



# Нутриционный статус у больных распространенным раком поджелудочной железы

М.А. Кирюкова<sup>✉1</sup>, Д.С. Бордин<sup>1-3</sup>, Л.Г. Жукова<sup>1</sup>, Е.А. Дубцова<sup>1</sup>, И.Е. Хатков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) встречается у большинства больных распространенным раком поджелудочной железы (РПЖ) и чаще – при локализации в головке поджелудочной железы (ГПЖ). Однако диагностике ВНПЖ и оценке нутриционного статуса (НС) уделяется недостаточное внимание, что негативно отражается на результатах лечения.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование, включившее 158 больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ. Для сравнения частоты встречаемости клинических и лабораторных параметров НС со значениями ниже нижней границы нормы в зависимости от локализации опухоли в ПЖ использован расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ) с оценкой значения  $p$  по критерию  $\chi^2$  Пирсона.

**Результаты.** Определение уровня фекальной эластазы для диагностики ВНПЖ проводилось только 19 (12%) пациентам. В данной группе частота ВНПЖ составила 73,6%. Заместительная ферментная терапия в минимальной достаточной дозе назначалась 17,1% пациентов общей группы. Уровень гемоглобина, эритроцитов и альбумина ниже нижней границы нормы встречался у больных с образованием в головке ПЖ соответственно в 2,742 (95% ДИ 1,27–5,92), 3,788 (95% ДИ 1,554–9,232) и 9,767 (95% ДИ 1,255–76,027) раза чаще по сравнению с больными, у которых рак локализовался в теле–хвосте ПЖ. У пациентов с образованием в головке ПЖ по сравнению с пациентами с образованием в теле–хвосте ПЖ оказались ниже уровни гемоглобина (медианы 125 г/л vs 132 г/л соответственно), эритроцитов (4,19 млн/мкл vs 4,51 млн/мкл), общего белка (69,6 г/л vs 71,5 г/л) и альбумина (40,1 г/л vs 42 г/л), а также значения нутриционных индексов: прогностического нутриционного индекса, индекса нутриционного риска, индекса соотношения гемоглобина, альбумина, лимфоцитов и тромбоцитов и прогностического иммунного нутриционного индекса.

**Заключение.** Диагностика и лечение ВНПЖ у больных РПЖ остаются вне поля зрения врачей. Значения параметров НС у больных РПЖ с опухолью в головке ниже, чем у больных с образованием в теле–хвосте ПЖ, что отражает вклад ВНПЖ.

**Ключевые слова:** распространенный рак поджелудочной железы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, нутриционный статус

**Для цитирования:** Кирюкова М.А., Бордин Д.С., Жукова Л.Г., Дубцова Е.А., Хатков И.Е. Нутриционный статус у больных распространенным раком поджелудочной железы. Терапевтический архив. 2024;96(2):127–133. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202600

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Nutritional status in advanced pancreatic cancer

Mariia A. Kiriukova<sup>✉1</sup>, Dmitry S. Bordin<sup>1-3</sup>, Liudmila G. Zhukova<sup>1</sup>, Elena A. Dubtsova<sup>1</sup>, Igor E. Khatkov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia

## Abstract

**Background.** Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) occurs in most patients with advanced pancreatic cancer (PC) and even more often when a tumor is localized in the head of the pancreas. However, insufficient attention is paid to the diagnosis of EPI and assessment of nutritional status, which negatively affects the results of treatment.

**Materials and methods.** One hundred fifty eight patients with primary diagnosed locally advanced and metastatic PC were included in the retrospective study. We used the calculation of the odds ratio with 95% CI with an assessment of the  $p$  value using the Pearson  $\chi^2$  test to compare the incidence of clinical and laboratory parameters of nutritional status with values below the lower limit of normal (LLN) depending on the location of the tumor in the pancreas.

**Results.** Fecal elastase test was performed in only 19 (12%) patients. In this group, the incidence of EPI was 73.6%. Pancreatic enzyme replacement therapy in the minimal sufficient dose was prescribed in 17.1% of the general cohort. The level of hemoglobin, erythrocytes and albumin below the LLN was found in patients with the tumor in the pancreatic head, respectively, 2.742 (95% CI 1.27–5.92), 3.788 (95% CI 1.554–9.232) and 9.767 (95% CI 1.255–76.027) times more often than in patients with cancer in the body-tail of the pancreas. In patients with the tumor in the pancreatic head, the lower levels of hemoglobin (median 125 g/l vs 132 g/l, respectively), erythrocytes (4.19 mil/ $\mu$ l vs 4.51 mil/ $\mu$ l), total protein (69.6 g/l vs 71.5 g/l), and albumin (40.1 g/l vs 42 g/l), as well as the values of nutritional indices: prognostic nutritional index, nutritional risk index, hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet ratio index, and prognostic immune nutritional index were observed.

