (угрожающие жизни кровотечения, дыхательная недостаточность и др.) осложнения; воспалительные заболевания кишечника; оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе; тяжелые психические нарушения; физическая несостоятельность, кахексия; другие сопутствующие онкологические заболевания; прием до начала обследования препаратов, способных исказить представление о функциональном состоянии поджелудочной железы (ПЖ) и составе кишечной микробиоты.

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



Рисунок 1. Дизайн исследования

Для постановки диагноза ОЛ у больных были учтены клинические синдромы и показатели гемограммы. Всем пациентам была проведена стерральная пункция с последующей оценкой миелограммы и цитохимическим исследованием бластов.

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 в 1 – 35 дни курса (или дексаметазон 10 мг/м² 8 – 35 дни курса); даунорубицин 45 мг/м²+винкристин 2 мг в 8, 15, 22 дни курса; L- аспарагиназа 10000 ед/м² в 29, 36 дни курса).

В связи с тем, что в больные ОЛ были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе сопутствующего хронического панкреатита (ХП), было принято решение включить в исследование группу контроля, включающую 20 больных с ХП без ОЛ. Пациенты группы контроля были сопоставимы с группой ОЛ+ХП по полу, возрасту, стажу патологии ПЖ и факторам риска (табл. 1).

Таблица 1 – Характеристика групп ОЛ с сопутствующим ХП и группы контроля

Показатель	Больные ОЛ+ХП (n=22)	Больные ХП (n=20)
Возраст, лет	46,48±5,14	50,3±7,6
Мужчины, n (%)	10 (45,5)	7 (35,0)
Женщины, n (%)	12 (54,5)	13 (65,0)
Стаж ХП, годы	6,1±2,81	8,1±2,24
Курение, n (%)*	6 (29,2)	14 (68,2)
Наследственность по ХП, n (%)	12 (54,0)	12 (59,0)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	2 (12,5)	2 (13,6)
Патология билиарной системы, n (%)	12 (54,2)	12 (59,0)
Потребность в терапии ХП, n (%)*	1 (8,3)	20 (100,0)

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

Абдоминальный болевой синдром у больных с ХП на момент обследования присутствовал в 86,4% (18 из 20) случаев. Боль, как правило, появлялась во второй половине дня, в 63,6% случаев эффективно купировалась спазмолитиками. Преимущественной локализацией боли были эпигастральная область (50,0%) и левое подреберье (40,0%).

Все больные ОЛ обследовались в фазу развернутых клинико-гематологических проявлений заболевания до и после полихимиотерапии (ПХТ). Проводилась оценка клинических симптомов (болевой абдоминальный синдром, диарея по панкреатогенному типу, желудочно-кишечная диспепсия), биохимических показателей (гиперферментемия), копрограммы (стеато- креато- амилорея), уровня фекальной эластазы-1 (менее 200 мкг/г) и УЗИ/КТ признаков обострения ХП (неровность контура ПЖ, отек, инфильтрация, изменение вирсунгового протока).

С целью выделения критериев поражения ПЖ детализировались жалобы пациентов с оценкой ведущих клинических синдромов, тщательно собирался анамнез симптомов, наличия хирургических вмешательств на органах брюшной полости, проводимой медикаментозной терапии. Интенсивность болевого синдрома оценивалась при опросе по бальной шкале интенсивности: 1 балл – минимальная, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная. Всем больным проводилось физическое обследование с оценкой болезненности в зонах Шоффара и Губергрица-Скульского, точках Дежардена и Мэйо-Робсона-1-2.

Для анализа экзокринной функции ПЖ и феномена уклонения ферментов определяли концентрацию сывороточных амилазы и липазы кинетическим методом на автоматическом анализаторе «Cobas Integra 400 Plus» (реактивы фирмы «Roche», Швейцария). Фазу обострения ХП (или впервые возникшего проявления острой панкреатотоксичности) констатировали при двухкратном и более значениях представленных показателей. С целью идентификации внешнесекреторной недостаточности ПЖ проводили твердофазный иммуноанализ фекальной эластазы-1 на полуавтоматическом анализаторе «StatFax» с использованием тест-системы «Bioserv Diagnostics», Германия. Для изучения полостного пищеварения оценивали результаты копрологического исследования на наличие и количество нейтрального жира, переваренных мышечных волокон и зерен крахмала.

