

ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1»
II онкологическое отделение



Главный врач
ГБУЗ НСО «ГКБ №1»
Ю.И. Бравве

О Т Ч Е Т

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ и ПЕРЕНОСИМОСТИ

КИСЛОМОЛОЧНОГО ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА ПИТАНИЯ «БИОВЕСТИН А»[®]

(жидкий пробиотический продукт с содержанием бифидобактерий $\times 10^8$ КОЕ/мл,
метаболитов бифидобактерий и бифидогенных факторов роста)

ПРОИЗВОДСТВА ООО «БИО-ВЕСТА», РОССИЯ

Руководитель Добрачева О.А.

Заведующий II онкологическим отделением

Соколова Я.В.

ФИО

Актуальность исследования. У пациентов, получающих лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований органов малого таза, облучение в дозах, превышающих толерантность, приводит к развитию ректита, ректосигмоидита и энтероколита. Развитие указанных осложнений во многих случаях требует прерывания курса лучевой терапии, что снижает эффективность противоопухолевого лечения. Толерантность к облучению - индивидуальная особенность организма, предсказать максимальный порог переносимости суммарной очаговой дозы облучения невозможно. Поэтому при хорошей переносимости курса лучевой терапии сопроводительной терапии не требуется. Однако, при развитии осложнений со стороны тонкого и толстого кишечника остро актуально использовать средство для купирования субъективных диспептических симптомов, диареи, а также иных проявлений энтероколита, ректосигмоидита или ректита. Таким средством могут выступить противодиарейные пробиотические микроорганизмы, метаболиты и факторы роста бифидобактерий.

Проведение цитостатической терапии, особенно с использованием высокоинтенсивных режимов химиотерапии, сопровождается в 75% случаев развитием токсического энтероколита и в 63% - стоматита различной степени выраженности. Нарушения стула сопровождают как химиотерапию, так и гормонотерапию. Известно, что диарея встречается у 75% больных на химиотерапии цитостатиками, у 2-13% больных при гормонотерапии. Задержка стула при терапии цитостатическими препаратами развивается у 8-30% больных, при гормонотерапии - у 7-17% пациентов.

Выраженные симптомы энтероколита, ректита, ректосигмоидита могут стать причиной прерывания курса химио- или лучевой терапии, что влечет за собой снижение противоопухолевой эффективности курса лечения. При умеренном проявлении симптомы поражения кишечника существенно ухудшают аппетит, снижают физическую толерантность к легким физическим нагрузкам, что ограничивает возможности пациента выполнить такие рекомендации врача как «для лучшей переносимости лечения хорошо питайтесь и чаще бывайте на свежем воздухе».

Характеристика продукта.

«Биовестин А» - комплексный кисломолочный продукт питания, содержит в своем составе живые бифидобактерии $\times 10^8$ КОЕ/мл, метаболиты бифидобактерий и бифидогенные факторы роста: уксусная кислота 4.56 г/л; муравьиная кислота 5.24 г/л, молочная кислота 14.27 г/л, а также масляная кислота, пропионовая кислота, фруктоолигосахара. (приложение)

Цель исследования.

Установить влияние на функцию пищеварительного тракта, качество жизни и переносимость кисломолочного пробиотического биопродукта «Биовестин А» при включении его в диету пациентов на фоне проводимой комплексной терапии по поводу рака толстого кишечника, поджелудочной железы.

Задачи исследования.

1. Определить характер влияния кисломолочного пробиотического продукта «Биовестин А» на качество жизни, функциональную активность организма и побочные симптомы противоопухолевой химиотерапии пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию при его ежедневном употреблении по 12 мл в течение 28 дней.
2. Оценить лабораторные клеточные и биохимические показатели крови у пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию, при введении в диету кисломолочного пробиотического продукта «Биовестин А».
3. Оценить переносимость кисломолочного пробиотического продукта «Биовестин А» при его регулярном употреблении в течение 28 дней.

Вид исследования.

Простое, открытое, сравнительное, рандомизированное исследование. Формирование основной и контрольной групп в зависимости от четности истории болезни по 15 человек в каждой группе. Исследование выполняется на одной базе ГБУЗ НСО «ГКБ №1» в режиме стационарно-амбулаторного наблюдения.