**Conclusion.** Diagnosis and treatment of EPI remains inadequately attended. The values of nutritional status parameters in patients with PC in the head are lower than in patients with a tumor in the body-tail of the pancreas, which reflects the contribution of EPI.

**Keywords:** advanced pancreatic cancer, exocrine pancreatic insufficiency, nutritional status

**For citation:** Kiriukova MA, Bordin DS, Zhukova LG, Dubtsova EA, Khatkov IE. Nutritional status in advanced pancreatic cancer. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):127–133. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202600

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кирюкова Мария Анатольевна – мл. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: m.kirukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-6946-3826

✉ Mariia A. Kiriukova. E-mail: m.kirukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-6946-3826

## Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия поджелудочной железы (ПЖ) и имеющая на сегодня один из самых неблагоприятных прогнозов среди других злокачественных новообразований (ЗНО). Низкая продолжительность жизни во многом обусловлена поздней диагностикой. Так, 5-летняя выживаемость больных с локализованным процессом составляет 44,3%, с регионарными метастазами – 16,2%, а с отдаленными – всего 3,2% [1].

Помимо противоопухолевых препаратов на результаты лечения РПЖ влияют и факторы, меняющие питание пациента и, как следствие, его нутриционный статус (НС), например изменения вкусовых предпочтений, потеря аппетита, болевой синдром, появление тошноты, рвоты и диареи, которые могут развиваться на фоне терапии или быть связаны с опухолью непосредственно [2]. Некоторые состояния, связанные с РПЖ, доказали свою связь с выживаемостью таких больных, среди них – синдром раковой анорексии-кахексии [3–6], саркопения [7, 8], внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВНПЖ) [9]. Последняя представляет собой краеугольный камень в нутриционной недостаточности таких больных, однако часто не диагностируется и не компенсируется в адекватном объеме. В отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению РПЖ не уделяется должного внимания выявлению и коррекции ВНПЖ, а также ее роли в поддержке НС, однако эта проблема крайне актуальна. Результаты исследования С. Forsmark и соавт. показали, что среди более 30 тыс. больных РПЖ исследование на уровень фекальной эластазы проводилось только 1,9%, заместительную ферментную терапию (ЗФТ) получали только 22%, а в адекватной дозе – только 5,5% из них [10]. Следовательно, экзокринная недостаточность не выявляется и не корректируется в достаточном объеме [11, 12], хотя лечение экзокринной недостаточности является доказанным фактором, способствующим увеличению срока жизни больных РПЖ [13–16].

Метаанализ 2020 г., включивший 11 исследований, показал, что ВНПЖ встречается у 72% больных распространенным РПЖ: более чем у 1/2 больных с образованием в головке и более чем у 1/3 больных с образованием в теле-хвосте ПЖ [17]. ВНПЖ у больных с опухолью в головке ПЖ встречалась более чем в 3 раза чаще, чем у больных с ЗНО в теле-хвосте. Назначение же ЗФТ увеличивало вы-

живаемость больных распространенным РПЖ почти на 1/3 (12,6±12,9 мес vs 8,7±10,7 мес;  $p=0,002$ ) [17].

НС оценивается по клиническому и лабораторным параметрам, в том числе с помощью нутриционных индексов, при расчете которых учитываются абсолютное число лимфоцитов и уровень альбумина. Лимфопения при логистической регрессии являлась связанной с 13-кратным риском развития неблагоприятных исходов (95% доверительный интервал – ДИ 1,4–11,1;  $p=0,023$ ). Помимо этого в группе с абсолютным числом лимфоцитов менее 29,7% по сравнению с контрольной отмечалась более высокая смертность: 6-месячная – 32% vs 0 ( $p=0,04$ ), 1-летняя – 87% vs 22% ( $p=0,0008$ ), 18-месячная – 96% vs 37% ( $p=0,0018$ ) [18]. Среди известных сложных шкал у больных РПЖ оценивалось влияние шкалы контроля НС (CONUT) [19, 20] и прогностического нутриционного индекса (PNI) [21, 22], однако значение других инструментов, например индекса соотношения гемоглобина, альбумина, лимфоцитов, тромбоцитов (HALP) и прогностического иммунного нутриционного индекса (PINI), у больных данной группы не изучалось.

Таким образом, при РПЖ НС определяется не только самим опухолевым процессом, но и ВНПЖ, выявлению и коррекции которой уделяется недостаточное внимание. Это определяет актуальность диагностики ВНПЖ и оценки НС у больных РПЖ.

