

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России)

Факультет повышения квалификации
и профессиональной переподготовки врачей

Кафедра онкологии

В.Е. ВОЙЦИЦКИЙ, В.А. ЛЕБЕДЕВА

**Пробиотическое питание
с целью профилактики и лечения энтероколита,
ассоциированного с противоопухолевой лучевой
и химиотерапией**

Методические рекомендации для врачей

Новосибирск - 2018

УДК 616.34-002-08:615.24]:616-006-085.28+615.849.1(072)

ББК 54.133+55.6я73

«Методические рекомендации утверждены на заседании Координационно-методического совета по последипломному образованию ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 07 ноября 2017 года, протокол № 96».

Пробиотическое питание с целью профилактики и лечения энтероколита, ассоциированного с противоопухолевой лучевой и химиотерапией. Методические рекомендации для врачей. / Сост.: В.Е. Войцицкий, В.А. Лебедева. ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. – Новосибирск: Изд-во «Академиздат». - 36с.

Методические рекомендации соответствуют дополнительной профессиональной программе повышения квалификации тематического усовершенствования непрерывного образования врачей - онкологов, сертификационного цикла «Онкология» раздел 1.1.1.3 «Общие принципы лечения злокачественных новообразований» (2017); детально освещают влияние пробиотического питания на соблюдение тайминга противоопухолевого лечения.

Предназначены для врачей онкологов.

Табл.5. Ил.12. Библиогр.: 5 назв.

Составители:

В.Е. Войцицкий

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Заслуженный врач РФ.

В.А. Лебедева

к.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

Рецензенты:

Сидоров Сергей Васильевич

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней медицинского факультета ФГАОУ ВО Новосибирского национального исследовательского государственного университета; заведующий III онкологическим (маммологическим) отделением ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №1; Заслуженный врач РФ.

Солдатова Галина Сергеевна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней медицинского факультета ФГАОУ ВО Новосибирского национального исследовательского государственного университета

СОДЕРЖАНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ. ЭНТЕРОКОЛИТ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	4
II. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ. ПРОБИОТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНТЕРОКОЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИЕЙ.	6
2.1. Защитная роль микрофлоры в профилактике развития энтероколита на фоне противоопухолевого лечения	6
2.2. Пробиотические продукты питания и лекарственные препараты.....	8
2.3. Особенности питания при развитии энтероколита, ас- социированного с противоопухолевой лучевой или хи- миотерапией.	11
2.4. Результаты исследований влияния биологически актив- ной добавки к пище «Биовестин» и кисломолочного про- биотического продукта «Биовестин А» на желудочно- кишечный тракт при противоопухолевой терапии.	12
2.4.1. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В. Исследование влияния лечеб- но-профилактического и лечебного введения продукта кисломо- лочного обезжиренного «Биовестин А» на токсические эффек- ты противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) в тканях печени и кишечника у мышей с карциномой легких Льюис, 2014г.	12
2.4.2. Лебедева В.А., Войццкий В.Е., Чаукина В.А., Соколов А.В., По- небратец О.Ю. Влияние биологически активной добавки к пище «Биовестин» на функциональное состояние желудочно- кишечного тракта у пациентов, получающих адъювантную химиотерапию по схемам PF, TPF и FOLFOX, 2017г.	19
2.4.3. Добрачева О.А., Соколов А.В. Оценка качества жизни, функ- ционального состояния организма и нежелательных явлен- ий противоопухолевой терапии при дополнении диеты пробиотическим продуктом питания «Биовестин А».	22
III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	28
IV. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	30
V. ПРИЛОЖЕНИЕ	31
5.1. EORTC QLQ-C30(version 3.0).....	31
5.2. CTCAE- Шкала Гастроинтестинальная токсичность.....	33

Список сокращений:

в/ж – внутривенно

ПХТ – противоопухолевая химиотерапия

I. ВВЕДЕНИЕ. ЭНТЕРОКОЛИТ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

Нарушение работы пищеварительной системы является самым частым нежелательным явлением, связанным с лучевой и химиотерапией.

Проведение цитостатической терапии, особенно с использованием высоко интенсивных режимов химиотерапии, сопровождается в 75% случаев развитием токсического энтероколита и в 63% - стоматита различной степени выраженности. Нарушения стула сопровождают как цитостатическую, так и гормонотерапию.

Симптомами поражения кишечника после химиотерапии являются: возникновение болей в животе спазматического характера, появление урчания и вздутия живота, запоров или поносов, а также неустойчивого стула – чередования запоров с диареей. При этом позывы к опорожнению кишечника часто бывают болезненными. Иногда в каловых массах наблюдается слизь или примесь крови. В этом состоянии больной испытывает чувство вялости и слабости, иногда наблюдается повышение общей температуры тела.

Понос после химиотерапии возникает вследствие дисбактериоза в кишечнике, вызванного действием цитостатических препаратов. Также причиной поноса является поражение периферической нервной системы, которое проявляется вегетативной полинейропатией. Диарея нередко является побочным явлением и антиэметогенных препаратов сопроводительной терапии.

Диарея способствует нутритивной недостаточности и ведет к нарушениям трофологического статуса организма. Нутритивная недостаточность рассматривается как фактор повышенного риска синдрома полиорганной недостаточности в период лечения онкологических больных и приводит к росту медикаментозной нагрузки, увеличению длительности пребывания больных в стационаре и, как следствие, прямых и косвенных затрат на лечение. Известно, что коррекция статуса питания способствует улучшению прогноза выживаемости, снижению риска послеоперационных осложнений и токсичности химиотерапии, повышению качества и продолжительности жизни.

Клинические проявления энтероколита вносят свой вклад в формирование хронического болевого синдрома, который существенно снижает качество жизни больных, требует дополнительной фармакотерапии, нередко является причиной нарушения режима химиотерапии.

Изменения кишечной микрофлоры на общем фоне проблем нередко обделено врачебным вниманием. Однако, развивающийся дисбактериоз снижает эффективность пищеварения, создает условия для дополнительной нагрузки на детоксикационные системы печени, способствует развитию вздутия живота и процессов гниения в кишечнике.

Клиническая эффективность некоторых продуктов питания позволяет рассматривать их как средства, корригирующие нежелательные побочные действия фармакотерапии, или средства, повышающие эффективность лечебного воздействия фармпрепаратов. К таким продуктам питания относятся биологически активные добавки, которые сочетают в себе активные формы фармакопейных штаммов бифидобактерий, факторы роста и продукты метаболизма бифидобактерий, имеют небольшую кислотность, соответствующую кисломолочным продуктам.

Выраженные симптомы энтероколита, ректита, ректосигмоидита могут стать причиной прерывания курса химио- или лучевой терапии, что влечет за собой снижение эффективности 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».

В итоге, нарушение работы кишечника может стать причиной низкой эффективности противоопухолевого лечения.

II. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ. ПРОБИОТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНТЕРОКОЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИЕЙ.

2.1. Защитная роль микрофлоры в профилактике развития энтероколита на фоне противоопухолевого лечения.

