

ЦЕНТРАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СО РАН

«СОГЛАСОВАНО»  
Председателем научно-  
практического совета,  
председатель этического  
комитета  
д.м.н. Г.С. Солдатова  
*Г.С. Солдатова*  
«\_\_» май 2005г.

«УТВЕРЖДАЮ»  
Главный врач ЦКБ СО РАН

Т.В. Коваленко  
*Т.В. Коваленко*  
«11» май 2005г.



ОТЧЕТ

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРОБИОТИКА «ЭКОФЛОР» В  
РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММЕ БОЛЬНЫХ  
ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Научный консультант — *Г.С. Солдатова*  
Г.С. Солдатова, д.м.н., врач высшей категории,  
зав. терапевтическим отделением ЦКБ СО РАН

Ответственные исполнители —

Н.Ф. Шихалева, зав. баклабораторией ЦКБ СО РАН *Шихалева*  
Е.В. Свитич, зав. клинико-биохимической  
лабораторией ЦКБ СО РАН *Свитич*  
Т.С. Омбыш-Кузнецова, врач-терапевт I категории *Омбыш-Кузнецова*  
Н.Н. Якимова, врач-гастроэнтеролог высшей категории  
Л.А. Волковская, зав. приемным отделением *Волковская*  
Н.В. Ефремова, студентка 6-го курса НГУ *Ефремова*  
С.П. Виноградов, научный сотрудник ВЦ СО РАН *Виноградов*

## ВВЕДЕНИЕ

Важнейшую роль в жизнедеятельности организма человека играет нормальный микробиоценоз, в частности, микрофлора кишечника. Нарушение качественного и количественного соотношения микробного пейзажа кишечника в сторону увеличения потенциально патогенной и резкого уменьшения нормальной микрофлоры, а также транслокация ее в тонкую кишку определяется как дисбактериоз (Красноголовец В.Н., 1969, Билибин А.Ф., 1970, Вильшанская Ф.А., Штейнберг Г.Б., 1970, Пальцев А.И., 1996 и др.).

Дисбактериоз кишечника является синдромом, всегда вторичным состоянием, приводящим к изменению внутренней среды кишечника, нарушению процессов пищеварения с повреждающим воздействием на кишечную стенку, а вместе со структурными морфологическими изменениями развиваются и функциональные, проявляющиеся синдромом нарушенного всасывания (мальабсорбцией) и нарушением моторно-эвакуаторной функции в виде запоров или поносов. Через дисбактериоз замыкается патологический порочный круг, который необходимо разорвать, чтобы предупредить прогрессирование поражения кишечника и его функций, а также для успешного лечения основного заболевания.

Дисбактериоз кишечника различной степени выраженности выявляется у 90% населения России (Воробьев А.А. и соавт., 1997). Он возникает от разнообразных причин: характера питания, возраста, состояния окружающей среды, при пищевой аллергии и аллергических заболеваниях, у больных, длительно получающих антибактериальную терапию, от воздействия лучевой и цитостатической терапии, при гастроэнтерологической и других патологиях.

Цитостатическая и лучевая терапия, применяемая у больных онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, приводит к повреждению гастроинтестинального тракта, его слизистых оболочек, являющихся наиболее чувствительными к повреждающему воздействию, поскольку являются активно пролиферирующими тканями организма, а также к нарушению в микробиоценозе кишечника. Происходит гибель нормальной кишечной микрофлоры, расширяется спектр потенциально-патогенных микроорганизмов, изменяется видовой и количественный состав (В.А.Мартынова, соавт., 1981, Т.В.Толкачева и соавт., 1981, Солдатова Г.С. и соавт., 1997, 1999). Все это усиливает повреждение гастроинтестинального тракта и печени, что определяет степень соматической декомпенсации и требует своевременной диагностики, диктует необходимость поиска и включения в комплекс реабилитационных мероприятий препаратов, направленных на восстановление нормального микробиоценоза кишечника.

При дисбактериозе накапливаются значительные количества различных экзо- и эндотоксинов и других метаболитов, что усугубляет состояние больного (Шендеров Б.А., 2001).

Разработка и совершенствование новых методов лечения нарушенного микробиоценоза также является одной из актуальных проблем гастроэнтерологии, поскольку терапевтическая эффективность большинства имеющихся пробиотиков явно недостаточна.

Для снятия токсикозов широкое распространение получили сорбционные методы терапии, которые в настоящее время рассматриваются как один из важнейших компонентов фоновой терапии (Ю.И. Бородин, 1996). Из широкого спектра используемых энтеросорбентов следует выделить сорбенты на основе матрицы оксида алюминия – СУМС-1, СИАЛ. (Л.Н. Рачковская, 1996). Эти сорбенты обладают определенными буферными антацидными свойствами, что важно особенно при гастритах с повышенной кислотностью. В качестве энтеросорбентов обычно применяют активированный уголь, цеолиты, СУМС и др. Последние два сорбента имеют ряд преимуществ, поскольку выводят из организма соли тяжелых металлов, не вызывают атонию кишечника, эффективны при снятии интоксикаций, вызванных микробными токсинами, полипептидами, могут применяться длительное время.