**Цель исследования** – оценить НС больных распространенным РПЖ до начала химиотерапии.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ электронных историй болезни пациентов, больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ, проходивших лекарственное лечение в отделении химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с 2017 по 2022 г.

Больные включались в исследование согласно следующим критериям:

1. Возраст более 18 лет.
2. Диагноз РПЖ, классифицированный по системе TNM как T4, N любое, M0 или T любое, N любое, M1, установленный первично.
3. Запланированное начало химиотерапии в условиях отделения химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».
4. Отсутствие синхронных или метасинхронных ЗНО других локализаций.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ». ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Жукова Людмила Григорьевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Дубцова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-6556-7505

**Хатьков Игорь Евгеньевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-4088-8118

**Dmitry S. Bordin.** ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Liudmila G. Zhukova.** ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Elena A. Dubtsova.** ORCID: 0000-0002-6556-7505

**Igor E. Khatkov.** ORCID: 0000-0002-4088-8118

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов****Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients**

| Параметр                    | n=158 | Доля, % |
|-----------------------------|-------|---------|
| Пол                         |       |         |
| Мужчины                     | 72    | 45,6    |
| Женщины                     | 86    | 54,4    |
| Расположение образования    |       |         |
| Головка ПЖ                  | 101   | 63,9    |
| Тело и/или хвост ПЖ         | 57    | 36,1    |
| Распространение образования |       |         |
| Местно-распространенный РПЖ | 69    | 43,7    |
| Метастатический РПЖ         | 89    | 56,3    |

**Таблица 2. Распределение пациентов по объективному статусу****Table 2. Patient status distribution**

| Объективный статус по ECOG | n=158 | Доля, % |
|----------------------------|-------|---------|
| ECOG 0                     | 27    | 17,1    |
| ECOG 1                     | 128   | 81,0    |
| ECOG 2                     | 3     | 1,9     |

**Таблица 3. Количественные параметры клинико-демографической характеристики группы пациентов****Table 3. Quantitative data on the clinical-demographic characteristics of the patient group**

| Клинические параметры          | Медиана | Интерквартильный размах |
|--------------------------------|---------|-------------------------|
| Возраст, лет                   | 61,0    | 56,0–68,0               |
| Индекс коморбидности Чарльсона | 7       | 5–8                     |
| Размер опухоли, мм             | 40      | 30,3–53,0               |

Критерии не включения и исключения:

1. Отсутствие электронной истории болезни.
2. Отсутствие результатов лабораторных (клинический и биохимический анализы крови) исследований в электронной истории болезни.
3. Начало лекарственного лечения по поводу рецидива или прогрессирования РПЖ после лечения любого вида, проведенного в прошлом.
4. Проведение лучевой терапии.

На основании перечисленных критериев в финальную группу из 448 прошедших лечение больных вошли 158 пациентов. Для оценки соматического статуса пациентов использовался индекс коморбидности Чарльсона, который рассчитывался по стандартной методике [23]. Данные о манифестации ЗНО, клинической картине и жалобах больных собраны из электронных историй болезни. ВНПЖ достоверно устанавливалась при уровне фекальной эластазы менее 200 мкг/г. Назначение ЗФТ регистрировалось, если фигурировало хотя бы в одной из историй болезни пациента во время получения химиотерапии. Наличие у пациента сахарного диабета (СД) отмечалось при его присутствии в диагнозе, при упоминании его в списке сопутствующих

или перенесенных заболеваний в анамнезе жизни или при перечислении сахароснижающих препаратов в списке принимаемых ежедневно медикаментов. Всем больным перед началом каждого курса лекарственного лечения проводился комплекс лабораторных исследований, включавший в себя клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, анализ крови на онкомаркер СА19-9, общий анализ мочи. На основании числовых результатов лабораторных исследований перед началом лекарственного лечения рассчитывался ряд нутриционных индексов: PNI [21], NRI – индекс нутриционного риска [24], HALP [25], PINI [26].

Для сравнения частоты встречаемости симптомов и признаков в зависимости от локализации образования использован расчет отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ с оценкой значения  $p$  по точному критерию Фишера при минимальном предполагаемом числе менее 10 и по критерию  $\chi^2$  Пирсона при минимальном предполагаемом числе более 10 и оценкой силы связи между признаками по значению  $V$  Крамера согласно рекомендациям Rea&Parker. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (протокол заседания Локального этического комитета №5/2021 от 26.05.2021). Ввиду ретроспективного дизайна исследования и отсутствия интервенций одобрения формы информированного добровольного согласия и ее подписания пациентами не требовалось.