Серьезным недостатком химиотерапевтических средств, применяемых при онкологических заболеваниях, является низкая селективность и связанная с этим высокая общая токсичность. Осложнения, возникающие при химиотерапии, включают как гемо- и иммунодепрессию, так и структурные поражения внутренних органов. Одним из серьезных осложнений является некротическая энтеропатия, связанная с поражением слизистой оболочки кишечника, и гепатобилиарные расстройства. С химиотерапией связано развитие дисбиоза кишечника, а именно избыточный рост и активизация *Clostridium difficile* и реже *Klebsiella oxytoca*, что является одной из причин упорного течения диареи на фоне ПХТ и на долгое время после окончания ПХТ.

В здоровом кишечнике основная масса нормальных кишечных бактерий фиксирована к специфическим рецепторам энтероцитов и колоноцитов слизистой оболочки кишечника, образуя микроколонии, которые в виде биопленок покрывают поверхность слизистой оболочки. Лишь небольшая часть нормальной кишечной микрофлоры находится в просвете кишки в свободном состоянии.

Осуществляемые кишечной микробиотой метаболические процессы чрезвычайно важны для нормальной функции всех систем организма человека, и, в первую очередь, для гомеостаза и обеспечения физиологических процессов в кишечнике. Так, кишечная микрофлора поддерживает энергетический гомеостаз слизистой оболочки кишечника, синтезирует витамины, метаболизирует желчные кислоты, деградирует ксенобиотики, обеспечивает энтероциты дополнительным источником энергии за счет образования короткоцепочечных жирных кислот. Короткоцепочечные жирные кислоты обладают также иммуномодулирующим действием, супрессируют продукцию провоспалительных цитокинов, повышают толерантность слизистой оболочки кишечника к антигенной нагрузке.

Энтероциты и колоноциты относятся к клеткам с высокой скоростью обменных процессов. Покровный эпителий слизистой оболочки кишечника отличается высокой митотической активностью росткового слоя. Скорость полного обновления клеток кишечного эпителия в двенадцатиперстной и тощей кишке составляет около трех суток, в подвздошной и в толстой кишке 4-5 суток. Высокий темп пролиферации эпителиальных клеток кишечника и интенсивное обновление клеток сопровождаются процессом быстрого продвижения клеток из крипт, где они образуются, на ворсинки — место интенсивного функционирования и слущивание отработавших клеток в просвет кишки. Кишечные симбионты также являются клетками с высокой митотической активностью, что обеспечивает обновление адгезированных к слизистой оболочке микроколоний, адекватное смене эпителиальных пластов. Таким образом, кишечная микробиота и слизистая оболочка кишечника человека представляют собой взаимовыгодный симбиоз, где микрофлора защищает и питает слизистую оболочку кишечника человека, а кишечник предоставляет анатомический субстрат для фиксации и осуществления жизненных функций бактерий. Разрушение этой связи влечет за собой снижение структурной устойчивости энтероцитов и колоноцитов к воздействию агрессивных факторов, к которым несомненно относится ПХТ.

Предсказать степень сохранности кишечной микробиоты у пациентов невозможно, поскольку она достаточно чувствительна к характеру питания и образу жизни, любой длительной фармакотерапии и воздействию стрессовых факторов. Однако по этим же причинам становится ясно, что у онкологического пациента имеются в большом количестве факторы, неблагоприятно действующие на симбиоз кишечной микробиоты и кишечника человека. Патогенное влияние ПХТ на кишечник проявляется диареей. Клинически степень тяжести существенно отличается: от диареи без энтероколита до геморрагического эрозивного энтероколита. Одной из ведущих причин формирования тяжести морфологических изменений слизистой оболочки кишечника является нарушение естественной микробиоты и избыточный рост *Klebsiella oxytica*. Сохраняющийся после ПХТ дисбиоз кишечника лежит в основе длительного рецидивирующего течения диареи.

Повышенное содержание просветной микрофлоры из бифидобактерий обеспечивает создание благоприятной среды для кишечных пристеночных симбионтов за счет увеличения содержания в кишечнике короткоцепочечных жирных кислот, высокого уровня колицинов, подавления роста гнилостной микрофлоры, усиления ферментативной обработки содержимого кишки. В таких условиях агрессивное дей-

ствие цитостатических и гормональных препаратов на слизистую оболочку кишечника существенно менее травматично как для ворсинок кишечника, так и для микроколоний симбионтов. В свою очередь более сохранная морфологически слизистая оболочка за счет процессов обновления эпителиальных пластов скорее восстанавливает свою функциональную структуру. В конечном итоге, это приводит к отсутствию или меньшей степени тяжести клинических проявлений нарушения работы кишечника.

2.2. Пробиотические продукты питания и лекарственные препараты.

Совершенствование схем противоопухолевой химиотерапии путем включения в нее препаратов-корректоров побочных эффектов традиционных цитостатиков, является одной из приоритетных задач современной онкологии. Улучшение качества жизни, повышение переносимости пациентом агрессивной фармакотерапии во многом зависит от нутритивного статуса его организма и продуктов, используемых в качестве лечебного питания. По этой причине питание онкологического пациента должно быть направлено не только на обеспечение энергетических потребностей, но и обладать лечебно-профилактическими свойствами. С целью профилактики развития энтероколита перспективными представляются пробиотик-содержащие продукты питания и биологически активные добавки к пище. Пробиотические продукты питания и биологически активные добавки способствуют улучшению пищеварения и регенерации слизистой оболочки кишечника, создают в кишечнике временный микробиоценоз.

Однако, не все предназначенные для приема внутрь пробиотики (продукты питания, биологически активные добавки и лекарственные средства) одинаковы. Экспериментально установлено, что антагонистическая и колонизационная активность жидких пробиотиков существенно превосходит таковую у лиофилизированных. Активизация сухих пробиотиков происходит сразу после растворения капсулы в толстом кишечнике, при этом тонкий кишечник не контактирует с пробиотическими микроорганизмами и их метаболитами. Однако, лиофилизированный микроорганизм ослаблен, чтобы набрать свою максимальную физиологическую активность для него требуется время от 8 до 12 часов. При диарее содержимое в толстом кишечнике находится более короткий срок. Полезность пробиотического микроорганизма определяется не столько наличием микробного тела в кишечнике, сколько активностью выработ-

ки им метаболитов - короткоцепочечных жирных кислот, бактериоцинов и витаминов. Короткоцепочечные жирные кислоты нужны как энергетический субстрат для жизнедеятельности и регенерации энтероцитов и колоноцитов, бактериоцины подавляют активность гнилостной микрофлоры кишечника, витамины группы В важны в обмене веществ всего организма.

По этой причине наиболее привлекательно выглядят именно пробиотические продукты питания и биологически активные добавки, которые выпускаются в жидкой форме и небольшие по объему. При такой форме выпуска бифидобактерии выступают в роли закваски, наполняя питательную среду своими метаболитами, бактериоцинами и витаминами. В отличие от лекарственных средств в продуктах питания большое значение придается вкусовым качествам продукта. Для людей со сниженным аппетитом или анорексией органолептические свойства продукта могут стать ключевым фактором в принятии решения – пить или не пить полезный продукт. Органолептические свойства лекарственных форм сухих пробиотиков при растворении оставляют желать лучшего. К тому же такие растворы лишены полезных бактериальных метаболитов.

По компонентному составу принято выделять: пребиотики, пробиотики, симбиотики.