Для оценки характера и степени нарушения эндокринной функции ПЖ изучали уровень натощаковой гликемии, а также величину С-пептида с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе «ELECSYS 2010», фирма «Roche». Дополнительно рассчитывали функциональную активности β- клеток ПЖ по специальному индексу активности (ИА). $ИА = 20 \times \text{С-пептид (нмоль/мл)} / \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} - 3,5$ (Levy J.C., 1998).

Для оценки структурного состояния ПЖ (P. Layer, U. Melle, 2005) проводили УЗИ/КТ органов брюшной полости с использованием двухмерного аппарата «Shimadzu» с механическим датчиком и частотой ультразвуковых колебаний 3,5 МГц. Определяли топографию, размеры, структуру паренхимы и состояние протоковой системы ПЖ.

Всем больным ОЛ при наличии диарейного синдрома с целью определения токсинов А и В *C. difficile* в кале проводили качественный иммунохроматографический экспресс-тест «C. difficile TOXINS A/B One Step Assay R-6033», фирма «Novamed Ltd», Израиль. Чувствительность теста составляет 86,7%, специфичность – 91,7%. У всех больных ОЛ и ХП на обоих этапах 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).

Для обнаружения представителей облигатной и факультативной микрофлоры использовали специальные коммерческие питательные среды: Блаурокка, МРС, Калины, желточно-солевой агар, Сабуро с антибиотиками, агары Плоскирева, Эндо и Левина, селенитовый бульон. Перечисленные посевы дополняли использованием кровяного агара в качестве универсальной среды анаэробной и факультативно-аэробной микрофлоры. Культуры, подозрительные на принадлежность к условно-патогенной микрофлоре (УПМ), пересеивали для идентификации на длинные пестрые ряды, либо идентифицировали с помощью тест-систем типа «Enterotest 16», производитель «PLIVA–Lachema», Чехия. Учет результатов проводили спустя 18 – 24 часа визуально с использованием книги кодов или автоматически на анализаторе «IEMS–reader».

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. 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 χ^2 (хи- квадрат)). Наличие зависимости между признаками подтверждалось при $p < 0,05$. 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; $0,71 < K_i < 1,00$ – выраженная зависимость. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период наблюдения обследовано 60 больных ОЛ, из них 48 пациентов с ОМЛ (80,0%) (средний возраст $45,5 \pm 9,5$ лет) и 12 – с ОЛЛ (20,0%) (средний возраст $43,5 \pm 9,6$ лет).

Из 60 пациентов с ОЛ дополнительно была выделена подгруппа из 22 человек с диагнозом «хронический панкреатит» по данным анамнеза. Из них у 10 больных (45,8%) клиническая форма заболевания выражалась в виде редкого болевого рецидивирующего варианта (обострения не более 2 раз в год) с интенсивностью в 1 балл (минимальная степень), 12 пациентов (54,2%) имели безболевою форму заболевания в виде проявлений желудочно-кишечной диспепсии (тошнота, послабление стула).

Диарейный синдром при поступлении наблюдался у 4 больных ОЛ из 60 (6,7%), каждый из которых имел ХП в качестве сопутствующей патологии. 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 расценивался как панкреатогенный (кашицеобразные, объемные, однородные, без патологических примесей).

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

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

Уровень гликемии натощак (плазма венозной крови) у всех больных с ОЛ был в пределах нормы, включая лиц с СД. 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 СД – $1,71 \pm 0,52$ нмоль/л. Среднее значение ИА до начала ПХТ составило: у больных без СД – 17,4, при наличии СД – 34,2.