## Результаты

Клиническая характеристика 158 больных распространенным РПЖ, вошедших в исследование, представлена в табл. 1–3.

У 63,9% опухоль располагалась в головке ПЖ, на метастатической стадии заболевание диагностировано у 56,3% (см. табл. 1). Большинство (81%) пациентов находились в объективном статусе 1 по ECOG (см. табл. 2). СД диагностирован у 39 (24,7%) больных. У 26 и 10 больных отмечались типы 2 и 3с (панкреатогенный) соответственно, у 3 больных по данным электронных историй болезни точнее не удалось установить тип СД, а у 5 – получаемое лечение.

Ретроспективный анализ показал, что уровень фекальной эластазы определялся только у 19 (12%) больных. ВНПЖ по данным уровня фекальной эластазы выявлена у 14 (73,6%) больных из 19, кому проводилось соответствующее исследование. В группе с опухолью в теле и/или хвосте ПЖ определение фекальной эластазы проводилось только у 5 (3,2%) пациентов по сравнению с 14 (8,9%) пациентами с образованиями в головке ПЖ, а ВНПЖ по данным фекальной эластазы выявлена у 3 и 11 больных этих групп соответственно (60 и 78,6%). ЗФТ в дозах от 30 000 до 200 000 Ед липазы в сутки рекомендована почти 40% пациентов, причем в минимально достаточной дозе 95 000 Ед липазы – только 17,1% всей группы.

## Клиническая картина и НС у больных распространенным РПЖ перед началом химиотерапии в зависимости от локализации образования

С учетом предположения о большей вероятности наличия ВНПЖ у больных с образованием в головке ПЖ в отличие от таковых с образованием в теле-хвосте ПЖ проанализированы частота симптомов, назначения ЗФТ и встречаемости нутриционных лабораторных параметров со значениями ниже нижней границы нормы (НГН) в зави-

**Таблица 4. Частота встречаемости клинических симптомов и лабораторных параметров НС со значениями ниже НГН до начала химиотерапии в зависимости от локализации образования****Table 4. Frequency of clinical symptoms and laboratory parameters of nutritional status. Lower limit values of normal before chemotherapy depending on localization of malignant neoplasm**