Пребиотики (определение ВОЗ) - вещества, которые не всасываются в тонкой кишке, но создают благоприятные условия и стимулируют рост нормальной микрофлоры толстого кишечника. К пребиотикам относят следующие органические соединения – олигофруктоза, инулин, галактоолигосахариды, парааминобензойная кислота, пантотенат кальция, лактулоза, лактитол, олигосахариды грудного молока, пищевые волокна (клетчатка), экстракты водорослей, дрожжей, моркови, картофеля, кукурузы, риса, тыквы и чеснока. Также к пребиотикам относят ксилит, раффинозу, сорбит, ксилобиозу, пектины, декстрин, хитозан, валин, аргинин; глутаминовую кислоту, глутатион, убихинон, каротиноиды, витамины А, Е и С, селен, эйкозапентаеновую кислоту, лектины.

Пробиотики (определение ВОЗ) – это непатогенные для человека микроорганизмы, которые способны восстанавливать нормальную микрофлору органов, а также губительно воздействовать на патогенные и условно-патогенные бактерии. Иными словами, пробиотиками называют микробы, которые в норме составляют микрофлору различных органов человека. В настоящее время к пробиотикам от-

носятся следующие микроорганизмы: Лактобактерии (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. jonsonii*, *L. gassed*); Бифидобактерии (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescents*); Непатогенные разновидности *Escherichia Coli*; Непатогенные разновидности *Bacillus* (*B. subtilis*); Непатогенные разновидности *Enterococcus* (*Enterococci faecium*, *E. salivarius*); Молочнокислый стрептококк (*Str. thermophylus*); Дрожжевые грибки *Saccharomyces boulardii*.

Симбиотики – препараты, содержащие в своем составе пребиотики и пробиотики.

Пробиотические продукты, способствующие улучшению пищеварения, создающие временный просветный микробиоценоз с преобладанием бифидобактерий и метаболитами бифидобактерий, проявляют свойства, способствующие поддержке оптимального функционального состояния ЖКТ во время цитостатической терапии.

«Биовестин А» - комплексный кисломолочный продукт питания (готовый коктейль во флаконе 12 мл с трубочкой), содержит в своем составе живые бифидобактерии $\times 10^7$ КОЕ/мл, метаболиты бифидобактерий – бактериоцины, витамины группы В и короткоцепочечные жирные кислоты: уксусная кислота, муравьиная кислота, молочная кислота, а также масляная и пропионовая кислоты. Изготовлен на основе обезжиренного молока. Вкусовые свойства (запах, вкус и послевкусие) близки к кисломолочным продуктам, максимально напоминают ряженку. Рекомендуется принимать ежедневно за полчаса до завтрака, обеда и ужина по одному коктейлю, в дозе 24 – 36 мл в сутки в течение всего курса лечения.

«Биовестин» - биологически активная добавка к пище (готовый коктейль во флаконе 12 мл с трубочкой), содержит в своем составе живые бифидобактерии $\times 10^8$ КОЕ/мл, метаболиты бифидобактерий – бактериоцины, витамины группы В и короткоцепочечные жирные кислоты: уксусная кислота; муравьиная кислота, молочная кислота, а также масляная и пропионовая кислоты. Изготовлен на основе обезжиренного молока. Вкусовые свойства (запах, вкус и послевкусие) близки к кисломолочным продуктам, максимально напоминают ряженку. Рекомендуется принимать ежедневно за полчаса до завтрака и ужина, по 24 мл в сутки в течение всего курса лечения.

2.3. Особенности питания при развитии энтероколита, ассоциированного с противоопухолевой лучевой или химиотерапией.

Чтобы облегчить состояние больного при диарее после химиотерапии, нужно придерживаться следующих рекомендаций:

Пищу больной должен принимать в отварном, протёртом или приготовленном на пару виде. Исключаются специи, жир и грубая клетчатка растительного происхождения.

Пища принимается часто и малыми порциями, через каждые три часа. В результате получается в сутки не менее пяти – шести приёмов еды.

В рацион питания вводятся продукты закрепляющего действия – варёный рис; сухари из белого хлеба или чёрствый белый хлеб; бананы; печёные яблоки; супы на некрепком бульоне из мяса, рыбы или овощей с разваренными крупами; нежирные виды мяса и рыбы в виде паровых котлет; варёные яйца и паровые омлеты; каши в протёртом виде, напоминающие «размазню», приготовленные на воде.

Из напитков рекомендуется крепкий чай, минеральная вода, отвары из трав с дубильными веществами, соки и кисели с вяжущими свойствами, несладкие компоты из сухофруктов малой концентрации.

Чтобы возместить потерю жидкости и элеткролитов, рекомендуется принимать регидратирующие растворы Регидрон и Гастролит.

При запорах после химиотерапии рекомендуется придерживаться следующих правил:

Необходимо включить в рацион продукты, богатые клетчаткой. К ним относятся овощи, фрукты, зелень, ягоды, цельнозерновой хлеб, неочищенные крупы, семечки и орехи. Хорошо помогают справиться с запорами абрикосы, сливы, свекла, а также курага и чернослив.

Нужно каждый день пить много жидкости, не менее двух литров. К полезным напиткам относятся чистая вода, свежеприготовленные соки из фруктов и овощей, морсы и компоты, зелёный чай без сахара. Особенно полезными являются компоты из сухофруктов.

Необходимо каждодневное движение, к которому относятся прогулки пешком в течение не менее получаса. Хорошо помогает справиться с запорами езда на велосипеде и утренняя гимнастика.

2.4. Результаты исследований влияния биологически активной добавки к пище «Биовестин» и кисломолочного пробиотического продукта «Биовестин А» на желудочно-кишечный тракт при противоопухолевой терапии.

Положительное влияние биологически активной добавки «Биовестин» и кисломолочного обезжиренного продукта «Биовестин А» на функциональное состояние ЖКТ при проведении ПХТ обосновано доклиническим и клиническими исследованиями.

2.4.1. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В. Исследование влияния лечебно-профилактического и лечебного введения продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин А» на токсические эффекты противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) в тканях печени и кишечника у мышей с карциномой легких Льюис, 2014г.

Исполнитель: лаборатория фармацевтических исследований СО РАН ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова – заведующая лабораторией д.б.н., профессор Толстикова Т.Г.

Исследования проведены на 60 самках мышей линии C57Bl/6 (22-25 г, 1,5 мес.), из которых сформированы группы:

1. Группа 1 (контроль 1)– введение дистиллированной воды утром и вечером по 0,5 мл внутрижелудочно (в/ж) в течение 17-ти дней после перевивки опухоли (n=10) .
2. Группа 2 (контроль 2) – комбинированное с ПХТ введение дистиллированной воды утром и вечером по 0,5 мл в/ж в течение 17-ти дней после перевивки опухоли (n=10).
3. Группа 3 – комбинированное с ПХТ лечебно-профилактическое введение продукта кисломолочного обезжиренного Биовестина-А утром и вечером по 0,5 мл в/ж в течение 17-ти дней после перевивки опухоли (включая дни ПХТ с 11 по 17) (n=10).
4. Группа 4 – лечебно-профилактическое введение продукта кисломолочного обезжиренного Биовестина-А утром и вечером по 0,5 мл в/ж в течение 17-ти дней после перевивки опухоли (n=10).
5. Группа 5 – комбинированное с ПХТ лечебное введение продукта кисломолочного обезжиренного Биовестина-А утром и вечером по 0,5 мл в/ж с 11-го по 17-ый день после перевивки опухоли (n=10).
6. Группа 6 – лечебное введение продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин –А» утром и вечером по 0,5 мл в/ж с 11-го по 17-ый день после перевивки опухоли (n=10).