Критерии включения пациентов в исследуемые группы.

- В основную и контрольную группы включаются пациенты II онкологического отделения в возрасте от 18 лет.
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Установленный клинический диагноз онкологического процесса с поражением толстого кишечника, поджелудочной железы.
- лечение согласно протоколу, включающему курс противоопухолевой химиотерапии.

Критерии исключения из испытуемых групп:

- отказ пациента от участия в исследовании.
- прием лекарственных пробиотических средств.
- острые и неотложные состояния, требующие срочного хирургического вмешательства или интенсивной терапии.
- одновременное участие в других исследованиях.

График исследования

1. Включение в исследование, распределение в группы исследования/контроля согласно четности номера истории болезни. Первичное общеклиническое обследование. Анкетирование.
2. В группе исследования: В вечернее время ежедневный прием кисломолочного пробиотического продукта «Биовестин А» по 12 мл в течение 28 дней.
В контрольной группе питание без дополнения диеты пробиотическим продуктом «Биовестин А».
3. Ежедневное анкетирование.
4. Первые 14 дней приема «Биовестин А» оценка внешнего вида стула пациентом (согласно предложенными критериям) и фиксация частоты стула в сутки.
5. На 28 сутки приема «Биовестин А» анкетирование по опроснику EORTC QLQ-C30 version 3.0 (русская версия).
6. Контроль ОАК, биохимического анализа крови на 1, 15.21.35 дни.
7. Сбор данных и статистическая обработка полученных результатов.
8. Составление отчета об эффективности кисломолочного пробиотического продукта «Биовестин А».

Критерии оценки клинической эффективности

Эффективность продукта оценивается по изменениям суммарного значения количественных показателей объективных критериев. Оценка анкетирования проведена согласно руководству «EORTC QLQ-C₃₀ Scoring Manual».

Критерии оценки безопасности продукта «Биовестин А»:

- Нежелательные побочные эффекты – выявление у участника любых нежелательных или непредвиденных симптомов, жалоб, заболеваний, возникших на фоне приема исследуемого лекарственного препарата.

Побочные реакции разделяют на связанные с приемом исследуемого продукта; не связанные с приемом исследуемого продукта. Они заносятся в индивидуальные карты.

- Общая оценка вкусовых качеств.

- Оценка приверженности участника принимать исследуемый продукт

Статистическая обработка

Исследуемые показатели регистрируются в индивидуальных картах испытуемых. Составляются сводные таблицы по результатам исследования с указанием средних арифметических показателей. Вычисляется достоверность различия между показателями групп. Оценка анкетирования проведена согласно руководству «EORTC QLQ-C₃₀ Scoring Manual».

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нозологическая структура патологии в наблюдаемых группах представлена раком различных отделов толстого кишечника (слепой кишки, сигмовидной кишки, прямой кишки) в группе исследования -80%, в контрольной группе – 86,7% от количества пациентов в группе; рак поджелудочной железы – 20% в группе исследования, 13,3% - в контрольной группе. Средний возраст пациентов группы исследования 64,2±2,13 лет; средний возраст пациентов группы контроля 65,1±3,26 лет. В группе наблюдения мужчин - 33%, женщин - 67%. В группе контроля мужчин -14 %, женщин - 86%.

Оценка качества жизни, функционального состояния организма и нежелательных явлений противоопухолевой терапии согласно опроснику EORTC QLQ-C30 version 3.0 (русская версия).

Самооценка качества жизни складывается из двух вопросов (№29,30) об общем состоянии здоровья и качества жизни за последнюю неделю. Шкала оценки по каждому вопросу предусматривает от 1 до 7 рангов, чем выше ранг – тем выше качество жизни и лучше состояние здоровья. Показатели самооценки качества жизни оценены пациентами группы исследования от 2 до 6 рангов, общего состояния здоровья от 3 до 6 рангов. В контрольной группе – от 2 до 6 рангов по обоим показателям. Усредненные показатели и функциональная оценка (сохранность функции в % к возможному максимуму) приведены в таблице 1.