| Симптом/<br>параметр  | Всего<br>(n=158) | %     | Локализация образования в ПЖ |      |                      |      | ОШ     | 95% ДИ       | p       | V Кра-<br>мера |
|---|------------------|-------|------------------------------|------|----------------------|------|--------|--------------|---------|----------------|
|   |                  |       | головка (n=101)              |      | тело-хвост<br>(n=57) |      |        |              |         |                |
|   |                  |       | абс.                         | %    | абс.                 | %    |        |              |         |                |
| Слабость  | 74               | 46,84 | 47                           | 46,5 | 27                   | 47,4 | 0,967  | 0,505–1,853  | 0,92    | 0,008          |
| Лихорадка   | 7                | 4,43  | 6                            | 5,9  | 1                    | 1,8  | 3,537  | 0,415–30,139 | 0,423   | 0,098          |
| Снижение<br>аппетита  | 9                | 5,70  | 6                            | 5,9  | 3                    | 5,3  | 1,137  | 0,273–4,73   | 1       | 0,014          |
| Тошнота   | 14               | 8,86  | 9                            | 8,9  | 5                    | 8,8  | 1,017  | 0,324–3,197  | 1       | 0,002          |
| Рвота   | 6                | 3,80  | 5                            | 5    | 1                    | 1,8  | 2,917  | 0,332–25,601 | 0,42    | 0,08           |
| Отрыжка   | 3                | 1,90  | 2                            | 2    | 1                    | 1,8  | 1,131  | 0,1–12,757   | 1       | 0,008          |
| Боли в животе<br>различной<br>локализации                         | 113              | 71,52 | 70                           | 69,3 | 43                   | 75,4 | 0,735  | 0,352–1,536  | 0,673   | 0,065          |
| Механическая<br>желтуха   | 68               | 43,04 | 62                           | 61,4 | 6                    | 10,5 | 13,513 | 5,3–34,453   | <0,001* | 0,493          |
| Кожный зуд  | 4                | 2,53  | 4                            | 4    | 0                    | 0    | –      | –            | <0,001* | 0,27           |
| Запоры  | 9                | 5,70  | 1                            | 1    | 8                    | 14   | 0,061  | 0,007–0,504  | 0,001*  | 0,27           |
| Диарея  | 10               | 6,33  | 8                            | 7,9  | 2                    | 3,5  | 2,366  | 0,485–11,542 | 0,332   | 0,087          |
| Похудание   | 54               | 34,18 | 34                           | 33,7 | 20                   | 35,1 | 0,939  | 0,474–1,858  | 0,856   | 0,014          |
| Блок пассажа<br>по ДПК  | 2                | 1,27  | 2                            | 2    | 0                    | 0    | –      | –            | 0,536   | 0,085          |
| СД  | 39               | 24,7  | 25                           | 24,8 | 14                   | 24,6 | 0,99   | 0,466–2,103  | 0,979   | 0,002          |
| ЗФТ   | 63               | 39,9  | 46                           | 45,5 | 17                   | 29,8 | 1,968  | 0,987–3,921  | 0,053** | 0,154          |
| <i>Клинические и лабораторные параметры со значением ниже НГН</i> |                  |       |                              |      |                      |      |        |              |         |                |
| ИМТ   | 13               | 8,23  | 11                           | 10,9 | 2                    | 3,5  | 3,361  | 0,718–15,734 | 0,137   | 0,129          |
| Эритроциты  | 42               | 32,28 | 35                           | 34,7 | 7                    | 12,3 | 3,788  | 1,554–9,232  | 0,002*  | 0,243          |
| Гемоглобин  | 51               | 26,58 | 40                           | 39,6 | 11                   | 19,3 | 2,742  | 1,27–5,92    | 0,013*  | 0,209          |
| Тромбоциты  | 30               | 18,99 | 12                           | 11,9 | 18                   | 31,6 | 0,292  | 0,128–0,664  | 0,002*  | 0,241          |
| Лейкоциты   | 8                | 5,06  | 6                            | 5,9  | 2                    | 3,5  | 1,737  | 0,339–8,904  | 0,712   | 0,053          |
| Нейтрофилы  | 7                | 4,43  | 5                            | 5    | 2                    | 3,5  | 1,432  | 0,269–7,631  | 1       | 0,034          |
| Моноциты  | 5                | 3,16  | 2                            | 2    | 3                    | 5,3  | 0,364  | 0,059–2,244  | 0,352   | 0,09           |
| Лимфоциты   | 34               | 21,52 | 17                           | 16,8 | 17                   | 29,8 | 0,476  | 0,22–1,029   | 0,056** | 0,152          |
| Общий белок   | 22               | 15,19 | 17                           | 17,2 | 5                    | 8,8  | 2,156  | 0,75–6,198   | 0,162   | 0,116          |
| Альбумин  | 16               | 10,13 | 15                           | 14,9 | 1                    | 1,8  | 9,767  | 1,255–76,027 | 0,011*  | 0,208          |

Примечание. ДПК – двенадцатиперстная кишка; \*различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ), \*\*различия показателей с тенденцией к статистической значимости ( $p = 0,05$ ).

симости от локализации образования, результаты анализа представлены в табл. 4.

При сравнении частоты симптомов в зависимости от локализации образования получены статистически значимые различия в частоте встречаемости механической желтухи в дебюте заболевания, кожного зуда и запоров ( $p < 0,05$ ). Так, частота развития механической желтухи оказалась в 13,513 раза (95% ДИ 5,3–34,453) выше у больных с образованием в головке ПЖ. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ( $V = 0,493$ ). ЗФТ встречалась в назначениях для больных с образованием в головке ПЖ почти в 2 раза чаще, чем в

противоположной группе (ОШ 1,968; 95% ДИ 0,987–3,921), различия стремились к статистически значимым ( $p = 0,053$ ), наблюдалась связь слабой силы ( $V = 0,154$ ).

Самым часто встречающимся параметром НС со значением ниже НГН до начала химиотерапии стал уровень лимфоцитов (21,52% пациентов). Уровень общего белка ниже НГН наблюдался у 15,19%, альбумина – у 10,13% пациентов. Почти у 1/3 пациентов наблюдалось снижение уровня гемоглобина и эритроцитов – 32,28 и 26,58%. При сравнении частоты встречаемости лабораторных параметров, в том числе маркеров нутриционной недостаточности, со значениями ниже НГН в зависимости от локализации РПЖ выявлены