В работе использовали модель экспериментальной ПХТ, имитирующей стандартную схему CHOP. При воспроизведении ПХТ мышам на 10 день после перевивки карциномы легких Льюис вводили парентерально однократно комплекс цитостатиков: доксорубин в дозе 4 мг/кг внутривенно; циклофосфан, винкристин и преднизолон внутривенно в дозах 50 мг/кг, 0,4 мг/кг и 5 мг/кг соответственно. Продукт кисломолочный обезжиренный «Биовестин-А» вводили в двух режимах: в лечебно-профилактическом (ежедневно в течение 17-ти дней после перевивки опухоли + в течение ПХТ) и лечебном (только на фоне ПХТ с 11-го по 17-ый день после перевивки опухоли). Перевивочный материал брали из банка опухолей Института цитологии и генетики СО РАН. Данная опухоль является солидной, перевивается внутримышечно, диссеминирует гематогенно в легкие.

Дизайн исследования: После карантина всем опытным и контрольным мышам перевивали в бедренную мышцу суспензию клеток карциномы легких Льюис в объеме 2×10^6 клеток в 0,1 мл физ. раствора. Через сутки после перевивки животным 1-ой и 2-ой групп вводили в/ж воду (ежедневно в течение 17 суток по 0,5 мл утром и вечером), а животным 3-ей и 4-ой групп - продукт кисломолочный обезжиренный «Биовестин-А» в том же режиме (ежедневно в течение 17 суток по 0,5 мл утром и вечером). На 10-ый день после перевивки мышам 2-ой, 3-ей и 5-ой групп проводили ПХТ. Через сутки после ПХТ мышам 5-ой и 6-ой групп вводили продукт кисломолочный обезжиренный «Биовестин-А» (ежедневно с 11-го по 17-ый день по 0,5 мл утром и вечером).

На 18 день после перевивки (период роста метастазов) животных выводили из опыта декапитацией. После вскрытия у животных определялась масса печени и селезенки, на гистологическое исследование брали образцы тканей печени и кишечника (тонкого и толстого).

Результаты исследования:

При лечебно-профилактическом введении продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин-А» на фоне опухоли без ПХТ (IV группа) у животных наблюдалось уменьшение степени деструктивных процессов, по сравнению с контрольной группой. В гепатоцитах выявлена очаговая мелковезикалярная липидная инфильтрация, и лишь у одного животного наблюдалась гидропическая дистрофия в центрлобулярных зонах (рис. 1). Популяция гепатоцитов визуализировалась без явных признаков гетерогенности, отмечалось увеличение двухъядерных гепатоцитов по сравнению с контролем. Некрозы отдельных гепатоцитов локализовались перипортально вокруг метастазов, постнекротические мелкоочаговые гра-

нулемы не выявлялись. В синусоидах наблюдалось большое количество клеток с липидными гранулами в цитоплазме. По сравнению с контролем незначительно увеличилось и количество купферовских клеток. В просветах синусоидов выявлялись отложения фибрина в виде гомогенных эозинофильных масс.

При только лечебном введении продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестина-А» (V группа) на фоне опухоли и ПХТ в печени существенной положительной динамики по сравнению с группой животных, получавших только ПХТ, не выявлено. У всех животных отмечалось умеренное венозное полнокровие. На фоне очагового метастазирования в гепатоцитах центрлобулярных зон наблюдалась преимущественно гидропическая дистрофия. У 2 особей отмечалась дисконплексаия печеночных балок и выявлялась тотальная гидропическая дистрофия в сочетании с мелковезикулярной липидной инфильтрацией гепатоцитов. Гепатоциты резко увеличены в размерах, что сопровождалось компрессией перифокально расположенных с ними гепатоцитов, которые находились в состоянии ацидофильной дегенерации. На этом фоне отмечалась и редукция синусоидального русла (рис. 2).

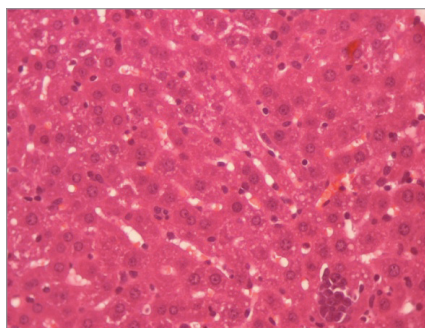


Рис. 1. Печень животного IV группы. (ПХТ после профилактического и лечебного введения продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин-А»). Мелковезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов. В просвете синусоидов увеличенные купферовские клетки и клетки с липидными включениями. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

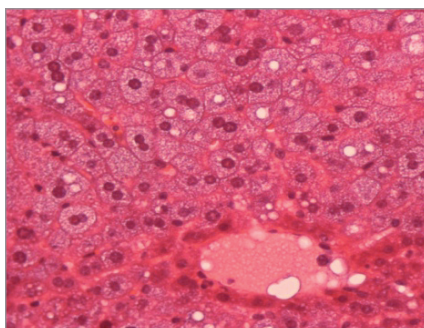


Рис. 2. Печень животного после лечебного введения продукта кисломолочного обезжиренного Биовестина-А на фоне ПХТ. Дисконплексаия печеночных балок, Тотальная гидропическая дистрофия в сочетании с мелковезикулярной липидной инфильтрацией. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Морфологическое исследование влияния продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин-А» на цитотоксический эффект ПХТ по схеме СНОР в кишечнике мышей с перевиваемой опухолью.

У всех контрольных животных (I группа) в тонком и толстом кишечнике отмечалось умеренно выраженное полнокровие подслизистой оболочки с незначительной лимфоцитарной инфильтрацией. Тонкая кишка имеет типичное строение и состоит из слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной и серозной оболочек. Кишечные ворсинки высокие, содержат центральное хилоносное пространство, выстланное эндотелиоцитами. Снаружи ворсины покрыты высоким однослойным призматическим эпителием с незначительным содержанием бокаловидных клеток (рис. 3). Кишечные крипты открываются в межворсинчатое пространство. В них отмечаются клетки с повышенной митотической активностью и единичные клетки Панета с эозинофильными гранулами в цитоплазме. В тонком кишечнике наблюдался незначительный отек ворсин и подслизистой оболочки. Кишечные ворсинки толстого кишечника покрыты однослойным каемчатым эпителием составляющей частью, которого, является наличие многочисленных бокаловидных клеток (рис. 4). Признаков межуточного воспаления и некротических изменений не выявлено.

При введении животным с перевитой опухолью комплекса цитостатиков (II группа) в тонком кишечнике наблюдались выраженный отек и уменьшение высоты кишечных ворсин, диапедез эритроцитов, сращивание поверхностных слоев с мелкоочаговыми некрозами эпителия и резко уменьшенное количество бокаловидных клеток. Энтероциты увеличены в размерах, с конденсацией хроматина по периферии ядер.