Для восстановления микробного баланса организма при дисбактериозе кишечника давно и успешно применяются биологические микробные препараты, в состав которых входят представители нормальной микрофлоры. Учитывая, что бифидо- и лактобактерии составляют основную часть микрофлоры кишечника, главным средством лечения и профилактики дисбактериозов является терапия бифидо- и лактосодержащими препаратами (зубиотиками).

Для решения проблемы коррекции эндотоксикоза и восстановления эубиоза Минздрав РФ предусматривает внедрение новых форм препаратов: иммобилизованных и капсулированных. Эти новые формы препаратов позволяют повысить клиническую эффективность зубиотиков вследствие улучшения защиты бифидо- и лактобактерий при прохождении через желудок, где обычные препараты теряют более 90% активности. Иммобилизованные формы имеют то преимущество, что помимо защиты биомассы, сорбенты проявляют детоксикационный эффект, адсорбируя и выводя из организма токсины, продукты незавершенного метаболизма и патогенные и условнопатогенные микробы. В этом проявляется двойной санирующий эффект иммобилизованных форм зубиотиков.

**Целью исследования** явилось изучение влияния комплексного пробиотика «Экофлор», производства «Вектор-биальгам» в реабилитационной программе больных онкогематологическими заболеваниями в отдаленный период цитостатической терапии, оценка его клинической и микробиологической эффективности.

### Задачи исследования

Изучить влияние комплексного зубиотика «Экофлор» на:

- клинические проявления поражения гастроинтестинального тракта у больных онкогематологической патологией в отдаленном периоде химиолучевой терапии;
- общие клинические показатели крови (Ег, Нв, цветовой показатель, лейкоцитарную формулу, СОЭ);
- биохимические показатели крови (общий билирубин, трансаминазы, липидный обмен, белок и белковые фракции, сывороточное железо, молекулы средней массы, щелочную фосфатазу, кальций, креатинин);
- состояние просветной микрофлоры толстой кишки в зависимости от кислотообразующей функции желудка;
- морфологическое состояние толстой кишки;
- копрограмму;
- моторно-эвакуаторную функцию гастроинтестинального тракта;
- на качество жизни больных.

В состав «Экофлора» входит углеродминеральный сорбент СУМС-1 (по ФС 42-3283-96), являющийся основой для иммобилизации бифидо- и лактобактерий. СУМС-1 обладает высокой адсорбционной способностью в отношении эндо- и экзотоксинов различного происхождения. Микробиологической основой БАД «Экофлор» является консорциум, состоящий из наиболее эффективных штаммов бифидо- и лактобактерий, отобранных в результате микробиологических и технологических исследований. В консорциум входят следующие штаммы бифидобактерий: *Bifidumbacterium bifidum* 791/БАГ, *Bifidumbacterium bifidum* 8-3 и *Bifidumbacterium longum* ДВА-13, принадлежащих к роду *Bifidumbacterium*, семейству Actinomycetaceae, а также штаммы лактобактерий: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* П-75 и *Lactobacillus acidophilus* К<sub>3</sub>Ш<sub>24</sub> принадлежащих к роду *Lactobacillus*, семейству Lactobacillaceae. Титр бифидо- и лактобактерий – 10<sup>8</sup> КОЕ/г.

**Место проведения** — Клинические испытания проводились с ноября 2004 года по март 2005 года в Центральной клинической больнице СО РАН. Статистическая обработка данных проведена совместно с сотрудниками ВЦ СО РАН.

Исследование проведено с информированного согласия пациентов и утверждено этическим комитетом ЦКБ СО РАН.

## Методика

**Структура исследования и пациенты.** Моделью для исследования методом случайной выборки явились 2 группы пациентов с онкогематологическими заболеваниями (гемобластозами) — лимфогранулематозом (ЛГМ), неходжкинскими лимфомами (НХЛ), находящиеся в фазе стойкой клинико-гематологической ремиссии не моложе 18 лет и не старше 65. Все больные в предшествующем периоде получали программную цитостатическую полихимио- (ПХТ) и лучевую терапию по поводу основного заболевания.

Всего в обследование были включены 70 пациентов. Первую группу составили 50 больных, получавших «Экофлор» утром и вечером за 30 мин до еды в дозе по 5г в течение 14 дней. Вторую группу (контрольную) составили 20 больных, получавших восстановленное обезжиренное молоко (без бифидо- и лактобактерий), подвергнутое автоклавированию в дозе 3 мл утром и вечером за 30 мин до еды сроком 14 день.

Клинико-лабораторное и микробиологическое обследование проводили до начала и по окончании курса терапии через  $7 \pm 2$  дня.

1 человек, получавший «Экофлор», был исключен из исследования в связи с неявкой на контрольное обследование.

Критериями исключения из исследования были: абсолютное количество нейтрофилов менее  $2.0 \times 10^9$  г/л, уровень гемоглобина ниже 100 или 90 г/л для мужчин и женщин, соответственно, уровень аминотрансфераз более чем в два раза превышает верхнюю границу нормы; уровень общего билирубина в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы; уровень щелочной фосфатазы более чем в 2,5 раза превышает верхнюю границу нормы, беременность, злоупотребление алкоголем.

