ДИНАМИКА УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОЙ АМИЛАЗЫ ПОСЛЕ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВЫСОКОДОЗНОГО МЕЛФАЛАНА

Жаббарова Дилафруз Хужамуродовна – Ph.D., старший преподаватель
Алимова Дурдона Дильмуратовна – Ph.D., доцент
EMU University (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Аутотрансплантация костного мозга (АутоТКМ) является стандартным методом лечения множественной миеломы и ряда лимфопролиферативных заболеваний. Высокодозный мелфалан широко применяется в качестве режима кондиционирования, однако его влияние на функцию поджелудочной железы изучено недостаточно. Транзиторное повышение сывороточной амилазы может отражать субклиническое повреждение органа. Цель исследования — оценить динамику уровня сывороточной амилазы и влияние схемы введения мелфалана у пациентов после АутоТКМ. В исследование включены 88 процедур АутоТКМ, выполненных в 2023–2025 гг. Мелфалан вводился однократно (n=54) либо разделённо на две дозы (n=34). Уровень сывороточной амилазы определяли на 1-е, 2-е, 3-и и 6-е сутки после начала кондиционирования. При однократном введении наблюдалось трёхкратное повышение уровня амилазы в первые сутки, при разделённой дозе — двукратное. В последующие дни отмечалось постепенное снижение показателей, однако у части пациентов уровень фермента оставался повышенным. Клинических признаков острого панкреатита выявлено не было. Высокодозный мелфалан сопровождается транзиторным дозозависимым повышением сывороточной амилазы. Разделение дозы может снижать выраженность ферментемии. Мониторинг амилазы рекомендуется включать в стандартное наблюдение после АутоТКМ.*

Ключевые слова: *аутотрансплантация костного мозга, мелфалан, амилаза, поджелудочная железа, кондиционирование, множественная миелома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.*

YUQORI DOZALI MELFALAN QO‘LLANILGANDAN KEYIN AUTOLOG GEMATOPOETIK ILDIZ HUJAYRALARI TRANSPLANTATSIYASIDAN SO‘NG QON ZARDOBIDAGI AMILAZA DARAJASINING DINAMIKASI

Jabbarova Dilafruz Xujamurodovna – Ph.D., katta o‘qituvchi
Alimova Durdona Dilmuratovna – Ph.D., dotsent
EMU University (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Autolog gematopoetik ildiz hujayralari transplantatsiyasi (auto-HSCT) ko‘p sonli miyeloma va ayrim limfoproliferativ kasalliklarni davolashning standart usullaridan biri hisoblanadi. Yuqori dozali melfalan konditsion terapiya rejimi sifatida keng qo‘llanadi, biroq uning oshqozon osti bezi funksiyasiga ta’siri yetarli darajada o‘rganilmagan. Qon zardobida amilaza darajasining vaqtinchalik oshishi oshqozon osti bezining subklinik shikastlanishini aks ettirishi mumkin. Tadqiqot maqsadi — auto-HSCT o‘tkazilgan bemorlarda qon zardobidagi amilaza darajasi dinamikasini hamda melfalan yuborish sxemasining ta’sirini baholashdan iborat. Tadqiqotga 2023–2025 yillarda bajarilgan 88 ta auto-HSCT muolajasi kiritildi. Melfalan bir martalik dozada (n=54) yoki ikki bo‘lingan dozada (n=34) yuborildi. Qon zardobidagi amilaza darajasi konditsion terapiya boshlanganidan keyin 1-, 2-, 3- va 6-kunlarda aniqlangan. Bir martalik yuborishda birinchi kuni amilaza darajasi uch baravar oshgani kuzatildi, bo‘lingan dozada esa ikki baravar oshish qayd etildi. Keyingi kunlarda ferment darajasi asta-sekin pasaydi, ammo ayrim bemorlarda me’yoriy ko‘rsatkichlardan yuqori bo‘lib qoldi. O‘tkir pankreatitning klinik belgilari aniqlanmadi. Yuqori dozali melfalan qon zardobidagi amilaza darajasining vaqtinchalik, dozaga bog‘liq oshishi bilan kechadi. Dozani bo‘lib yuborish ferment darajasining maksimal oshishini kamaytirishi mumkin. Subklinik o‘zgarishlarni erta aniqlash maqsadida auto-HSCT dan keyingi standart kuzatuv protokoliga amilaza monitoringini kiritish tavsiya etiladi..*