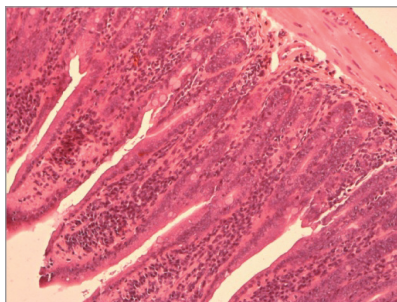


Рис. 3. Тонкая кишка контрольного животного. Незначительный отек кишечных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

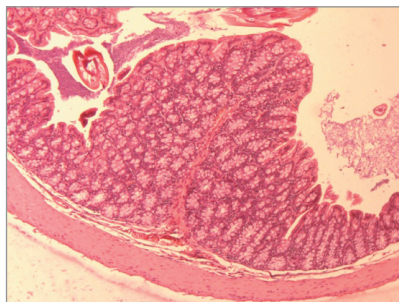


Рис. 4. Толстая кишка контрольного животного. Незначительный отек каемчатого эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

В кишечных криптах отмечается увеличение секреторной активности в клетках Панета. Хилоносные пространства большей частью сужены, заполнены гомогенными эозинофильными массами. Также отмечалась инфильтрация подслизистой оболочки полиморфноядерными лейкоцитами (рис. 5).

В толстом кишечнике наблюдались сходные альтеративные изменения. Лимфоидные фолликулы (пейеровские бляшки) в подслизистом слое не выявлены (рис. 6.). При лечебно-профилактическом введении продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин-А» (III группа) в сочетании с ПХТ отмечены положительные сдвиги альтеративных процессов в кишечнике.

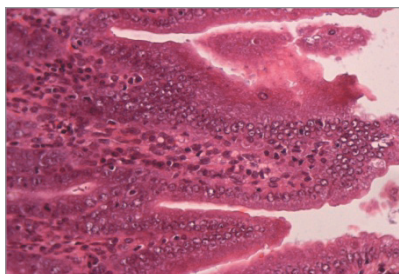


Рис. 5. Тонкая кишка животного после однократного введения ПХТ. Отек ворсин, некроз и десквамация эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

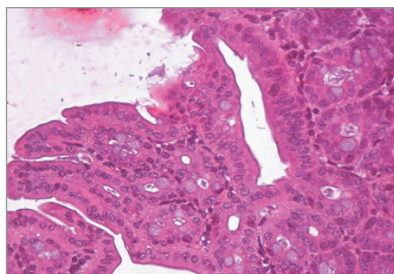


Рис. 6. Толстая кишка животного после однократного введения ПХТ. Отек ворсин и десквамация эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

У всех животных наблюдалось уменьшение отека кишечных ворсин с сохранностью их высоты в тонком и толстом кишечнике (рис. 7).

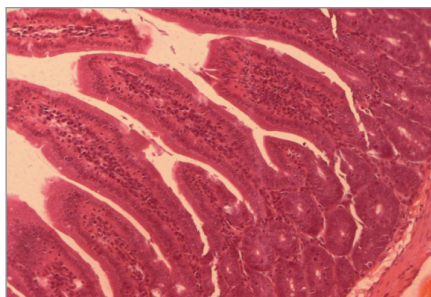


Рис. 7. Тонкая кишка животного после профилактического введения продукта кисломолочного обезжиренного Биовестина-А и ПХТ. Уменьшение отека кишечных ворсин и сохранение их высоты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

В тонком кишечнике по сравнению с группой животных, получавших только ПХТ, отмечено выраженное уменьшение секреторной активности в клетках Панета с восстановлением популяции бокаловидных клеток. В области кишечных крипт найдены активно пролиферирующие эпителиоциты. В подслизистом слое тонкого кишечника определен отек, незначительная лимфоцитарная инфильтрация и диапедезные кровоизлияния. В толстом кишечнике найдены многочисленные пейеровские бляшки (лимфоидные фолликулы), что является свидетельством сохранения иммунной системы (рис. 8 а, б).

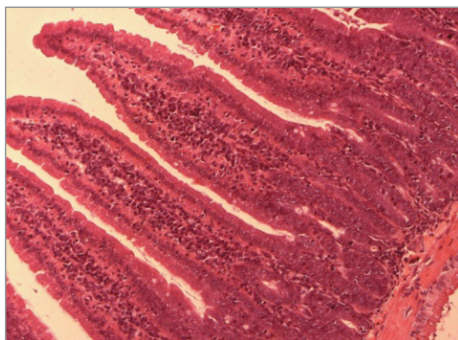


Рис. 8 а. Толстая кишка животного после профилактического введения продукта кисломолочного обезжиренного Биовестин-А и ПХТ. Незначительный отек каемчатого эпителия с инфильтрацией подслизистого слоя лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

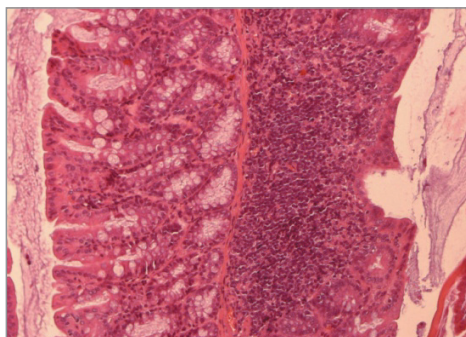


Рис. 8 б. Толстая кишка животного после профилактического введения продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин-А» и ПХТ. Лимфоидный фолликул в подслизистом слое. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

При лечебно-профилактическом введении продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин-А» на фоне опухоли без ПХТ (IV группа) в тонком и толстом кишечнике признаков деструктивно-некротических изменений не выявлено. В толстом кишечнике наблюдались многочисленные лимфоидные образования в подслизистом слое (Пейеровы бляшки). В тонком кишечнике отмечалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки (рис. 9, 10).

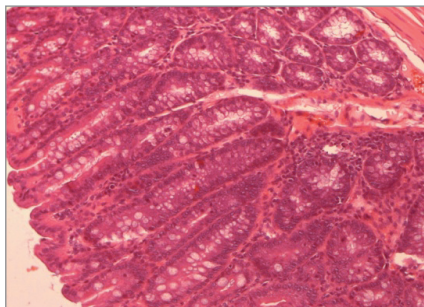


Рис. 9. Тонкая кишка животного после профилактического введения продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин-А». Незначительная лимфоцитарная инфильтрация кишечных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

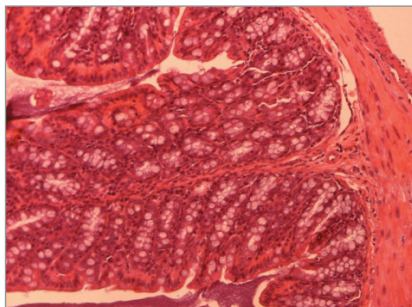


Рис. 10. Толстая кишка животного после профилактического введения продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин-А». Незначительная лимфоцитарная инфильтрация подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Лечебное введение продукта «Биовестин А» привело к незначительному уменьшению выраженности экссудативно-пролиферативных процессов в тонком и толстом кишечнике (уменьшение отека кишечных ворсин и сохранение их высоты) только у двух животных. У 8 животных сохранялись выраженные признаки токсического поражения в тонком кишечнике в виде уменьшения высоты кишечных ворсин, отека и некрозов каемчатого эпителия, отсутствия бокаловидных клеток. В области кишечных крипт выявлялись активно пролиферирующие эпителиоциты. По сравнению с группой животных, получавших только ПХТ, в толстом кишечнике наблюдался лишь поверхностный отек каемчатого эпителия и выявлялись единичные лимфоидные образования в подслизистом слое.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Внутрижелудочное введение продукта кисломолочного обезжиренного «Биовестин-А» ежедневно профилактически в течение 10 дней до ПХТ и дополнение ПХТ ежедневным внутрижелудочным введением «Биовестин А» предотвращает развитие энтеропатии, сохраняет лимфоидную ткань тонкого и толстого кишечника.