Изменения структуры ПЖ (по данным УЗИ/КТ) были выявлены у 42 больных с ОЛ из 60 (в 70,0% случаев). Диффузные изменения в паренхиме ПЖ наблюдались у всех больных ОЛ с сопутствующим ХП и у 18 больных с ОЛ (в 47,4% случаев) без сопутствующего диагноза ХП на момент включения в исследование. В то же время, такие признаки, как неровность контуров (65,0%), расширение панкреатического протока (5,0%), очаговый фиброз (5,0%) были обнаружены преимущественно у больных ХП (группы контроля) и только у 4 пациентов из 22 с ОЛ с сопутствующим ХП.

Абдоминальный болевой синдром у больных ОЛ в момент постановки диагноза (до начала ПХТ) отмечался у 5,0% больных (3 из 60), при этом боль носила отличный от панкреатогенного характер (эпигастралгии, гастралгии). В результате проведения ПХТ абдоминальный болевой синдром наблюдался у 38,3% больных (23 из 60). Из них в 15,0% случаев (9 из 60) боли носили легкий характер (1 балл по шкале интенсивности), в 16,6% случаев (10 из 60) – умеренный (2 балла), у 6,6% (4 из 60) имел место выраженный болевой синдром (3 балла). Диарейный синдром наблюдался со следующей частотой: до ПХТ в 6,7% случаев (4 из 60), после ПХТ в 26,7% случаев (16 из 60). Так, до ПХТ диарея во всех 4 представленных случаях наблюдалась у лиц с 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) диарея развилась у больных группы ОЛ+ХП и только у 6 больных с ОЛ без ХП.

Известно, что любой патологический процесс в ПЖ 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.

Так, повышение активности панкреатических ферментов – амилазы и/или липазы более чем в 2 раза у больных ОЛ до программной терапии не зафиксировано. После проведенной ПХТ значимая гиперферментемия в отношении амилазы и липазы имела место лишь в 2 случаях из 60 (3,3%). 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 ОМЛ с кратным повышением обоих сывороточных ферментов после ПХТ.

Полученные результаты в целом не противоречат большинству литературных данных об общей частоте острого ЛП до 5%, хотя и не подтверждают результаты некоторых современных исследований по проблеме панкреатотоксичности на фоне цитостатической терапии. Возможно, принципиальное значение имеет совокупность и дозы цитостатических препаратов, составляющих определенную схему программной ПХТ. Что касается патогенеза цитостатической панкреатотоксичности, нельзя исключить ее как в качестве проявления идиосинкразии, так и в рамках обострения ХП. Ни данные анамнеза, ни уровень исследуемых панкреатических ферментов не могут служить однозначным доказательством того или иного механизма развития острой панкреатотоксичности.

Цитостатическая панкреатотоксичность, как правило, проявляется болевым абдоминальным синдромом, гиперферментемией и инструментальными признаками острого панкреатита. Однако, для наших пациентов с ОЛ характерна иная комбинация: боль, диарея и лабораторные признаки экзокринной недостаточности ПЖ: снижение уровня сывороточных панкреатических ферментов и фекальной эластазы-1 (рис.2, 3).