Kalit so‘zlar*: autolog transplantatsiya, melfalan, amilaza, oshqozon osti bezi, konditsion terapiya, ko‘p sonli miyeloma.*

DYNAMICS OF SERUM AMYLASE LEVELS AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOLLOWING HIGH-DOSE MELPHALAN CONDITIONING

Jabbarova Dilafruz Khujamurodovna– Ph.D., senior lecturer
Alimova Durdona Dilmuratovna – Ph.D., associate professor
EMU University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is a standard treatment modality for multiple myeloma and a number of lymphoproliferative disorders. High-dose melphalan is widely used as a conditioning regimen; however, its effects on pancreatic function remain insufficiently studied. Transient elevation of serum amylase may reflect subclinical pancreatic injury. The aim of the study was to evaluate the dynamics of serum amylase levels and the impact of different melphalan administration schedules in patients undergoing auto-HSCT. The study included 88 auto-HSCT procedures performed between 2023 and 2025. Melphalan was administered either as a single dose (n=54) or as a divided two-dose regimen (n=34). Serum amylase levels were measured on days 1, 2, 3, and 6 after initiation of conditioning therapy. A threefold increase in serum amylase levels was observed on the first day after single-dose administration, whereas a twofold increase was noted with divided dosing. In subsequent days, enzyme levels gradually decreased; however, in some patients, values remained above the normal range. No clinical signs of acute pancreatitis were detected. High-dose melphalan is associated with transient, dose-dependent elevation of serum amylase levels. Dose fractionation may reduce the severity of enzymatic elevation. Monitoring of serum amylase is recommended as part of routine post-auto-HSCT follow-up to enable early detection of subclinical changes.*

Keywords: *autologous stem cell transplantation, melphalan, serum amylase, pancreas, conditioning regimen, multiple myeloma, hematopoietic stem cell transplantation.*

Актуальность. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АутоТКМ) остаётся ключевым этапом лечения множественной миеломы и ряда лимфопролиферативных заболеваний, позволяя достичь глубокой ремиссии и увеличить общую выживаемость пациентов. Основным компонентом режима кондиционирования перед трансплантацией является высокодозная химиотерапия, направленная на максимальную эрадикацию опухолевого клона [2, 8, 15, 16].

Мелфалан в дозе 200 мг/м^2 считается «золотым стандартом» кондиционирования при множественной миеломе. Несмотря на доказанную эффективность, высокие дозы алкилирующих агентов сопровождаются токсическим воздействием на различные органы и системы организма [4, 7, 10]. Наиболее изученными являются гастроинтестинальная, гематологическая и мукозальная токсичность, тогда как влияние на поджелудочную железу остаётся недостаточно исследованным [1, 3, 6, 20].

Поджелудочная железа обладает высокой чувствительностью к метаболическому и лекарственному стрессу. Повышение уровня сывороточной амилазы может свидетельствовать не только о клинически выраженном панкреатите, но и о субклиническом повреждении ацинарных клеток [9, 13, 14]. В условиях интенсивной химиотерапии подобные изменения могут оставаться недооценёнными из-за отсутствия выраженной клинической симптоматики [5, 8, 17].

В последние годы обсуждается возможность модификации режима введения мелфалана, включая разделение общей дозы на несколько введений с целью снижения токсичности без потери противоопухолевой эффективности. Однако влияние различных схем введения препарата на ферментативную активность поджелудочной железы изучено ограниченно [12, 19].

В связи с этим оценка динамики сывороточной амилазы после АутоТКМ представляет клинический интерес как потенциальный ранний маркер субклинического повреждения поджелудочной железы [11, 18].

Цель исследования. Оценить динамику уровня сывороточной амилазы и влияние схемы введения высокодозного мелфалана у пациентов после АутоТКМ.