**Таблица 5. Значения клинических и лабораторных показателей у больных распространенным РПЖ до начала химиотерапии в зависимости от локализации образования****Table 5. Clinical and laboratory values of pancreatic cancer patients prior to chemotherapy depending on localization of malignant neoplasm**

| Параметр                  | Расположение образования |              |                      |               | p             |
|---------------------------|--------------------------|--------------|----------------------|---------------|---------------|
|                           | головка ПЖ (n=101)       |              | тело/хвост ПЖ (n=57) |               |               |
|                           | Me                       | Q1-Q3        | Me                   | Q1-Q3         |               |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>    | 24,22                    | 21,23–27,79  | 25,00                | 22,61–26,78   | 0,509         |
| Гемоглобин, г/л           | 125,00                   | 111,5–135    | 132,00               | 121,5–144     | <b>0,004*</b> |
| Эритроциты, млн/мкл       | 4,19                     | 3,85–4,675   | 4,51                 | 4,17–4,76     | <b>0,005*</b> |
| Тромбоциты, тыс./мкл      | 275,00                   | 208–339      | 225,00               | 169,5–276,5   | <b>0,002*</b> |
| Лейкоциты, тыс./мкл       | 7,32                     | 5,585–8,94   | 7,07                 | 5,63–8,245    | 0,356         |
| Нейтрофилы абс., тыс./мкл | 4,52                     | 3,56–5,915   | 4,59                 | 3,56–5,7      | 0,749         |
| Моноциты абс., тыс./мкл   | 0,44                     | 0,31–0,605   | 0,42                 | 0,33–0,60     | 0,845         |
| Лимфоциты абс., тыс./мкл  | 1,78                     | 1,305–2,245  | 1,58                 | 1,14–2,21     | 0,193         |
| Общий белок, г/л          | 69,60                    | 65,5–72,8    | 71,50                | 67,85–74,55   | <b>0,029*</b> |
| Альбумин, г/л             | 40,10                    | 35,6–42,95   | 42,00                | 39,9–44,15    | <b>0,002*</b> |
| PNI                       | 40,11                    | 35,61–42,96  | 42,01                | 39,90–44,16   | <b>0,002*</b> |
| NRI                       | 104,30                   | 98,14–111,45 | 110,06               | 104,36–113,87 | <b>0,004*</b> |
| HALP                      | 32,34                    | 23,15–45,89  | 43,05                | 27,08–58,11   | <b>0,021*</b> |
| PINI                      | 3,23                     | 2,88–3,54    | 3,48                 | 3,26–3,63     | <b>0,003*</b> |

\*Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

статистически значимые различия в частоте низкого уровня гемоглобина, эритроцитов и альбумина ( $p < 0,05$ ). Уровень гемоглобина, эритроцитов и альбумина ниже НГН встречался у больных с образованием в головке ПЖ соответственно в 2,742 (95% ДИ 1,27–5,92), 3,788 (95% ДИ 1,554–9,232) и 9,767 (95% ДИ 1,255–76,027) раза чаще по сравнению с больными, у которых рак диагностирован в теле-хвосте ПЖ. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ( $V = 0,2–0,39$ ; все  $p < 0,05$ ). В свою очередь у больных с образованием в теле-хвосте ПЖ значимо чаще встречались низкие уровни тромбоцитов (ОШ 3,42; 95% ДИ 1,51–7,81;  $p < 0,05$ ) и лимфоцитов (ОШ 2,10; 95% ДИ 0,97–4,54;  $p = 0,056$ ).

Также проанализированы различия количественных значений индекса массы тела (ИМТ) и лабораторных параметров и индексов в зависимости от локализации образования (табл. 5).

При сравнении значений клинических и лабораторных показателей больных в зависимости от локализации образования обнаружены статистически значимые отличия. У пациентов с опухолью в головке ПЖ по сравнению с пациентами с образованием в теле и/или хвосте ПЖ оказались статистически значимо ниже уровни гемоглобина (медианы 125 г/л vs 132 г/л соответственно), эритроцитов (4,19 млн/мкл vs 4,51 млн/мкл), общего белка (69,6 г/л vs 71,5 г/л) и альбумина (40,1 г/л vs 42 г/л), а также значения индексов PNI (40,11 vs 42,01), NRI (104,3 vs 110,06), HALP (32,34 vs 43,05), PINI (3,23 vs 3,48). Это свидетельствует о более выраженных нарушениях НС у больных с локализацией опухоли в головке ПЖ.

### Обсуждение

В настоящем исследовании проведено сравнение НС у больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ в зависимости от локализации образования. При расположении опухоли в головке ПЖ значения параметров ниже нормальных встречались значимо чаще, а медианы