2.4.2. Лебедева В.А., Войцицкий В.Е., Чаукина В.А., Соколов А.В., Понебратец О.Ю. Влияние биологически активной добавки к пище «Биовестин» на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта у пациентов, получающих адъювантную химиотерапию по схемам PF, TPF и FOLFOX, 2017г.

Исполнитель: ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» на базе кафедры онкологии ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ - главный врач, заведующий кафедрой онкологии проф. Войцицкий В.Е.

Цель исследования. Установить влияние на функцию пищеварительного тракта продукта «Биовестин» (биологически активная добавка к пище) при включении его в диету пациентов на фоне адъювантной химиотерапии по поводу колоректального рака.

Материалы и методы. Продукт ввели в рацион 26 больных со злокачественными опухолями головы и шеи, желудка, толстой кишки, принятых на адъювантную химиотерапию по схемам PF, TPF и FOLFOX, включающим 2-5 суточную постоянную инфузию фторурацила. Контрольная группа из 26 больных со злокачественными опухолями аналогичной локализации получала адъювантную химиотерапию по схемам PF, TPF и FOLFOX без пробиотических продуктов в диете. Средний возраст пациентов группы исследования $57,2 \pm 3,41$ лет; средний возраст пациентов группы контроля $61,1 \pm 5,19$ лет.

Биологически активную добавку к пище «Биовестин» пациенты принимали при индивидуальном химиотерапевтическом режиме по следующей схеме: по 12мл x 2 раза в день за 30 минут до еды - весь период инфузии фторурацила, с последующим переходом на прием 6мл x 2 раза в день - в межкурсовой период до начала следующего курса инфузии фторурацила. В последующие курсы химиотерапии дозировка Биовестина была аналогичной.

Проведен анализ гастро-интестинальной токсичности первого курса химиотерапии по критериям CTCAE, версия 4.03, 2010год. Шкала отража-

ет 0-4 степени токсичности по следующим параметрам: анорексия, ухудшение аппетита, неопухольевый асцит, диарея, эзофагит, сухость рта, изжога, фистула кишки, ЖКТ-кровотечение, тошнота, рвота, тонкокишечная непроходимость, боль в животе, стоматит, гастрит, проктит, нарушение вкуса.

Показатели оценены ежедневно в первые семь дней каждого курса ПХТ.

Результаты исследования.

В ходе наблюдения были выявлены следующие показатели гастро-интестинальной токсичности: анорексия, ухудшение аппетита, диарея, боль в животе, стоматит. Максимальная степень токсичности и количество случаев выявления каждого состояния представлены в таблице 1. Согласно наблюдениям в группе исследования выявленные признаки гастро-интестинальной токсичности выявлены в меньшем количестве случаев, а при выявлении носили более легкое клиническое проявление (таблица 2). У пациентов группы исследования не было выявлено случаев 3-4 степени токсичности. Имеющие место признаки гастро-интестинальной токсичности ПХТ носили легкий характер, при необходимости корректировались фармакотерапией.

**Таблица 1.
Выявленные признаки
гастро-интестинальной токсичности
во время первого курса химиотерапии.**

признак	Группа контроля		Группа исследования	
	диапазон степени токсичности	количество случаев, %	диапазон степени токсичности	количество случаев, %
анорексия	0-1	26,9	0-1	15,4
ухудшение аппетита	0-2	80,8	0-2	69,3
диарея	1-3	100	0-2	80,8
боль в животе	1-3	100	1-2	100
стоматит	0-4	92,3	0-2	88,8

Необходимости прервать рекомендуемый химиотерапевтический режим не возникло.

Таблица 2.
Степень выраженности признаков гастро-интестинальной токсичности во время первого курса химиотерапии, ($M \pm m$)

признак гастро-интестинальной токсичности	группа контроля	группа исследования
анорексия	0,29±0,18	0,18±0,14
ухудшение аппетита	1,39±0,4	0,93±0,29
диарея	1,75±0,29	1,0±0,24*
Боль в животе	1,89±0,29	1,21±0,25*
стоматит	1,43±0,31	0,93±0,24

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

У пациентов контрольной группы необходимость прервать курс химиотерапии по причине выраженности диареи, болевого синдрома, стоматита возникла у 5 пациентов, что составило 19,2% от количества больных в группе исследования.

ВЫВОДЫ:

1. Дополнение диеты больных, получающих цитостатическую терапию фторурацилом, биологически активной добавкой «Биовестин», способствует уменьшению гастро-интестинальной токсичности рекомендуемого химиотерапевтического режима.
2. Дополнение диеты больных злокачественными опухолями головы и шеи, желудка, толстой кишки, получающих адъювантную химиотерапию по схемам PF, TPF и FOLFOX, биологически активной добавкой «Биовестин» в течение всего курса ПХТ способствует соблюдению тайминга лечения.

2.4.3. Добрачева О.А., Соколов А.В. Оценка качества жизни, функционального состояния организма и нежелательных явлений противоопухолевой терапии при дополнении диеты пробиотическим продуктом питания «Биовестин А».

Исполнитель: ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», ГБУЗ НСО Городская Клиническая Больница №1, II онкологическое отделение, 2017год (анкетирование по опроснику EORTC QLQ-C30 version 3.0 (русская версия) – заведующий II онкологическим отделением Соколов А.В.

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

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 выполнено в режиме стационарно-амбулаторного наблюдения. Пациенты группы исследования к своему рациону дополнительно получали кисломолочный продукт «Биовестин А» по 12 мл в течение 28 дней. Пациенты группы контроля питались согласно традиционным рекомендациям.

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±2,13лет; средний возраст пациентов группы контроля 65,1±3,26 лет. В группе наблюдения мужчин - 33%, женщин - 67%. В группе контроля мужчин -14 %, женщин - 86%.

В связи с поставленной целью анкетированием было изучено качество жизни, функциональная активность организма и побочные симптомы противоопухолевой химиотерапии пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию при ежедневном употреблении кисломолочного продукта «Биовестин А» по 12 мл в течение 28 дней. Параллельно пациенты ежедневно отмечали частоту стула и макроскопически оценивали стул согласно предложенной шкале. В 1 и 28 дни пациенты оценивали вкусовые качества продукта по визуально-аналоговой шкале от 1 до 10 баллов.

Макроскопическая оценка стула проведена пациентами ежедневно в течение 14 дней с начала приема продукта «Биовестин А» по преобладающей характеристике в баллах:

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

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 3.