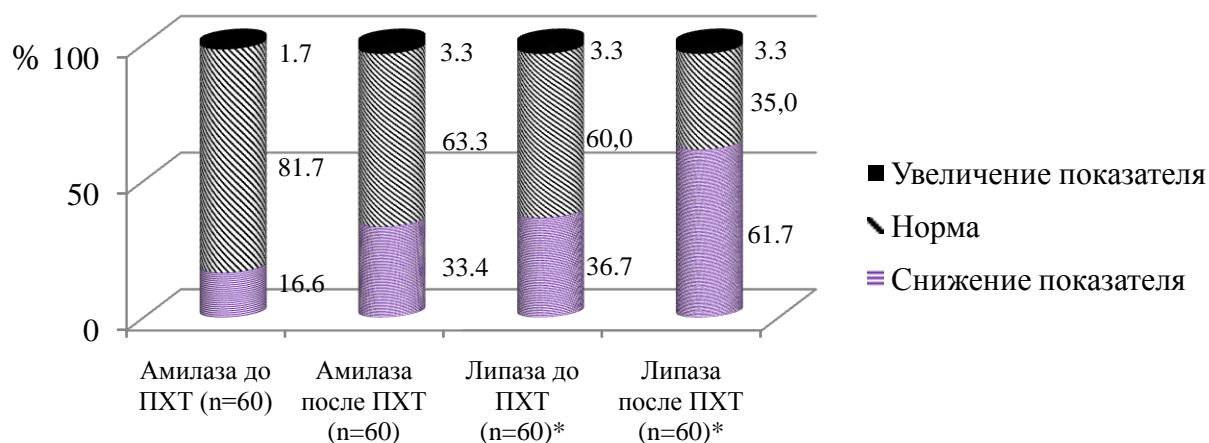


Рисунок 2. Распределение уровней сывороточных панкреатических ферментов на разных этапах ведения больных ОЛ, %

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

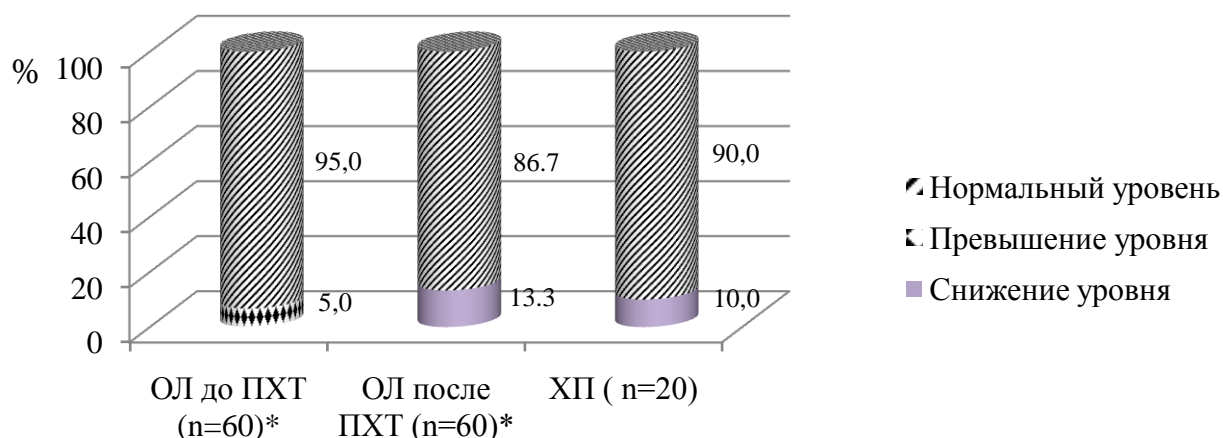


Рисунок 3. Распределение уровня эластазы-1 у больных в группах ОЛ до и после ПХТ, %

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

Более того, в группе больных ОМЛ наблюдалось статистически значимое увеличение частоты случаев снижения исследуемых показателей на фоне проведения программной терапии. Так, 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 была выявлена аналогичная тенденция, однако статистически значимых результатов получено не было. Вероятно, это связано с малой выборкой или меньшим повреждающим действием используемых цитостатиков в схеме лечения ОЛЛ.

Результаты анализа уровня С-пептида у больных ОЛ на обоих этапах исследования продемонстрировали лишь тенденцию к повышению уровня этого показателя, причем с несколько большей частотой после ПХТ. Важно отметить, что тенденция к гиперинсулинемии была характерна для больных ОЛ любого возраста, вне зависимости от коморбидности в отношении ХП и СД 2 типа, хотя у больных с сопутствующим СД 2 типа частота превышения уровня данного показателя относительно выше, что является вполне предсказуемым. Так, у больных ОЛ с сопутствующим СД 2 типа повышенный уровень С-пептида был отмечен как до, так и после ПХТ в 70,0% случаев (6 из 8). У больных ОЛ без сопутствующего СД 2 типа сывороточный показатель С-пептида до и после программной терапии был превышен соответственно в 46,2% (24 из 52) и в 55,8% (29 из 52) случаев. Снижение показателя С-пептида ниже нормативного уровня за все исследование зафиксировано только в 2,1% (1 из 48) случаев (у больного ОМЛ после ПХТ). Анализ результатов расчета ИА продемонстрировал формирование тенденции к его росту на фоне ПХТ. В группе ОЛ с СД 2 типа до и после ПХТ он составил в среднем 34,2 и 36,2. Эти данные могут свидетельствовать о формировании лекарственно индуцированной дисфункции β - клеток ПЖ. Причина данного явления может заключаться в токсическом или иммуноопосредованном влиянии ПХТ на β - клетки ПЖ.