Материал и методы. Проведено ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование, выполненное на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии в период с 2023 по 2025 годы.

Проанализированы результаты 88 процедур АутоТКМ, включая 8 тандемных трансплантаций.

Критерии включения:

-возраст ≥18 лет;

-выполнение АутоТКМ;

-применение мелфалана в дозе 200 мг/м^2;

-наличие лабораторного мониторинга амилазы.

Критерии исключения: острый панкреатит в анамнезе, хронические заболевания поджелудочной железы в стадии обострения, выраженная почечная недостаточность.

Режим кондиционирования. Мелфалан вводился по двум схемам:

-однократное введение (n=54);

-разделённая доза (100 мг/м^2 × 2 дня) (n=34).

Определение сывороточной амилазы проводилось стандартным биохимическим методом на1-е, 2-е, 3-и и 6-е сутки после начала кондиционирования.

Референсные значения соответствовали лабораторным стандартам учреждения.

Статистическая обработка выполнялась с использованием описательной статистики. Количественные показатели представлены как среднее значение ± стандартное отклонение. Сравнение групп проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. Значение $p<0,05$ считалось статистически значимым..

Результаты исследования.

Наиболее выраженные изменения уровня сывороточной амилазы наблюдались в первые сутки после введения мелфалана.

Однократное введение. У пациентов данной группы отмечалось повышение уровня амилазы приблизительно в 3 раза относительно исходных значений. Максимальные показатели регистрировались через 24 часа после введения препарата.

Разделённая доза. При фракционированном введении повышение фермента было менее выраженным и составляло примерно двукратное увеличение.

Динамика показателей на 2-е сутки отмечалась тенденция к снижению, на 3-и сутки показатели продолжали нормализоваться, к 6-м суткам уровень амилазы приближался к норме, однако у части пациентов сохранялся умеренно повышенным.

Сравнение одиночной и тандемной трансплантации не выявило значимых различий в динамике фермента.

Клинические симптомы острого панкреатита (боль, гипертермия, рвота, повышение липазы) отсутствовали во всех наблюдениях.

Обсуждение результатов. Полученные результаты демонстрируют, что высокодозный мелфалан вызывает транзиторное повышение уровня сывороточной амилазы без клинических признаков панкреатита. Это позволяет рассматривать выявленные изменения как проявление субклинического токсического воздействия.

Вероятным механизмом является прямое цитотоксическое влияние алкилирующего агента на ацинарные клетки поджелудочной железы, а также системный воспалительный ответ, сопровождающий высокодозную химиотерапию.

Интересным наблюдением стало снижение выраженности гиперамилаземии при разделённой дозе мелфалана. Это может объясняться уменьшением пиковой концентрации препарата в плазме и снижением острого токсического воздействия.

Отсутствие клинического панкреатита подтверждает компенсаторные возможности органа, однако сохраняющееся повышение фермента у части пациентов указывает на необходимость лабораторного мониторинга.

Полученные данные согласуются с концепцией субклинической органной токсичности при трансплантационных режимах кондиционирования и подчёркивают важность ранней диагностики.

Выводы. Высокодозный мелфалан вызывает транзиторное повышение уровня сывороточной амилазы после АутоТКМ. Максимальное повышение наблюдается в первые сутки после введения препарата. Разделение дозы мелфалана снижает выраженность гиперамилаземии. Изменения носят субклинический характер и не сопровождаются развитием острого панкреатита. Мониторинг сывороточной амилазы целесообразно включить в стандартный протокол наблюдения после АутоТКМ.

Перспективы дальнейших исследований. Необходимы проспективные исследования с оценкой липазы, методов визуализации и долгосрочного функционального состояния поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайбуллаев Э. А., Гулямов С. С. Возможности использования СО 2 лазера и фотодинамической терапии в комплексном лечении лейкоплакии полости рта //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – №. 1. – С. 88-93.

2. Гайбуллаев Э. А. Особенности клинического течения веррукозной формы лейкоплакии полости рта //актуальные вопросы стоматологии. – 2017. – С. 104-106.