Таблица 3.
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%

Показатели функциональной активности представлены в таблице 4. 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 утрата 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 4.
Функциональная способность организма к активным действиям,
(M±m)

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*

Нежелательные явления, имеющие место на фоне противоопухолевой химиотерапии, оценены по нарастающему проявлению от 1 до 4 рангов. Сравнительные показатели нежелательных явлений представлены в таблице 5.

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

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%.

Таблица 5.
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*

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.

Усредненные показатели макроскопии стула у пациентов, получающих «Биовестин» за период наблюдения 14 дней соответствовали диапазону 2-3 балла (рис.11).

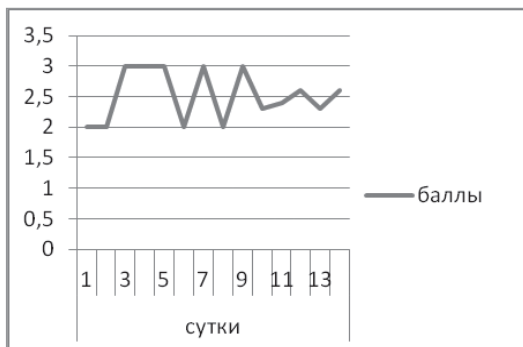


Рисунок 11.

**Макроскопическая оценка стула пациентами группы
«ПХТ+Биовестин» (усредненные показатели)**

У пациентов, не получавших «Биовестин А» в первые 4 суток, стул оценен в пределах от 0 до 6 баллов. Начиная с 5 суток, индивидуальные показатели практически всегда соответствовали 4 баллам (Рис.12).

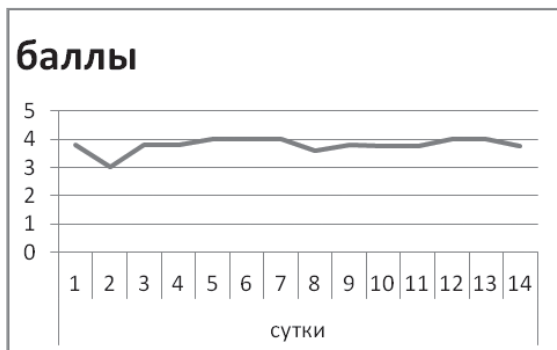


Рисунок 12.

**Макроскопическая оценка стула пациентами на ПХТ,
(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. 13).

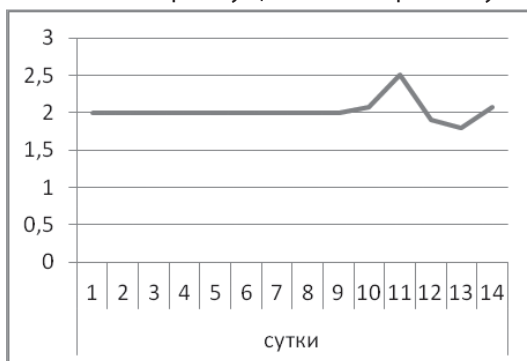


Рисунок 13.

Частота стула в сутки у пациентов, получающих ПХТ+Биовестин, (усредненные показатели).

У пациентов контрольной группы, в среднем, частота стула составила 3.25 – 4.8 раза в сутки (рис.14).

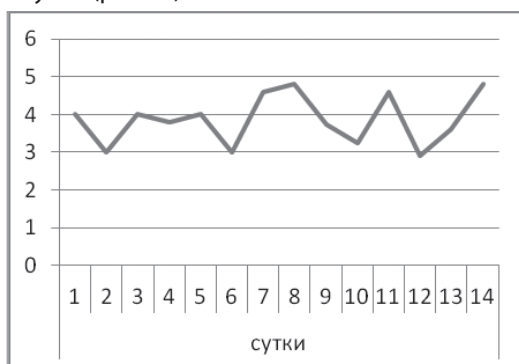


Рисунок 14.

Частота стула в сутки у пациентов, получающих ПХТ, (усредненные показатели)

Таким образом, у пациентов, получающих в диете «Биовестин А», в отличие от пациентов контрольной группы частота стула в сутки и усредненные показатели макроскопической оценки стула находились в пределах клинической нормы.

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, что позволяет своевременно (через назначенный интервал) проводить курсы ПХТ и этим самым увеличить безрецидивный период.
2. Кисломолочный пробиотический продукт «Биовестин А» может быть рекомендован для включения в диету онкологическим пациентам, получающим противоопухолевую химиотерапию.

III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Онкологическое заболевание во время противоопухолевой терапии является особой ситуацией, когда пищеварительная система пациента подвержена агрессивному лучевому воздействию или воздействию цитостатических препаратов. Дисфункция ЖКТ нередко является причиной отсрочки очередной инфузии цитостатических средств, что отрицательно сказывается на эффективности лечения в целом. Ассоциированный с ПХТ или лучевой терапией энтероколит ограничивает усваивание питательных веществ и витаминов из пищи, что замедляет восстановительные процессы в организме во время реабилитационного периода. В лечебном питании во время реабилитационного периода рекомендуется широкое употребление творога и кисломолочных продуктов, способствующих восстановлению микрофлоры кишечника. Пробиотические обезжиренные кисломолочные продукты и биологически активные добавки к пище, содержащие активные бифидобактерии и их метаболиты, повышают эффективность диетологического влияния на восстановительные процессы в кишечнике, улучшают всасывание нутриентов, что имеет определенную клиническую значимость в реабилитационном периоде лечения онкологических заболеваний. Входящие в состав пробиотических продуктов полезные бактерии отличаются видовой принадлежностью, степенью биологической активности, количеством, содержанием метаболитов. Пробиотические продукты могут содержать полезные для организма человека ингредиенты немикробного происхождения. В силу указанных отличий влияние на организм человека в период болезни у пробиотических продуктов не одинаков. Для каждого конкретного пробиотик-содержащего продукта требуются доклинические и клинические исследования эффективности при каждой нозологии, чтобы обоснованно рекомендовать включение в диету пациенту.

Рекомендации по дополнению питания пациентов, получающих противоопухолевую лучевую, противоопухолевую химиотерапию, пробиотическим продуктом питания «Биовестин А» и биологически активной добавкой «Биовестин».

ситуация применения		Продукт	Суточная дозировка, мл	Период
При проведении лучевой терапии	До проведения лучевой терапии	Биовестин	24 мл/сутки (12 мл * 2 раза в день)	Весь период
	В период проведения лучевой терапии	Биовестин	24 мл/сутки (12 мл * 2 раза в день)	Весь период
	После лучевой терапии	Биовестин	12 мл/сутки (6 мл * 2 раза в день)	6 недель
При оперативном лечении	В период подготовки к операции	Биовестин	12 мл/сутки (6 мл * 2 раза в день)	1 неделя
	В послеоперационный период.	Биовестин	24 мл/сутки (12 мл * 2 раза в день)	2 недели
При проведении химиотерапии	До применения терапии	Биовестин	24 мл/сутки (12 мл * 2 раза в день)	Весь период
	В период применения цитостатиков, гормонотерапии	Биовестин А	36 мл/сутки (12 мл * 3 раза в день)	В дни приема цитостатиков
	В межкурсовый период и на период реабилитации	Биовестин А	12 мл/сутки (6 мл * 2 раза в день)	Ежедневный прием продолжительностью 6-12 месяцев
При зондовом питании	Вопрос применения Биовестина или Биовестина А остается на усмотрение лечащего врача.			