**Лабораторные исследования.** Обследование включало полное клиническое функциональное исследования. У обследуемых брали кровь для выполнения клинических и биохимических лабораторных анализов. Лабораторные анализы выполнялись в начале, когда оценивалось исходное состояние и после завершения лечения.

Лабораторное исследование включало: общий анализ крови, биохимические показатели — общий белок и белковые фракции, общий билирубин, щелочную фосфатазу, аспартаттрансаминазу (АсТ), аланинтрансаминазу (АлТ), общий холестерин,  $\alpha$ -холестерин, триглицериды, концентрацию молекул средней массы, определяемых на длинах волн 254 и 280 нм, сывороточное железо, изучался видовой и количественный состав микрофлоры толстой кишки, оценивалась копрограмма. У больных выполнено исследование кишечника с эндоскопической и морфологической оценкой состояния слизистой, Ph - метрия желудка для оценки кислотообразующей функции.

Клинически анализировали наличие астенического синдрома, болевой абдоминальный синдром, дисфункцию кишечника. Моторно-эвакуаторная функция оценивалась по карболоновому тесту до и после приема «Экофлора».

Исследование микробиоценоза кишечника проводилось в соответствии с общепринятой бактериологической методикой, разработанной Р.В.Эпштейн-Литвак и Ф.Л.Вильшанской. Кроме того, дополнительно к методике в качестве обязательного условия из серий разведений проводились посевы на среду Калины для учета энтерококков, на среду Вильсон-Блера для выявления клостридий и на среду Бликфельда для обнаружения лактобактерий. Оценивались полученные данные при сопоставлении их с показателями состава микрофлоры в 1 грамме фекалий здоровых людей (Бондаренко В.М., 1998). Микрофлора кишечника оценивалась не ранее, чем через неделю после завершения лечения.

В своей работе мы использовали классификацию дисбактериоза кишечника, предложенную Митрохиным С.Д. (1997):

1 степень тяжести — увеличено или уменьшено общее количество кишечных палочек. Кишечные палочки с атипичными свойствами отсутствуют. Количество бифидобактерий и лактобацилл не изменено. Дисбактериоз латентный, кишечные дисфункции не регистрируются.

2 степень тяжести — незначительно снижено количество бифидобактерий и лактобацилл. Наблюдаются количественные и качественные (появление форм с атипичными биологическими свойствами) изменения кишечных палочек. Высеваются в незначительном количестве условно-патогенные кишечные микроорганизмы. Дисбактериоз локальный (местный), субкомпенсированный, кишечные дисфункции, как правило, не наблюдаются.

3 степень тяжести — значительно снижено количество бифидобактерий ( $10^6$ ) в сочетании со снижением количества лактобацилл и резким изменением типичных свойств кишечных палочек (значительное преобладание гемолитических, лактозонегативных форм). Увеличение количества условно-патогенных бактерий с патогенными свойствами (гемолизирующих эшерихий и дрожжеподобных грибов рода *Candida* и др.). Дисбактериоз локальный (местный), декомпенсированный, кишечные дисфункции, как правило, наблюдаются.

4 степень тяжести — резкое снижение или отсутствие бифидобактерий, значительное уменьшение количества лактобацилл, резкое уменьшение количества или отсутствие кишечных палочек с типичными свойствами, значительное возрастание количества как облигатных, так и факультативных видов (в норме не встречающихся) кишечных бактерий и дрожжеподобных грибов с патогенными свойствами. Выявляются патогенные бактерии (сальмонеллы, шигеллы, иерсинии). Дисбактериоз распространенный (с бактериемией).



декомпенсированный (с угрозой генерализации инфекции, сепсиса и септикопиемии). наблюдаются выраженные кишечные дисфункции.

Поддерживалась еженедельная связь по телефону для оценки переносимости препарата. В начале и конце исследования проводилось заполнение анкеты оценки жалоб и оценка качества жизни по опросникам EORTC QLQ CORE 30, SF 36.

**Основные показатели результативности.** В конце лечения проводили оценку эффективности и переносимости препарата. Эффективность проводимого лечения оценивалась по динамике клинического статуса, результатам лабораторных исследований, улучшению показателей микрофлоры толстой кишки, копрограммы, улучшению качества жизни больных.

Обработка данных исследования проводилась с использованием статического пакета SPSS 11.0. Для сравнения средних значений данных анализов исследуемых групп использовался непараметрический аналог t-критерия для независимых выборок — критерий Манна-Уитни. Для анализа лабораторных данных в исследуемых группах использовался критерий для связанных выборок — критерий Вилкоксона.

группы и у 4 (23,53%) больных 2-й группы, гиперацидность диагностирована у 8 (17,02%) больных 1-ой группы и у 3 (17,65%) больных второй группы.

В целом, преобладание гипо- и анацидного состояния у пациентов исследуемых групп может отрицательно влиять на степень тяжести дисбактериоза, а гиперацидность - на эффективность терапии пробиотиками, поскольку кислое желудочное содержимое может на 1-2 порядка снижать бактериальный титр пробиотика (Г.С.Солдатова, М.И.Лосева, 1999).