Следовательно, оценка уровня С-пептида и определение ИА, наравне с другими специфическими показателями, вполне приемлемы для контроля за компенсацией инкреторной функции ПЖ у больных ОЛ. Этот факт важен по причине применения цитостатиков с потенциально панкреатотоксическими свойствами, а также в связи с продолжительным введением глюкокортикоидов в рамках программной терапии ОЛЛ.

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 ПЖ. Так, у больных ОЛ после ПХТ выявлено наличие в относительно большом количестве нейтрального жира ($p = 0,02$), крахмала ($p = 0,04$) и переваренных мышечных волокон ($p = 0,02$).

По результатам фекального эластазного теста, ферментативная недостаточность была зафиксирована лишь у части больных ОЛ (13,3%) только после проведенной ПХТ ($p < 0,002$).

С учетом полученных результатов исследования и существующих данных литературы об отсутствии прямой взаимосвязи между степенью креато-стеатореи и уровнем эластазы-1, вполне оправдано сочетание в клинической практике эластазного и копрологического тестов, отражающих разные стороны процесса пищеварения.

Итак, полученные данные о состоянии ПЖ у больных ОЛ свидетельствуют о панкреатотоксическом влиянии применяемых схем терапии, что проявляется в клинике дебютом абдоминального болевого синдрома, диареей и признаками внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных ОЛ, в том числе без сопутствующего ХП. При этом, тяжесть и выраженность этих проявлений сопоставима с картиной обострения ХП у лиц без ОЛ, но с более выраженной по некоторым показателям секреторной недостаточностью у лиц с ОЛ. Вторым вариантом панкреатотоксичности можно рассматривать обострение ХП у больных с ОЛ с преимущественно депрессией секреторной активности ПЖ.

С целью изучения особенностей микробиоты толстой кишки у больных в группах ОЛ и ХП использовался классический бактериологический метод. Кроме того, в случае присутствия в клинической картине больных ОЛ диареи, в обязательном порядке проводился экспресс-тест на токсин *Clostridium difficile*. Важность выявления клостридиальной этиологии диарейного синдрома обусловлена большим риском летального исхода заболевания, а также необходимостью по этой причине своевременного назначения специфической антибактериальной терапии (АБТ) (Г.А. Клясова, 2012). В полученных нами результатах до ПХТ ни в одном из четырех случаев диарейного синдрома токсин не был выделен. После программного лечения тест оказался положительным в 27,8% случаев (4 из 16). Необходимо отметить, что полученные результаты не противоречат официальной статистике (Я.С. Циммерман, 2009).

Результаты нашего исследования показали, что уже до начала программной терапии у больных групп ОЛ и ХП наблюдались различной степени дисбиотические нарушения. У больных ОЛ, независимо от сопутствующего ХП, отмечалось снижение, преимущественно на 1 порядок, количества лакто-бифидобактерий и типичной кишечной палочки. При этом, степень депрессии этих представителей была более выраженной у лиц групп ОЛ+ХП и ХП. Программная терапия значимо увеличила частоту и степень (до 2 – 3) уменьшения количества облигатных представителей микробиома у больных ОЛ ($p = 0,02$), в том числе по сравнению с больными группы ХП (рис. 4).