значений маркеров оказались достоверно ниже, что позволяет обосновать вклад ВНПЖ и более выраженную нутриционную недостаточность у таких больных. Данное положение нашло свое подтверждение в метаанализе 2020 г., где продемонстрирована большая частота ВНПЖ при локализации рака в головке ПЖ [17]. Важным аспектом остается недостаточное внимание к диагностике и лечению ВНПЖ. В данном исследовании отмечено, что в реальной клинической практике фекальная эластаза для диагностики ВНПЖ определялась всего у 12% больных. В этой когорте больных снижение уровня эластазы, подтвердившее ВНПЖ, отмечено в 73,6% случаев. ЗФТ назначалась лишь 40% пациентов, причем в минимально достаточной дозе – только 17,1%. В работе К. Roberts и соавт. обнаружено, что ЗФТ назначалась только 21,7% больных РПЖ всех стадий. При псевдорандомизации показано, что скорректированная медиана времени дожития пациентов, получавших ЗФТ, оказалась в 2,6 раза больше, чем у не получавших таковую, причем показатель оставался выше в получавшей терапию группе вне зависимости от вида специфического онкологического лечения (хирургическое или лекарственное) [27]. С учетом наличия ВНПЖ у 50–100% пациентов, по данным литературы, у большей части больных экзокринная недостаточность ПЖ не выявляется и не корректируется, в результате чего снижаются возможности поддержания НС у таких больных и эффективность лечения основного заболевания.

При анализе НС у больных в зависимости от локализации образования выявлено, что при расположении в головке ПЖ чаще встречался низкий уровень гемоглобина и эритроцитов, а также таких нутриционных параметров, как общий белок и альбумин. С учетом более часто встречающейся ВНПЖ при образовании в головке такие отличия могут быть обусловлены ВНПЖ.

У пациентов с образованием в головке ПЖ по сравнению с пациентами с ЗНО в теле и/или хвосте ПЖ оказа-



лись ниже уровни гемоглобина (медианы 125 и 132 г/л), эритроцитов (медианы 4,19 и 4,51 млн/мкл), общего белка (медианы 69,6 и 71,5 г/л) и альбумина (40,1 и 42 г/л соответственно), а также значения нутриционных индексов PNI, NRI, HALP, PINI. В исследовании значения PNI у больных РПЖ, которым выполнена панкреатодуоденальная резекция, пациентов разделили на группы с PNI выше и ниже 45. У пациентов 2-й группы статистически значимо чаще развивались осложнения в послеоперационном периоде (45% vs 27,3%;  $p=0,007$ ) [28]. Метаанализ 10 исследований, включивший более 2 тыс. пациентов, опубликованный в 2019 г., показал, что низкий PNI связан с худшей общей выживаемостью (относительный риск 1,48, 95% ДИ 1,32–1,66;  $p=0,201$ ), причем связь значения индекса не менялась в зависимости от метода лечения: хирургическое, комбинированное или только химиотерапия [29]. Значение других индексов изучалось нами у больных РПЖ впервые, поэтому провести анализ полученных данных в сравнении с уже опубликованными не представляется возможным.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что при расположении новообразования в головке ПЖ наблюдаются более низкие значения параметров НС больных по сравнению с пациентами, опухоль у которых локализована в теле или хвосте ПЖ. Во многом это связано с вкладом ВНПЖ. Отмечено недостаточное внимание к диагностике и лечению ВНПЖ у больных распространенным РПЖ, что оказывает негативное влияние на продолжительность и качество жизни этих пациентов. В этой связи правильная оценка НС, адекватная диагностика ВНПЖ и назначение ЗФТ в достаточных дозах имеют крайне важное значение в ведении таких больных.

### Список сокращений

ВНПЖ – внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы  
ДИ – доверительный интервал  
ЗНО – злокачественные новообразования  
ЗФТ – заместительная ферментная терапия  
ИМТ – индекс массы тела  
НГН – нижняя граница нормы  
НС – нутриционный статус  
ОШ – отношение шансов

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (протокол №5/2021 от 26.05.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Russia, Moscow (Protocol 5/2021 of 26.05.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ПЖ – поджелудочная железа  
РПЖ – рак поджелудочной железы  
СД – сахарный диабет  
HALP – индекс соотношения гемоглобина, альбумина, лимфоцитов  
NRI – индекс нутриционного риска  
PINI – прогностический иммунный нутриционный индекс  
PNI – прогностический нутриционный индекс