## Глава 2

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами изучена структура и частота жалоб у больных исследуемых групп. Наиболее часто встречающимися жалобами онкогематологических больных в фазе ремиссии является астеновегетативный синдром, проявляющийся 1) бессонницей, 2) слабостью, 3) снижением работоспособности, 4) сонливостью, 5) утомляемостью, также 6) абдоминальный болевой синдром, симптомы поражения кишечника, 7) проявляющиеся нарушением функции в виде запоров и поносов, вздутием живота, урчанием, переливанием в кишечнике. Нами проанализирована динамика этих симптомов и синдромов под влиянием приема «Экофлора».

В обеих группах отмечено уменьшение эмоциональной лабильности, что может свидетельствовать о положительном влиянии привлечения пациентов к обследованию и проведению реабилитационных программ. Следует отметить уменьшение утомляемости под влиянием приема «Экофлора» у 21 (42,9%) больных 1-ой группы и только у 5 (25%) больных в контрольной группе.

Болевой абдоминальный синдром исчез у 14 человек 1-ой группы и только у одного пациента в контрольной группе. В том числе боли в эпигастрии исчезли у 7 (14,3%) человек 1-ой группы и у 4 (20%) человек в контрольной группе. Чувство переполнения в эпигастрии уменьшилось у 5 человек 1-ой группы и 3 человек в контрольной группе.

Проведен анализ влияния «Экофлора» на клиническую картину поражения кишечника. 42 (85,7%) больных 1-й группы и 16 (80%) больных 2-й группы при выявленном у всех дисбактериозе имели жалобы со стороны толстой кишки, а именно: запоры 20 (40,8%) больных 1-й группы, 5 (25%) больных 2-й группы, поносы — 9 (18,4%) больных 1-й группы и 6 (30%) больных 2-й группы. Нерегулярный стул был у 19 (38,8%) больных 1-й и у 4 (20%) больных 2-й группы. На примесь слизи в кале жаловались 10 (20,4%) больных 1-й и 3 (15%) больных 2-й группы. На вздутие живота жаловались 20 (40,8%) больных 1-й и 4 (20%) больных второй группы. Боли разлитого характера, преимущественно тупые были у 17 (34,7%) больных 1-й и у 10 (50%) больных 2-й группы.

Таким образом, компенсированное, без клинических проявлений, течение дисбактериоза

на 2-ой | 7



кишечника выявлено только у 7 (14,3%) больных 1-й и у 4 (20%) больных второй исследуемой группы. У остальных больных было субкомпенсированное течение дисбактериоза, проявляющееся местными симптомами поражения кишечника. Под влиянием проводимой терапии отмечено значительное снижение частоты проявления клинического поражения кишечника (таблица 2.1). Положительный клинический эффект проводимого лечения с использованием «Экофлора» отметили 26 (53,1%) человек.

Таблица 2.1

Частота синдрома поражения кишечника у больных гемобластозами.

Клинические проявления синдрома поражения кишечника	Наличие синдрома и симптомов поражения кишечника	Экофлор N=49				Контроль N=20			
		До		после		До		после	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Синдром поражения кишечника	нет	7	14.3	14	28.6	4	20	5	25
	минимальный	32	65.3	31	63.3	12	60	12	60
	умеренный	10	20.4	4	8.2	4	20	3	15
в том числе:									
	Запоры	20	40.8	11	22.4	5	25	4	20
	Поносы	9	18.4	7	14.3	6	30	3	15
	Примесь крови в кале	4	8.2	1	2.0	1	5	2	10
	Вздутие живота	20	40.8	15	30.6	4	20	5	25
	Урчание, переливание в кишечнике	30	61.2	26	53.1	14	70	14	70
	Слизь в кале	10	20.4	6	12.2	3	15	3	15
Периодичность стула	Ежедневный	30	61.2	38	77.6	14	70	18	90
	Нерегулярный	19	38.8	11	22.4	4	20	2	10
	нет данных					2	10		
Характер стула	оформленный	28	57.1	40	81.6	14	70	13	65
	кашицеобразный	14	28.6	7	14.3	6	30	6	30
	зловонный	1	2.0						
	овечий кал	3	6.1	2	4.1				
	жидкий	3	6.1					1	5
Характер болей	Нет	22	44.9	33	67.3	8	40	9	45
	Тупые	17	34.7	8	16.3	10	50	5	25

Таким образом, монотерапия пробиотиком «Экофлор» оказала положительное влияние на динамику астеновегетативного, абдоминального болевого синдрома и симптомы поражения кишечника.

### Глава 3

#### ДАнные ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты исследования параметров гемограммы не выявили достоверного влияния «Экофлора» на формулу крови (см. Приложение 1).

Полученные результаты исследования биохимических параметров (см. Приложение 2) свидетельствуют о влиянии препарата на синдром цитолиза у больных — произошло снижение аминотрансфераз у 93,3% ( $p < 0,05$ ).