**Таблица 1.
Общий жизненный статус согласно опроснику
EORTC QLQ-C30 version 3.0**

Группы наблюдения	общее состояние здоровья		общее качество жизни	
	усредненный показатель	сохранность функции	усредненный показатель	сохранность функции
группа исследования	4,25±0,49	54,16 %	4,0±0,59	50%
контроль	3,53±0,18	42,16%	3,27±1,13	37,83%

Шкала функциональной активности пациентов содержит самооценку физической активности (вопросы №1-5), деловой активности (вопросы №6,7), эмоционального состояния (вопросы №21-24), когнитивных функций (вопросы №20,25), социальной активности (вопросы №26,27). Ответы на указанные вопросы могут соответствовать одному из четырех рангов(1-4), где 4 – затруднение самостоятельного выполнения функции максимально, 1 – нет затруднений в выполнении функции.

Показатели функциональной активности представлены в таблице 2. Согласно полученным данным у пациентов из группы исследования максимальная сохранность определена для когнитивных функций – 87,3%. Достаточно высокая сохранность – 80,7% определена для таких функций как деловая активность и эмоциональное состояние, при этом уровень сохранности одинаков. Наибольшая потеря наблюдается в сфере физической активности - функция сохранена на 74%. У пациентов контрольной группы функциональная активность утрачена в большей степени по сравнению с пациентами группы исследования.

Таблица 2.
Функциональная способность организма к активным действиям

Виды функциональной активности	показатели	группа исследования	контроль
физическая активность	усредненный	1,78±0,29	2,77±0,18*
	сохранность функции	74 %	59%
деловая активность	усредненный	1,58±0,29	2,50±0,29*
	сохранность функции	80,7 %	50%
эмоциональное состояние	усредненный	1,58±0,2	2,69±0,21*
	сохранность функции	80,7 %	44%
когнитивные функции	усредненный	1,38±0,28	2,46±0,31*
	сохранность функции	87,3 %	51%
социальная активность	усредненный	1,63±0,31	2,42±0,24*
	сохранность функции	79%	53%

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно контрольной группы

Оценены следующие нежелательные явления, имеющие место на фоне противоопухолевой химиотерапии: утомляемость (вопросы №10,12,18); тошнота / рвота (вопросы №14,15); боль (вопросы №9,19); одышка (вопрос №8); нарушение сна (вопрос №11); потеря аппетита (вопрос №13); констипация (вопрос №16); диарея (вопрос №17); финансовые затруднения (вопрос №28). Оценка каждого вопроса проведена по нарастающему проявлению от 1 до 4 рангов. Сравнительные показатели нежелательных явлений представлены в таблице 3.

Таблица 3.
Нежелательные явления, имеющие место на фоне противоопухолевой химиотерапии

Нежелательные явления	показатели	группа исследования	контроль
утомляемость	усредненный	2,19±0,27	2,67±0,24
	степень выраженности нежелательного явления	39,7%	44%
тошнота/рвота	усредненный	1,21±0,17	1,96±0,14*
	степень выраженности нежелательного явления	7%	32%
боль	усредненный	1,75±0,39	2,38±0,42
	степень выраженности нежелательного явления	25%	46%
нарушение сна	усредненный	2,08±0,39	2,12±0,28
	степень выраженности нежелательного явления	36%	36%
потеря аппетита	усредненный	2,01±0,64	3,21±0,46*
	степень выраженности нежелательного явления	33,7%	73,7%
констипация	усредненный	1,25±0,35	1,33±0,04*
	степень выраженности нежелательного явления	8,3%	11%
диарея	усредненный	1,58±0,39	3,08±0,13*
	степень выраженности нежелательного явления	19,3%	69,3%
финансовые затруднения	усредненный	1,58±0,51	3,08±0,24
	степень выраженности нежелательного явления	19,3%	69,3%

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно группы контроля

Согласно полученным данным у пациентов группы исследования наиболее выраженным нежелательным явлением определена утомляемость, а наименее выраженным – тошнота/рвота. Выраженность диареи составила 19,3%.