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts – Pancreatic Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Accessed: 02.02.2024.
- White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):730-8. DOI:10.1016/j.jand.2012.03.012
- Roxburgh CSD, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: Treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1409-12. DOI:10.1038/bjc.2014.90
- Mitchell T, Clarke L, Goldberg A, Bishop KS. Pancreatic Cancer Cachexia: The Role of Nutritional Interventions. *Healthcare*. 2019;7(3):89. DOI:10.3390/healthcare7030089
- Hendifar AE, Chang JI, Huang BZ, et al. Cachexia, and not obesity, prior to pancreatic cancer diagnosis worsens survival and is negated by chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(1):17-23. DOI:10.21037/jgo.2017.11.10
- Carnie L, Abraham M, McNamara MG, et al. Impact on prognosis of early weight loss during palliative chemotherapy in patients diagnosed with advanced pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2020;20(8):1682-8. DOI:10.1016/J.PAN.2020.09.012
- Kurita Y, Kobayashi N, Tokuhisa M, et al. Sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX chemotherapy. *Pancreatology*. 2019;19(1):127-35. DOI:10.1016/j.pan.2018.11.001
- Uemura S, Iwashita T, Ichikawa H, et al. The impact of sarcopenia and decrease in skeletal muscle mass in patients with advanced pancreatic cancer during FOLFIRINOX therapy. *Br J Nutr*. 2021;125(10):1140-7. DOI:10.1017/S0007114520003463
- Dominguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: A retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1-8. DOI:10.1186/s12885-018-4439-x
- Forsmark CE, Tang G, Xu H, et al. The use of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with a diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer in the US is infrequent and inconsistent. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(10):958-67. DOI:10.1111/APT.15698
- Landers A, Muircroft W, Brown H. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) for malabsorption in patients with metastatic

- pancreatic cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2016;6(1):75-9. DOI:10.1136/bmjspcare-2014-000694
12. Harvey PR, McKay SC, Wilkin RJW, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with pancreatic cancer: A national prospective study. *Pancreatology*. 2021;21(6):1127-34. DOI:10.1016/j.pan.2021.05.299
  13. Saito T, Nakai Y, Isayama H, et al. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2018;47(7):800-6. DOI:10.1097/MPA.0000000000001079
  14. Giordano G, Cincione RI, Losavio F, et al. Pancreatic Enzyme Replacement and Nutritional Support With nab-Paclitaxel-based First-Line Chemotherapy Regimens in Metastatic Pancreatic Cancer. *Oncologist*. 2023;1-8. DOI:10.1093/ONCOLO/OYAD101
  15. Trestini I, Carbognin L, Peretti U, et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Patients Undergoing First-Line Gemcitabine Plus nab-paclitaxel for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:688889. DOI:10.3389/fonc.2021.688889
  16. Carnie LE, Shah D, Vaughan K, et al. Prospective Observational Study of Prevalence, Assessment and Treatment of Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients with Inoperable Pancreatic Malignancy (PANcreatic Cancer Dietary Assessment-PanDA). *Cancers*. 2023;15(8). DOI:10.3390/CANCERS15082277
  17. Iglesia D de la, Avci B, Kiriukova M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1115-25. DOI:10.1177/2050640620938987
  18. Aquilani R, Brugnattelli S, Maestri R, et al. Peripheral Blood Lymphocyte Percentage May Predict Chemotolerance and Survival in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. Association between Adaptive Immunity and Nutritional State. *Curr Oncol*. 2021;28(5):3280-96. DOI:10.3390/CURRONCOL28050285
  19. Ulíbarri JID, González-Madroño A, Villar NGPD, et al. CONUT: A tool for Controlling Nutritional Status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005;20(1):38-45. DOI:10.3305/nutr
  20. Uemura S, Iwashita T, Ichikawa H, et al. Impact of Controlling nutritional status (CONUT) in patients with unresectable advanced pancreatic cancer receiving multi-agent chemotherapy: A single center, retrospective cohort study. *Pancreatology*. 2022;22(2):304-10. DOI:10.1016/J.PAN.2022.01.010
  21. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001-5.
  22. Geng Y, Qi Q, Sun M, et al. Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(11):1508-14. DOI:10.1016/J.EJSO.2015.07.022
  23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8
  24. Hasselmann M, Alix E. Outils et procédures de dépistage de la dénutrition et de son risque en milieu hospitalier. *Nutr Clin Métab*. 2003;17(4):218-26. DOI:10.1016/J.NUPAR.2003.09.004
  25. Chen XL, Xue L, Wang W, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. *Oncotarget*. 2015;6(38):41370-82. DOI:10.18632/ONCOTARGET.5629
  26. Jung SH, Hao J, Shivakumar M, et al. Development and validation of a novel strong prognostic index for colon cancer through a robust combination of laboratory features for systemic inflammation: a prognostic immune nutritional index. *Br J Cancer*. 2022;126(11):1539. DOI:10.1038/S41416-022-01767-W
  27. Roberts KJ, Bannister CA, Schrem H. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population based study. *Pancreatology*. 2019;19(1):114-21. DOI:10.1016/j.pan.2018.10.010
  28. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, N et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2011;98(2):268-74. DOI:10.1002/bjs.7305
  29. Li S, Tian G, Chen Z, et al. Prognostic Role of the Prognostic Nutritional Index in Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2019;71(2):207-13. DOI:10.1080/01635581.2018.1559930

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2024