Произошло снижения уровня общего холестерина у 8 (34.8%), в то же время незначительно уменьшилось содержание  $\alpha$ -холестерина у 6 (66.7%) больных (см. Приложение 2.1). Происходило достоверное снижение щелочной фосфатазы, что может свидетельствовать о снижении синдрома холестаза ( $p=0,006$ )

*а в ряде исследований*

Произошло достоверное снижение показателя общего белка ( $p=0,05$ ), с чем это связано требует дальнейшего изучения. Предварительная проверка достоверности выполняемой методики определения уровня белка выявила систематическую ошибку, составившую 6-8%, что в пределах допустимой для данного метода исследования

При оценке степени эндогенной интоксикации по уровню молекул средней массы на длинах волн 254 и 280 нм, отмечено не достоверное снижение концентрации МСМ при 254 нм и показатель на длине волны 280 нм остался неизменным.

Отмечается повышение показателей сывороточного железа ( $p<0,05$ ), что может свидетельствовать об улучшении метаболизма железа в результате нормализации микрофлоры кишечника, принимающей участие в его всасывании.

Анализ биохимических показателей включал в себя исследования белковых фракций. Получено достоверное снижение  $\alpha_2$  ( $p=0,05$ ) и  $\beta$  ( $p=0,004$ ) глобулинов, свидетельствующие об уменьшении синдрома воспаления.

Таблица 3.1

Изменение показатели белковых фракций под влиянием реабилитационной терапии

Показатель	Исследование	Экофлор		
		Ср. знач.	Ош. Ср.	P
Альбумины, %	До	57,58	0,84	
	После	59,63	0,76	
$\alpha_1$ , %	До	4,68	0,16	
	После	4,86	0,16	
$\alpha_2$ , %	До	7,81	0,24	0,05
	После	7,19	0,27	
$\beta$ , %	До	10,99	0,31	0,004
	После	10,08	0,32	
$\gamma$ , %	До	18,92	0,62	
	После	18,07	0,57	

Таким образом, после приема пробиотика на основе комплекса бифидо - и лактобактерий, иммобилизованных на сорбенте СУМС-1, отмечено положительное влияние на обменные процессы в организме, снижение синдрома холестаза, цитолиза, улучшение метаболизма железа.

#### Глава 4

### ВЛИЯНИЕ ЭКОФЛОРА НА ВНУТРИПРОСВЕТНУЮ МИКРОФЛОРУ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ И ЕЕ ОЦЕНКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КИСЛОТНОСТИ ЖЕЛУДКА И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ

До начала лечения в обеих исследуемых группах выявлены отклонения в микрофлоре толстой кишки как по качественным, так и количественным показателям. Преобладала 2-я и 3-я степень тяжести дисбактериоза. У пациентов 1-й группы 2 степень тяжести выявлена у 21 (45,7%), 3 степень — у 15 (32,6%) исследуемых. У пациентов 2-й группы 2-ая степень тяжести выявлена у 13 (65%), 3-я степень — у 5 (25%) исследуемых. Таким образом, по степени тяжести дисбактериоза исследуемые группы практически не отличались друг от друга перед началом его коррекции комплексным пробиотиком “Экофлор”. Отклонения в аэробной и в анаэробной части, а также в аэробной и анаэробной части одновременно встречались практически с одинаковой частотой в обеих исследуемых группах до начала лечения.

При изучении числа отклонений в микрофлоре по 3 и более показателям эти отклонения в 1-й группе выявлены у 35 (76,1%) в первой и у 19 (95%) во второй группе исследуемых.

При изучении видового состава микрофлоры чаще всего было снижено количество анаэробов — бифидобактерий — у 39 (84,78%) больных 1-й и у 17 (85%) больных 2-й исследуемой группы. Количество лактобактерий было снижено у 17 (36,96%) пациентов 1-й и у 8 (40%) пациентов 2-й группы. Содержание энтерококков было повышено в обеих исследуемых группах у 28 (60,9%) пациентов 1-й группы и у 20 (100%) пациентов 2-й группы. Потенциально-патогенная микрофлора, преимущественно семейства кишечных, выявлена у 10 (21,7%) пациентов 1-й и у 9 (45%) пациентов 2-й групп.

Нарушения в микрофлоре кишечника не всегда сопровождалось клиническими симптомами поражения толстой кишки. 42 (85,7%) больных 1-й группы и 16 (80%) больных 2-й группы при выявленном у всех дисбактериозе имели жалобы со стороны толстой кишки.

В результате проведенного курса лечения не удалось добиться полной нормализации микрофлоры кишечника. Дисбактериоз сохранился практически у всех больных, но степень тяжести его значительно снизилось в 1-й группе, где лечение проводилось “Экофлором”. Если до начала лечения 2 ст и 3 степень тяжести дисбактериоза была зарегистрирована у 36 (78,26%) больных первой группы, то после лечения она сохранилась только у 19 (41,30%) больных, тоже самое произошло и во 2-й группе исследуемых: 2 и 3 степень тяжести дисбактериоза была у 18 (90%) больных, а после приема обезжиренного молока сохранилась у

12 (60%) больных. Стало значительно меньше больных с 3 ст. тяжести дисбактериоза в обеих группах исследуемых (таблица 4.1).