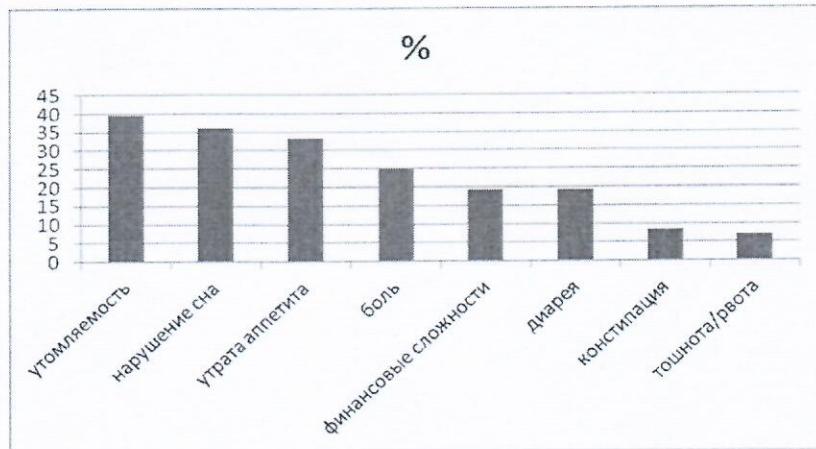


Рисунок 1.
Выраженность нежелательных явлений на фоне противоопухолевой химиотерапии у пациентов группы исследования.

У пациентов контрольной группы наиболее выраженным нежелательным явлением определены потеря аппетита, диарея и финансовые трудности, а наименее выраженный симптом - констипация. Выраженность диареи оценена в 69,3% (Рис.2).

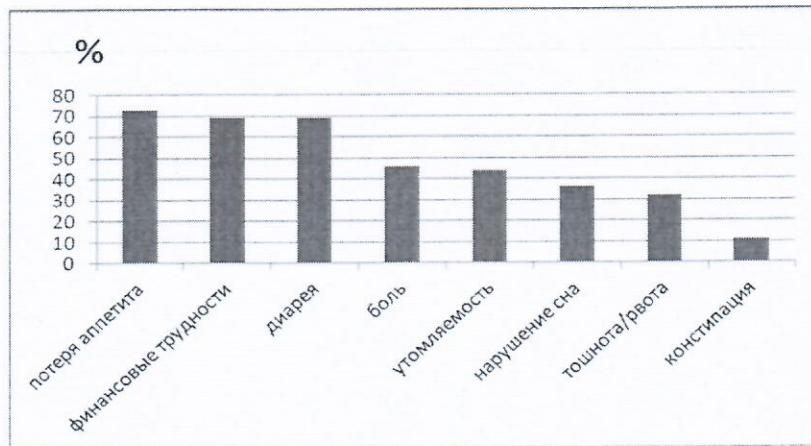


Рисунок 2.
Выраженность нежелательных явлений на фоне противоопухолевой химиотерапии у пациентов группы контроля.

Таким образом, оценка качества жизни, функционального состояния организма и нежелательных явлений противоопухолевой терапии согласно опроснику EORTC QLQ-C30 version 3.0 (русская версия) показала, что:

1. В группе исследования по сравнению с контрольной группой функциональная способность организма к активным действиям достоверно выше.
2. Наблюдается общая тенденция к уменьшению степени выраженности нежелательных явлений на фоне противоопухолевой химиотерапии, улучшению качества жизни у пациентов, принимающих в пищу «Биовестин А».

3. У пациентов группы исследования достоверно меньше выражены такие нежелательные явления химиотерапии как потеря аппетита, тошнота/рвота и диарея.

Особенности стула пациентов

Макроскопическая оценка стула проведена пациентами ежедневно по превалирующей характеристике в баллах:

	баллы
Отсутствует	0
Оформленный плотный	1
Оформленный мягкий	2
Неоформленный мягкий	3
Кашицеобразный	4
Жидкий коричневый	5
Водянистый стул, цвет изменен	6

В группе исследования в первые 4 суток стул оценен пациентами в пределах от 0 до 6 баллов. Начиная с 5 суток, индивидуальные показатели соответствовали диапазону от 0 до 4 баллов. Усредненные показатели макроскопии стула за период наблюдения 14 дней соответствовали диапазону 2-3 балла (рис.3).