Дозировка Биовестина может быть увеличена в 2-5 раз в зависимости от необходимости.

IV. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

1. Гребёнкина Е. В., Гречканев Г. О. Применение нутритивной поддержки в комплексном лечении онкогинекологических больных // Нижегородский медицинский журнал. 2006. № 7. с. 72–76.
2. Сельчук В. Ю. Нутритивная поддержка при проведении химиотерапии // РМЖ. 2008. Т 16. № 27. с. 1818–1824.
3. Снеговой А. В., Салтанов А. И., Манзюк Л. В., Сельчук В. Ю. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных // Практическая онкология. 2009. Т 10. № 1. с. 49–57.
4. Buterne X., Lemari E., Michallet M., de Montreuil C. B., Schneider S. M., Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer // J Parenter Enteral Nutr. 2014. 38(2). p. 196–204.
5. Rolandelli R. H., Bankhead R., Boullata J. I., Compher C. W. Clinical Nutrition. Enteral and Tube Feeding // Philadelphia. 2004. 672 p.

V. ПРИЛОЖЕНИЕ

5.1. EORTC QLQ-C30(version 3.0)

	ВОПРОС	Номера ответов			
		Не было	слегка	существенно	Очень сильно
1	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий. Например, когда вы несете тяжелую сумку или чемодан?	1	2	3	4
2	Испытываете ли вы какие-либо затруднения, совершая длительную прогулку?	1	2	3	4
3	Испытываете ли вы какие-либо затруднения, совершая небольшую прогулку по улице?	1	2	3	4
4	Должны ли вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5	Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
В течение последней недели:					
6	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	1	2	3	4
8	Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9	Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10	Нуждались ли вы в отдыхе?	1	2	3	4
11	Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12	Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13	Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4
14	Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4
15	Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4

	ВОПРОС	Номера ответов				
		Не было	слегка	существенно	Очень сильно	
16	Был ли у вас запор?	1	2	3	4	
17	Был ли у вас понос?	1	2	3	4	
18	Чувствовали ли вы усталость?	1	2	3	4	
19	Мешала ли вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	1	2	3	4	
20	Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например читать газету или смотреть телевизор?	1	2	3	4	
21	Испытывали ли Вы чувство напряженности?	1	2	3	4	
22	Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4	
23	Испытывали ли вы чувство раздражения?	1	2	3	4	
24	Испытывали ли вы чувство подавленности?	1	2	3	4	
25	Было ли Вам что-то трудно вспомнить?	1	2	3	4	
26	Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей семейной жизни?	1	2	3	4	
27	Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение появляться на людях (ходить в гости, в кино)?	1	2	3	4	
28	Вызвало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1	2	3	4	
При ответе на следующие вопросы, пожалуйста, обведите кружком номер ответа от 1 до 7, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию						
29	Как бы вы оценили Ваше здоровье в целом за неделю?					
1	2	3	4	5	6	7
очень плохо			отличное			
30	Как бы вы оценили в целом качество жизни за последнюю неделю?					
1	2	3	4	5	6	7
Очень плохое			отличное			

5.2. СТСАЕ- Шкала. Гастроинтестинальная токсичность

Показатель	Степень				
	0	1	2	3	4
Анорексия	Нет	Потеря аппетита без изменений привычек в еде	Несущественное снижение веса, показано дополнительное пероральное питание	Существенное снижение веса, показание к лапароцентезу	Угрожающая жизни
Ухудшение аппетита	Нет	Незначительное	Существенное	-	-
Асцит (неопухолевый)	Нет	Бессимптомный, выявляемый только во время диагностических исследований	Признаки асцита, показано медицинское вмешательство	Выраженные признаки асцита, показан лапароцентез	Угрожающий жизни, показание к экстренному лапароцентезу
Диарея	Нет	< 4 эпизодов стула в день по сравнению с исходным, слабое увеличение отделяемого по колостоме	4-6 эпизодов, или стул несколько раз ночью, или умеренное увеличение отделяемого по колостоме	> 7 эпизодов, недержание, синдром мальабсорбции, значительное увеличение водянистого отделяемого по колостоме	Угрожающая жизни
Эзофагит	Нет	Не требующие лечения или безболезненные язвы при эзофагогастроскопии	Изменения в питании/глотании, потребность в дополнительном питании	Существенное изменение в питании, требуется трубчатое питание, госпитализация	Потеря массы тела, обезвоживание, требуется госпитализация

Показатель	Степень			
	0	1	2	3
Сухость рта	Нет	Бессимптомное течение, без существенных изменений в питании	Умеренные симптомы, изменения в приёме пищи	Невозможность адекватного питания, показания к зондовому питанию
Изжога	Нет	Слабая	Умеренная	Сильная
Фистула (пищевода, тонкой и толстой кишки)	Нет	Бессимптомное течение, признаки только при диагностических исследованиях	Нарушение функции ЖКТ	Существенные изменения в функции ЖКТ, показано оперативное вмешательство
Желудочно-кишечное кровотечение	Нет	Слабое, не требует переливания	Умеренные симптомы, требуется лечение	Обильное, требуются гемотрансфузии, эндоскопическое или оперативное вмешательство
Тошнота	Нет	Потеря аппетита без изменений в приёме пищи	Количество потребляемой пищи уменьшено, без существенного снижения веса	Практически не потребляет пищи, показано зондовое или парентеральное питание, госпитализация
				Массивное, угрожающее жизни, требуется операция
				-

Показатель	Степень			
	0	1	2	3
Рвота	Нет	1-2 раза в сутки (с интервалом не менее 5 мин)	3-5 раз в сутки (с интервалом не менее 5 мин)	6 и более раз в сутки (с интервалом не менее 5 мин), показано зондовое или парентеральное питание, госпитализация
Угрожающая жизни				
Тонкокишечная непроходимость	Нет	Бессимптомное течение, признаки только при диагностических исследованиях	Клинические признаки нарушения функции ЖКТ	Требуется госпитализация, операция
Угрожающая жизни, требуется экстренная операция				
Боль в животе	Нет	Лёгкая, не требует лечения	Умеренная боль, контролируется анальгетиками	Выраженная боль, контролируется наркотиками
Неконтролируемая боль				
Стomatит	Нет	Болезненные язвы, гиперемия или слабо выраженная боль	Болезненная гиперемия, отек или язвы, но питание возможно	Требуется парентеральное или зондовое питание

Показатель	Степень				
	0	1	2	3	4
Гастрит	Нет	Бессимптомное течение, признаки только при диагностических исследованиях, купируется антацидами	Клинические проявления, требует активного консервативного лечения	Выраженные нарушения в питании, не контролируется консервативно, требуется парентеральное питание, госпитализация	Угрожающий жизни (перфорация или кровотечения), требуется экстренная операция
Проктит	Нет	Дискомфорт в перианальной области (зуд)	Дискомфорт в перианальной области, слизистое или кровавое отделяемое, показано медицинское вмешательство	Выраженные симптомы, недержание стула	Угрожающий жизни (некроз слизистой, геморрагия и др.), требуется экстренная операция
Нарушение вкуса	Нет	Слабое	Умеренное	Сильное	-
Другие	Нет	Слабые	Умеренные	Сильные	Угрожающие жизни