Таблица 4.1

Изменение тяжести дисбактериоза и количественного состава кишечной микрофлоры

Характер отклонения микрофлоры		Экофлор N = 46				Контроль N = 20			
		до		после		до		после	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Тяжесть дисбактериоза, в том числе	1 степень	8	17,4	26	56,5	2	10,0	8	40,0
	2 степень	21	45,7	15	32,6	13	65,0	10	50,0
	3 степень	15	32,6	4	8,7	5	25,0	2	10,0
	4 степень	2	4,3	1	2,2				
Отклонения, в том числе									
в аэробной части	Нет	1	2,2	1	2,2				
	Есть	45	97,8	45	97,8	20	100,0	20	100
в анаэробной	Нет	3	6,5	11	23,9	2	10,0	7	35,0
	Есть	43	93,5	35	76,1	18	90,0	13	65,0
Одновременно в аэробной и анаэробной части	Нет	4	8,7	11	23,9	2	10,0	7	35,0
	Есть	42	91,3	35	76,1	18	90,0	13	65,0
Число отклонений, в том числе:	Нет			1	2,2				
	по 1 показателю	1	2,2	6	13,0			2	10,0
	по 2 показателям	10	21,7	17	37,0	1	5,0	4	20,0
	по 3 и более	35	76,1	22	47,8	19	95,0	14	70,0

При оценке критерия Пирсона для степеней дисбактериоза достоверно ( $p = 0,0005$ ) уменьшилась тяжесть дисбактериоза в группе больных, получивших "Экофлор" и не достоверно ( $p = 0,071$ ) уменьшилась степень тяжести дисбактериоза у контрольной группы (таблица 4.2).

Таблица 4.2

Критерий Пирсона для оценки степеней тяжести дисбактериоза до и после восстановительной терапии

Тяжесть дисбактериоза(1,2,3+4) * Исследование * Вид лечения. Crosstabulation					
Count			До	После	P
Вид лечения					
Экофлор	Тяжесть дисбактериоза(1,2,3+4)	1	8	26	0,0002
		2	21	15	
		3+4	17	5	
	Всего	46	46		
Контроль	Тяжесть дисбактериоза(1,2,3+4)	1	2	8	0,071
		2	13	10	
		3+4	5	2	
	Всего	20	20		

Учитывая, что бифидобактерии, лактобактерии и кишечная палочка составляют основную часть микрофлоры кишечника, а при дисбактериозе степень тяжести оценивается по содержанию в первую очередь анаэробной микрофлоры, мы проанализировали количественное содержание этих микроорганизмов (таблица 4.3). Количество бифидобактерий повысилось в обеих группах обследуемых ( $p = 0,01$ ).

Количество лактобактерий достоверно увеличилось в 1-ой группе с 4,4 млн/г до 6,3 млн/г ( $p = 0,007$ ), во 2-й группе с 6,0 млн/г до 7,0 млн/г кишечного содержимого ( $p = 0,42$ , что статистически не достоверно).

Произошло не достоверное снижение количество энтерококков в 1-й исследуемой группе — с 44,8 млн/г до 28,9 млн/г ( $p = 0,29$ ), и значительно возросло с 29,9 млн/г до 79,3 млн/г ( $p < 0,01$ ) во второй группе, что могло усиливать дисфункцию кишечника в этой группе больных, т.к. известно, что энтерококки являются признанными возбудителями инфекций толстого кишечника (энтероколиты). Таким образом, использование пробиотика “Экофлор” приводило к достоверному снижению лабораторных микробиологических показателей тяжести дисбактериоза у больных 1-й группы по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4.3

Количественное содержание основной внутрипросветной микрофлоры толстой кишки под влиянием лечения

Вид бактерий	Экофлор N = 46					Контроль N = 20				
	до		после		p	до		после		p
	M	SEM	M	SEM		M	SEM	M	SEM	
Лактобактерии (млн/г)	4,4	0,6	6,3	0,5	0,007	6,0	1,1	7,0	1,0	0,42
Бифидобактерии (млрд/г)	0,6	0,3	0,7	0,3	0,01	0,2	0,1	2,8	1,0	0,01
Кишечная палочка (млн/г)	137,5	21,5	223,8	34,4	0,18	302,7	80,6	475,1	80,1	0,11
Энтерококки (млн/г)	44,8	13,1	28,9	7,5	0,29	29,9	6,1	79,3	15,5	0,005

Нами проанализирована зависимость тяжести дисбактериоза от кислотообразующей функции желудка. Можно отметить тенденцию к нарастанию степени тяжести дисбактериоза при снижении кислотности желудочного сока. При гиперацидности 2-4 ст. тяжести дисбактериоза зарегистрированы у 27,5% больных, при нормоцидности у 21,25%, при гипоацидности у 83,7%, при анацидности у 67,5% больных. В связи с малочисленной выборкой больных с гиперацидностью, не удалось получить данных о восстановлении



микрофлоры в зависимости от кислотообразующей функции желудка, но следует отметить, что при низкой кислотообразующей функции желудка, какая имела у наших больных, происходит достоверное улучшение показателей микробиоценоза у этой группы больных и возможна коррекция микробиоценоза у пациентов с гипоцидностью. Требуются дополнительные исследования о влиянии «Экофлора» на микробиоценоз при гиперацидности.