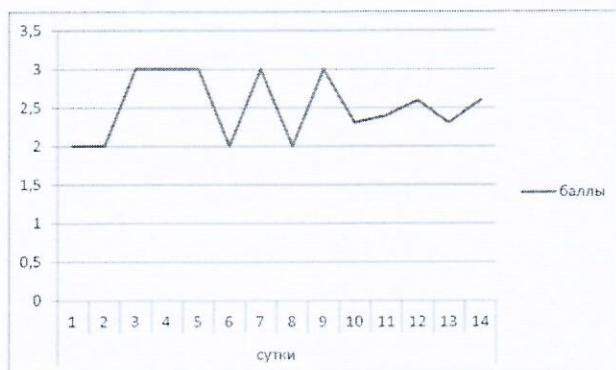


Рисунок 3.
Макроскопическая оценка стула пациентами группы исследования,
(усредненные показатели)

Частота стула в сутки за период наблюдения 14 дней от начала приема продукта «Биовестин А» в группе исследования находилась в пределах 0-7 раз в первые сутки и далее от 0 до 6 раз в сутки. Усредненные показатели ежедневно составили преимущественно 2 раза в сутки (рис. 4).

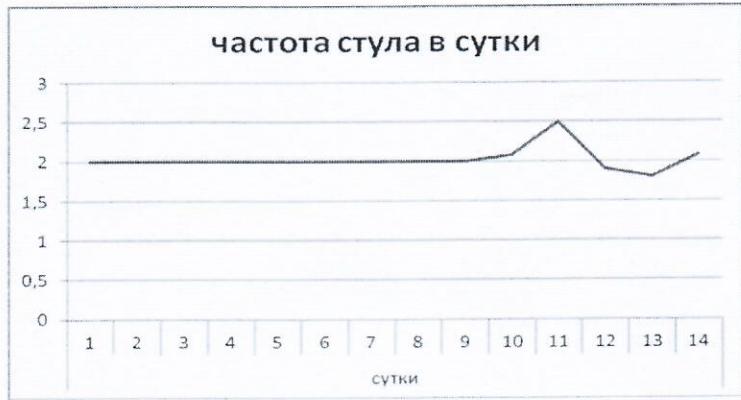


Рисунок 4.
Частота стула в сутки у пациентов группы исследования, (усредненные показатели).

У пациентов контрольной группы, в среднем, частота стула в сутки составила 3.25 – 4.8 раза в сутки (рис.5)

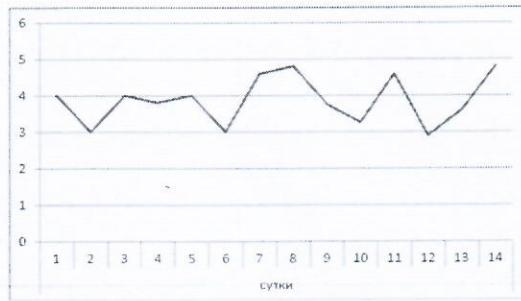


Рисунок 5.
Частота стула в сутки у пациентов группы контроля, $M \pm m$

Макроскопическая оценка стула отличалась от клинической нормы (рис. 6).

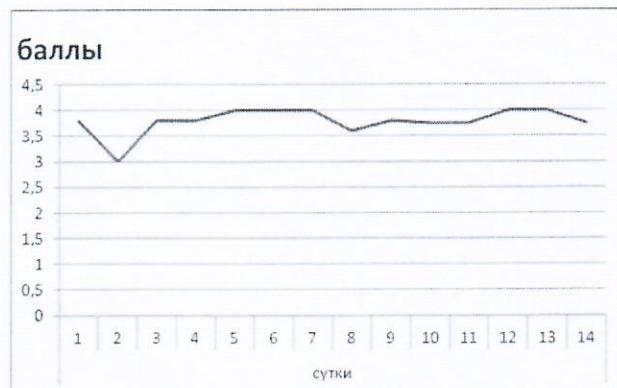


Рисунок 6.
Макроскопическая оценка стула пациентами группы исследования, (усредненные показатели)

Таким образом, у пациентов группы исследования, в отличие от пациентов контрольной группы частота стула в сутки и усредненные показатели макроскопической оценки стула находились в пределах клинической нормы.

Оценка цитологического и биохимического исследования крови.

У пациентов группы исследования и контрольной группы усредненные показатели цитологического и биохимического исследования крови сопоставимы и находились в пределах клинической нормы (таблицы 4 и 5).