3. Джаббарова Д. Р., Исматова К. А. Аспекты клинических проявлений риносинуситов у беременных //Евразийский Союз Ученых. – 2018. – №. 2-2 (47). – С. 54-55.

4. Джураев Б., Халматова М., Ксембаев С. Возможности применения кинезиотейпа и его зоны лица и челюсти при воспалительных заболеваниях //Медицина и инновации. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 61-67.

5. Жураев Б. Н. У. и др. Медико-статистическая характеристика пациентов с одонтогенными флегмонами (по материалам республики узбекистан) //Acta Medica Eurasica. – 2023. – №. 1. – С. 47-52.

6. Исматова К. А., Абдуллаев Х. Н., Якубов М. М. Усовершенствование методов профилактики и диагностики тимпаносклероза //Re-health journal. – 2021. – №. 2 (10). – С. 100-108.

7. Alimova D. D., Amonov A. S. Prediction of development of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in children taking into account the geometric characteristics of the ethmoid labyrinth //Central Asian Journal of Medicine. – 2023. – №. 4. – С. 16-23.

8. Alimova D., Amonov A. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: risk factors, diagnosis and prospects for therapy //Science and innovation. – 2024. – Т. 3. – №. D10. – С. 121-124.

9. Ergashev J. D., Sigatullina M. I., Ibragimov U. K. Neuropsychic growth of children with hypoxi–ischemic encephalopathy //The 2th World Congress of Neonatology.–6th–9th January. – 2010. – С. 19.

10. Ergashev J. et al. Clinical picture of vestibular schwannomas in a series of 106 patients managed with different treatment methods //Новый день в медицине. – 2019. – №. 4. – С. 369-373.

11. Ergashev J. et al. Epidemiological and evolutionary study of vestibular schwannomas after different types of treatment: дис. – Universidade de Santiago de Compostela, 2014.

12. Ergashev J. et al. The assessment of state of hearing and audiometric configuration of patients with vestibular schwannoma before and after gamma knife radiosurgery // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7. – №. 1. – С. 31-38.

13. Gaybullaev E. et al. Evaluation of retrospective analysis of surgical treatment of inflammatory and dystrophic periodontal lesions according to the data of the department of dental surgery at the Tashkent state dental institute //International Journal of Psychosocial Rehabilitation. – 2020. – Т. 24. – №. 4. – С. 2195-2200.

14. Gaybullaev E. A., Rizaev J. A., Abdullaev B. S. Clinical and Instrumental Evaluation of the Effectiveness of Surgical Treatment of Chronic Generalized Periodontitis Using RANK-RANKL-OPG Biomarkers //Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. – 2020. – Т. 14. – №. 4.

15. Gaybullaev E. Clinical and biochemical features of the use of black cumin oil in the treatment of chronic generalized periodontitis of moderate severity //EAS Journal of Dentistry and Oral Medicine. – 2020. – Т. 2. – №. 1. – С. 29-30.

16. Gaybullaev E. A., Rizaev J. A. Improving Medical Diagnostic Tactics and Surgical Treatment of Chronic Generalized Periodontitis. – 2020.

17. Juraev B. N., Xalmatova M. A., Ksembaev S. S. Kinesio tasmalash va uning yuz-jag'soxasi yallig'lanish kasalliklarida qo'llanilish imkoniyatlari //Журнал" Медицина и инновации". – 2021. – №. 1. – С. 61-67.

18. Ismatova K. A. et al. The new coronavirus infection in otolaryngological practice: clinical features in different age groups //Science and innovation. – 2023. – Т. 2. – №. Special Issue 8. – С. 813-816.

19. Rasulova N., Abdullaev K., Kuddusova K. The integrated approach to the treatment of patients with atrophic rhinitis who have COVID-19 //Science and innovation. – 2024. – Т. 3. – №. D7. – С. 56-60.

20. Shovkatovich S. O., Muratovna N. M. Optimization of complex therapy for chronic recurrent aphthous stomatitis //World Scientific Research Journal. – 2025. – Т. 45. – №. 1. – С. 119-123.