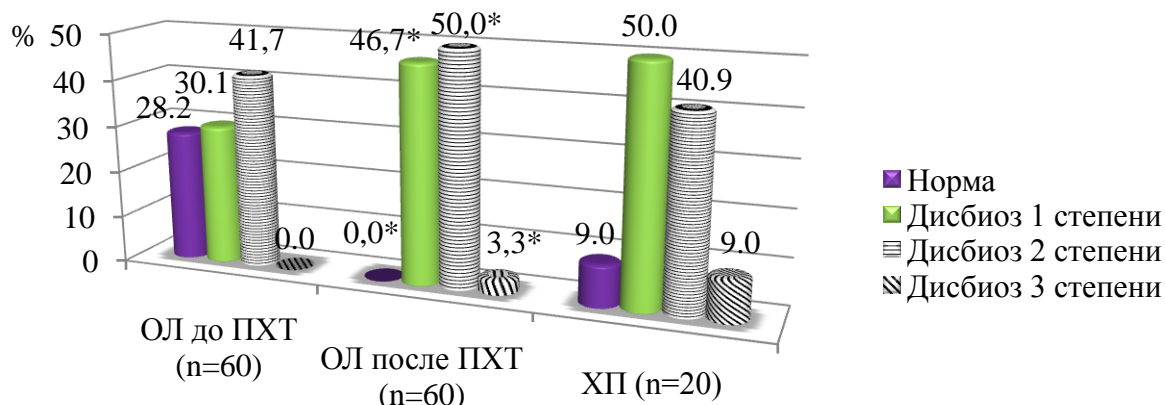


Рисунок 4. Степень выраженности кишечного дисбиоза у больных ОЛ и ХП до и после программной терапии, %

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

Отдельно констатировано, что у больных ОМЛ, в сравнении с группой ОЛЛ, характерна более высокая частота встречаемости снижения уровня бифидобактерий (до ПХТ – 60,4%, после – 81,3%) ($p=0,03$) и типичной кишечной палочки (до ПХТ – 39,6%, после – 64,6%) ($p=0,02$). У больных ОЛЛ, несмотря на аналогичную тенденцию, статистически достоверного изменения уровня основных представителей индигенной микрофлоры на фоне ПХТ не установлено, что можно объяснить значительно более выраженным и длительным периодом агранулоцитоза у больных ОМЛ и проведением интенсивной системной АБТ.

В результате дальнейшего анализа установлено статистически значимое угнетение роста атипичных *E. coli* в группах ОЛ ($p=0,1$) и ОМЛ ($p=0,03$). Так, атипичные эшерихии у больных ОЛ до ПХТ выделены в 36,7% (22 из 60), после – в 23,3% (14 из 60) случаев, что, вероятно, связано с общей тенденцией к угнетению микрофлоры в результате прямого энтероцитотоксического действия ХТ, а также проведением массивной системной АБТ. Выявление гемолитических форм в соответствии с нормативными документами является одним из существенных показателей кишечного дисбиоза (М.Д. Ардатская, 2007).

Среди выделенных энтерококков преобладали *E. faecalis* и *E. faecium*. Изменение количественного состава энтерококков до ПХТ зафиксировано в 40,0% случаев (24 из 60), после – в 38,4% случаев (23 из 60). Выявленные изменения у больных ОЛ были в основном связаны с уменьшением популяции энтерококков. Установленные различия в группах не являются статистически достоверными, что объясняется высокой устойчивостью энтерококков к АБТ. Вместе с тем, отмечается тенденция к увеличению их количества у больных ОМЛ на фоне программной терапии (8,3% : 16,7%), что также свидетельствует о снижении колонизационной резистентности (В.В. Птушкин, 2007).

Снижение уровня концентрации представителей индигенной микрофлоры, как правило, сопровождается расширением спектра и увеличением количества УПМ. Выделенный в результате микробиологического исследования родовой состав микроорганизмов у больных ОЛ достаточно разнообразен. Как до, так и после ПХТ преобладали *Klebsiella spp.* (11,7% : 16,7%), *Clostridium spp.* (30,0% : 11,7%, $p < 0,05$) и *Candida spp.* (30,0% : 41,7%). *Klebsiella spp.* является наиболее распространенным представителем УПМ, встречающимся при дисбиотических состояниях. Обращает на себя внимание относительно высокий процент обнаружения грибов рода *Candida*, способных, наряду с клостридиями, энтеропатогенными *E. coli* и стафилококками вызывать энтероколиты. В целом, несмотря на ожидаемый рост УПМ у больных ОЛ на фоне программной терапии, наблюдалась относительная стабильность ее концентрации, что также можно объяснить «сдерживающим» действием антибиотиков широкого спектра действия.