Таблица 4.

Показатели цитологического и биохимического исследования крови пациентов группы исследования, $M \pm m$.

показатели	1 контрольное исследование	2 контрольное исследование	3 контрольное исследование	4 контрольное исследование
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,04 \pm 0,34	3,55 \pm 0,26	4,9 \pm 0,17	4,39 \pm 0,16
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,29 \pm 1,41	5,2 \pm 1,13	6,2 \pm 1,18	6,2 \pm 1,34
Гемоглобин эритроцита, г/л	121,41 \pm 9,63	112,39 \pm 6,42	110,87 \pm 4,91	116,36 \pm 7,34
СОЭ, мм/час	43,26 \pm 19,68	28,12 \pm 7,34	9,57 \pm 2,09	8,62 \pm 2,15
Общий белок, г/л	68,83 \pm 4,67	61,54 \pm 3,81	74,39 \pm 1,95	82,19 \pm 2,46
Билирубин общий	23,42 \pm 3,47	11,16 \pm 2,16	15,33 \pm 1,42	21,17 \pm 2,07
Билирубин прямой	2,12 \pm 0,16	1,64 \pm 0,09	2,96 \pm 0,14	3,13 \pm 0,11
Щелочная фосфатаза	226,33 \pm 71,27	278,42 \pm 39,82	315,18 \pm 42,18	241,67 \pm 29,36
мочевина	5,70 \pm 0,96	6,21 \pm 1,18	5,43 \pm 0,84	4,92 \pm 0,69
креатинин	73,46 \pm 15,83	68,34 \pm 11,37	70,25 \pm 18,21	76,12 \pm 14,41
глюкоза	6,65 \pm 0,91	6,71 \pm 0,87	5,90 \pm 0,42	5,83 \pm 0,26

Таблица 5.

Показатели цитологического и биохимического исследования крови пациентов группы контроля, $M \pm m$.

показатели	1 контрольное исследование	2 контрольное исследование	3 контрольное исследование	4 контрольное исследование
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,13 \pm 0,28	4,11 \pm 0,58	4,13 \pm 0,12	4,14 \pm 0,09
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,96 \pm 1,08	5,01 \pm 1,24	6,11 \pm 1,43	6,03 \pm 1,42
Гемоглобин эритроцита, г/л	124,18 \pm 8,52	110,46 \pm 8,39	118,69 \pm 3,57	122,86 \pm 9,58
СОЭ, мм/час	39,61 \pm 14,83	32,91 \pm 6,24	10,24 \pm 1,81	6,94 \pm 3,11
Общий белок, г/л	69,13 \pm 5,27	64,21 \pm 6,03	78,45 \pm 4,32	85,22 \pm 4,12
Билирубин общий	28,12 \pm 2,91	19,16 \pm 3,61	19,17 \pm 1,64	25,34 \pm 3,16
Билирубин прямой	3,06 \pm 0,19	2,33 \pm 0,18	1,79 \pm 0,25	2,96 \pm 0,14
Щелочная фосфатаза	241,29 \pm 85,07	301,17 \pm 42,11	298,12 \pm 54,73	256,07 \pm 24,92
мочевина	6,24 \pm 0,38	7,01 \pm 1,13	6,03 \pm 0,48	6,83 \pm 0,34
креатинин	79,27 \pm 21,19	80,92 \pm 17,21	79,05 \pm 11,61	81,09 \pm 16,19
глюкоза	5,94 \pm 0,68	6,21 \pm 1,80	5,96 \pm 0,32	5,24 \pm 0,11

ВЫВОДЫ:

1. Введение в диету пациентам, получающим противоопухолевую химиотерапию, кисломолочного пробиотического продукта «Биовестин А» улучшает качество жизни пациентов, сокращает степень выраженности нежелательных явлений химиотерапии, способствует нормализации стула.
2. Кисломолочный пробиотический продукт «Биовестин А» может быть рекомендован для включения в диету онкологическим пациентам, получающим противоопухолевую химиотерапию.

Ответственный исполнитель:

Смирнова Ольга Викторовна

Зав. науч. работой НИР

*ЗБУЗ НСО «ГКБ №1» доктор профессор
Касимов А.*