У 49 пациентов 1-й и у 18 пациентов 2-й группы выполнено эндоскопическое исследование толстой кишки. При этом у 21 (31,3%) из них не было грубых эндоскопических изменений, признаки хронического неязвенного колита выявлены у 30 (61,2%) больных 1-й группы и у 8 (44,4%) больных 2-й группы, в целом у 38 (56,7%) больных обеих групп.

Проанализирована зависимость тяжести дисбактериоза от морфологических изменений в толстой кишке. Не выявлено существенной зависимости степени тяжести дисбактериоза в исследуемых группах от морфологических изменений в толстой кишке (степени атрофии, активности, степени выраженности воспалительных изменений).

Повторное эндоскопическое исследование с морфологической оценкой было выполнено 8 больным, поэтому проведено сравнение изменений в СО ТК у них до и после реабилитации (таблица 4.4). Активность хронического воспаления в СОТК изменилась достоверно, так до начала реабилитации она была зарегистрирована у 4 (50,00%), после же не зарегистрирована ни у одного больного. Не оказано влияние на течение атрофических и склеротических изменений. До начала реабилитации минимальные воспалительные изменения были у 1 (12,50%) больных, после – 5 (62,50%), умеренные у 4 (50,00%) до лечения, после – 1 (12,50%).

Таблица 4.4

Морфологическое состояние слизистой оболочки толстой кишки у больных гемобластозами под влиянием реабилитационной терапии

Морфологические изменения слизистой оболочки толстой кишки	Больные гемобластозами в период клинико-гематологической ремиссии				
	до начала реабилитации (n=8)		после (n=8)		P
	абс	%	абс	%	
Хроническое воспаление, в т.ч.	5	62,50	4	50,00	н.д.
Активное хр. воспаление	4	50,00	-		0,05
Атрофия СО	1	12,50	1	12,50	н.д.
Склероз диффузный, очаговый	2	25,00	2	25,00	н.д.



## Глава 5

### ВЛИЯНИЕ “ЭКОФЛОРА” НА ПРОЦЕСС ПИЩЕВАРЕНИЯ И ЕГО ОЦЕНКА ПО ДАННЫМ КОПРОГРАММЫ

Для оценки влияния “Экофлора” на процессы пищеварения нами проведена лабораторная диагностика с исследованием копрограммы.

Изучалось содержание мышечных волокон, стеркобилина, нейтрального жира, жирных кислот, неперевариваемая и перевариваемая клетка, детрит, слизь, внутриклеточный крахмал, наличие йодофильных бактерий, элементы воспалительных изменений в кишке (слизь, клетки кишечного эпителия, лейкоциты, эритроциты, соли жирных кислот, мыла), исследовалось наличие простейших и яйца глистов.

Нарушение пищеварения в кишечнике проявляется признаками диспепсии бродильной или гнилостной. При бродильной диспепсии увеличивается количество кала, стул чаще кашицеобразный с кислой реакцией, в кале определяются мышечные волокна и жирные кислоты, реакция на крахмал, переваренную, непереваренную клетчатку и йодофильную флору положительная.

При гнилостной диспепсии количество кала также увеличено, отмечается его щелочная реакция, гнилостный запах, характер стула жидкий, много мышечных волокон и соединительной ткани. Реакция на крахмал, неперевариваемую клетчатку, йодофильную флору и слизь положительные.

При воспалительных изменениях в кишке, сопровождающихся запорами, количество кала уменьшено, характер — в виде «овечьего» кала, реакция щелочная, определяется слизь, лейкоциты, клетки кишечного эпителия (Воробьев А.А., Пак С.Г. и соавт., 1997).

После проведенного лечения “Экофлором” получено улучшение показателей копрограммы. Нормальное пищеварение до лечения “Экофлором” регистрировалось у 10,0%, после лечения у 53,3% ( $p = 0,004$ ), то есть имеется достоверное улучшение пищеварения, снижение проявлений воспалительного процесса в толстой кишке, в то время как в группе контроля отмечено даже усиление процессов брожения и гниения в толстой кишке.

Произошло полное купирование гнилостной диспепсии (таблица 5.1) под влиянием приема «Экофлора».

Таблица 5.1

Оценка функции пищеварения по данным копрограммы

Выраженность симптома	Экофлор (n=30)				Контроль (n=20)			
	до		после		до		после	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нормальное пищеварение	3	10.0	16	53.3	1	5,3	1	5,3
Нарушение внешней секреции поджелудочной железы	11	36.7	10	33.3				
Нарушение желудочной секреции (ахилия)					1	5,3		
Нарушение пищеварения в толстой кишке: с бродильной диспепсией	9	30.0	3	10.0	4	21,1	6	31,6
Нарушение пищеварения в толстой кишке: с гнилостной диспепсией	6	20.0			7	36,8	9	47,4
Воспалительный процесс в толстой кишке легкой степени	1	3.3	1	3.3	6	21,6	3	15,8

У 30 человек первой группы моторно-эвакуаторную функцию кишечника оценивали по карболоновому тесту. Больные принимали шесть таблеток активированного угля одновременно и регистрировали дату и время последующего стула. Замедление эвакуаторной функции регистрировалось у 5 (16,67%) больных, тогда как после лечения только у 2 (6,67%) больных ( $p=0,02$ ), то есть имеется достоверное улучшение моторно-эвакуаторной функции гастроинтестинального тракта.