В своей работе мы также решили изучить наличие взаимосвязей между функциональной активностью ПЖ, составом кишечной микробиоты и клинической картиной желудочно-кишечной диспепсии у больных ОЛ. 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: $r = -0,4$; $p = 0,03$ и $K_i = 0,418$; $p = 0,02$, для фекальной эластазы-1: $r = -0,6$; $p = 0,04$ и $K_i = 0,505$; $p = 0,001$; 2 – для липазы: $r = -0,3$; $p = 0,04$ и $K_i = 0,544$; $p = 0,002$, для фекальной эластазы-1: $r = -0,4$; $p = 0,03$ и $K_i = 0,488$; $p = 0,002$). Более того, аналогичная картина формировалась в отношении степени кишечного дисбиоза (для липазы: $r = -0,3$; $p = 0,04$ и $K_i = 0,595$; $p = 0,001$, для фекальной эластазы-1: $r = -0,5$; $p = 0,03$ и $K_i = 0,532$; $p = 0,03$). 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, претерпев изменения в приоритете влияния на проявление клинических симптомов. Так, степень дисбиоза оказалась более значимой в развитии дисфункции ПЖ ($K_i = 0,60$; $p = 0,001$) и диарейного синдрома ($K_i = 0,62$; $p = 0,001$). Установлена прямая взаимосвязь между степенью дисбиоза и значением величины С-пептида ($r = 0,3$; $p = 0,04$), а также ИА ПЖ ($r = 0,27$; $p = 0,044$).

Таким образом, на основании полученных нами данных при выделении особенностей в функциональном состоянии ПЖ, составе кишечной микробиоты у больных ОЛ, мы разработали алгоритм ведения таких пациентов (рис. 5). Алгоритм 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 5. Алгоритм ведения больных ОЛ

ВЫВОДЫ

1. До начала полихимиотерапии у больных острыми гемобластозами 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 наблюдался абдоминальный болевой синдром, а в 26,7% случаев – панкреатогенная диарея, по характеру сопоставимые с картиной обострения хронического панкреатита.
3. Индукционный курс у больных острыми лейкозами приводит к нарушению внешнесекреторной функции поджелудочной железы, что подтверждается снижением уровня сывороточных ферментов: амилазы – в 33,4%, липазы – в 61,7%, фекальной эластазы-1 – в 13,3% случаев. У 20,0% больных выявлены грубые нарушения пищеварения по данным копрограммы. Нарушения эндокринной функции поджелудочной железы расценивались как тенденция к повышению ее функциональной активности, особенно у лиц с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.
4. У больных острыми лейкозами уже до начала программной терапии наблюдаются 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 представителей облигатной микрофлоры.

5. На фоне программной терапии наблюдается прогрессирующее снижение количества облигатной микрофлоры на 2 – 3 порядка с параллельным увеличением видов условно-патогенных представителей, в большинстве случаев без тенденции к колониальному доминированию. Токсин *Clostridium difficile* и клиническая картина клостридиального колита установлены у 27,8% (4 из 16) больных острыми лейкозами с диареей.
6. Комплексная антимикробная терапия острых лейкозов обеспечивает частичную коррекцию в составе кишечной микрофлоры, характеризующуюся 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 меняется ведущий фактор, влияющий на выраженность клинических проявлений патологии системы пищеварения. Так, степень кишечного дисбиоза потенцирует интенсивность и характер проявления панкреатической дисфункции.

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 острыми лейкозами с сопутствующим 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: некротизирующего энтероколита, клостридиального колита и/или секреторной недостаточности 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 у больных ОЛ необходимо начать коррекцию выявленных нарушений ещё до формирования состояния глубокой цитопении на фоне программной терапии и до начала проведения у них антибактериальной терапии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Голубева О.В. Функциональные нарушения поджелудочной железы на фоне проведения полихимиотерапии у больных острыми гемобластозами / О.В. Голубева, О.В. Хлынова // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10. – С. 1089-1093.
2. Голубева О.В. Видовой состав кишечной микробиоты и функциональное состояние поджелудочной железы у больных острыми гемобластозами / О.В. Голубева, О.В. Хлынова, Ю.Н. Маслов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/123-17314> (дата обращения: 10.02.2015).
3. Голубева О.В. Кишечный микробиом и функциональная активность поджелудочной железы у больных острыми лейкозами: их диагностическая и прогностическая значимость / О.В. Голубева, О.В. Хлынова // *Пермский медицинский журнал*. – 2015. – № 2. – С. 119-126.
4. Golubeva O.V. Peculiarities of the intestinal microflora in persons with acute leukemias / O.V. Golubeva, O.V. Khlynova, A.V. Tuev, L.M. Vasiletz. // *European Applied Sciences*. – 2013. – № 8. – P. 43-45.
5. Golubeva O.V. Pancreas functional status and intestinal microbiotes in patients with acute hemoblastoses during the course of polychemotherapy / O.V. Golubeva, O.V. Khlynova / *Materials of scientific conference in foreign languages with the international participation for the scientific-teaching staff of the Academy, Perm, 2013*. – P. 32.
6. Голубева О.В. Функциональное состояние поджелудочной железы у больных острыми гемобластозами / О.В. Голубева, О.В. Хлынова // *Дневник Казанской медицинской школы*. – 2013. – № 1. – С. 90.
7. Golubeva O.V. Acute hemoblastoses and chronic pancreatitis: if their combination is possible? / O.V. Golubeva, O.V. Khlynova, A.V. Tuev / *Materials of XVII International Conference "Oncology – XXI Century"*, Eiche-Alicante Spain. – 2013. – P. 89-91.

8. Голубева О.В. Обоснование необходимости коррекции нарушений микробиоты кишечника у больных острыми гемобластозами / О.В. Голубева, О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.М. Василец / Материалы III Международного Форума кардиологов и терапевтов // Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2014.– № 13 (март). – С. 127.
9. Golubeva O.V. Intestinal Microbiota Disorders in Patients with Acute Leukoses / O.V Golubeva, O.V. Khlynova, Yu.N. Maslov., L.M. Vasilets, G.G. Katretskaya, O.V. Odintsova // Materials of XVIII International Conference “Oncology – XXI Century”, Belgium, Brussels. – 2014. – P. 56-58.
10. Голубева О.В. К вопросу о целесообразности коррекции нарушений микробиоты кишечника у больных острыми гемобластозами / О.В. Голубева, О.В. Хлынова, Ю.Н. Маслов / Материалы научно-практической конференции молодых ученых в рамках XIX Международной выставки «Медицина и здоровье», Пермь, 2014. – С. 58-62.
11. Голубева О.В. Кишечная микробиота и её особенности у больных с острыми лейкозами / О.В. Голубева, О.В. Хлынова, Л.М. Василец, Ю.Н. Маслов // Электронный журнал «Здоровье семьи – XXI век». Приложение. Материалы XIX Международной научной конференции Сочи (Россия) 27 апреля – 4 мая 2015 г. URL: <http://ft-21.perm.ru/>. – С. 93-97.

СПИСОК НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия

ИА – индекс активности β - клеток поджелудочной железы

КТ – компьютерная томография

ОЛ – острый лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ПХТ – полихимиотерапия

ПЖ – поджелудочная железа

СД – сахарный диабет

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПМ – условно-патогенная микрофлора

ХТ – химиотерапия

ХП – хронический панкреатит

Подписано в печать __.__.2015. Формат 60 × 90/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № ____/2015.

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии издательства Пермского
национального исследовательского политехнического университета. Адрес:
614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.
Тел. (342) 219-80-33