## Глава 6

### ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПО КРИТЕРИЮ EORTS-30 ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ПРОБИОТИКОМ «ЭКОФЛОР»

Для оценки качества жизни применялась анкета Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC-QLQ-C30). Анкетирование проводилось до и после завершения лечения пробиотиком «Экофлор» у всех больных.

EORTC-QLQ-C30 представляет собой анкету (Приложение 1), состоящую из 9 основных шкал:

- 5 функциональных шкал, отражающих физическое (с 1 по 5 пункты анкеты), ролевое (6,7 пункты), познавательное (20,25), эмоциональное (с21 по 24 пункты), социальное (26, 27 пункты) функционирование;
- 3 симптоматических шкалы, включающих утомляемость (10,12,18 пункты), боль (19 пункт), тошноту и рвоту (14, 15 пункты);

- шкала общего состояния здоровья и уровня качества жизни (29, 30 пункты).

Также для оценки были включены дополнительные симптомы (одышка – п.8, нарушение сна – п.11, снижение аппетита – п.13), запор – п.16, понос – п.17) и денежные затруднения – п.28, которые вызвало само заболевание и его лечение.

При оценке качества жизни по опроснику EORTS-30 (A Neil, K. Aaronson, Sam Ahmed-ai, Bengt Bergman, et all.,1993) отмечена положительная, хотя и статистически не достоверная динамика улучшения некоторых показателей: повышалась физическая активность, улучшалось общее качество жизни, снижалась утомляемость, тошнота и абдоминальная боль, снизилась частота запоров и поносов, улучшился сон, уменьшались денежные затруднения, т.к. пациенты получали пробиотик бесплатно, не принимали какие-либо лекарства и не тратили на это деньги. Статистически достоверно выявлено улучшение эмоционального статуса ( $p<0.05$ ) с 66,7 единиц до 76,1. В группе контроля отмечено также улучшение настроения, снижение утомляемости, тошноты, улучшение сна, нормализация функции кишечника, но практически не улучшалась оценка общего качества жизни (см. приложение 3).

Оценка качества жизни является высокочувствительным инструментом оценки эффективности лекарства или БАД. Отсутствие достоверного улучшения показателей оценки качества жизни требует дальнейшего уточнения, либо увеличения сроков приема препарата, либо его дозы.

## Глава 7

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ изучения клинической эффективности продукта функционального лечебно-оздоровительного действия в реабилитационной программе пациентов с онкогематологическими заболеваниями, находящихся в клинико-гематологической ремиссии после лучевой и полихимиотерапии с доказанным поражением желудочно-кишечного тракта показал его положительное влияние.

Критериями в пользу выбора комплексного пробиотика “Экофлора” в коррекции патологии желудочно-кишечного тракта у онкогематологических больных явилось указание на наличие у 100% исследуемых дисбактериоза кишечника различной степени тяжести.

В представленных нами группах больных имелись отклонения в микрофлоре кишечника, был выявлен преимущественно дисбактериоз 2-й и 3-й степени тяжести по классификации Митрохина С.Д. (1997).

Нами изучено состояние внутрипросветной микрофлоры в динамике реабилитации. Основными представителями главной микрофлоры кишечника являются анаэробные микроорганизмы, грамположительные аспорогенные формы, среди которых наиболее значимая роль принадлежит бифидобактериям (бревис, бифидум, лонгум, адолесцентис и др.).

Бифидумбактерии составляют 90—95% от всей флоры желудочно-кишечного тракта и, в основном, локализуются в толстой кишке. Сопутствующая микрофлора представлена также анаэробами, различными штаммами лактобактерий (ацидофилус, лактис, ферментум, бревес, саливарис и др.) и аэробами — кишечной палочкой и энтеробактериями. Основное место обитания сопутствующей микрофлоры также толстая кишка. Остаточная или транзиторная микрофлора представлена потенциально-патогенными бактериями семейства энтеробактерий, сюда же относятся и клебсиелла, цитробактер, протей и др. Основная, главная микрофлора кишечника — бифидо-, лактобактерии и кишечная палочка, осуществляют защитную функцию в организме хозяина, тормозят рост и размножение гнилостных и потенциально-патогенных микроорганизмов — клебсиелл, стафилококков, энтерококков, грибов, потенциально-патогенных микроорганизмов семейства кишечных. Нормальная микрофлора выполняет в организме защитную функцию за счет выраженной антагонистической активности по отношению к потенциально-патогенным и патогенным микроорганизмам.

Полученный некоторый положительный микробиологический эффект у контрольной группы пациентов является свидетельством того, что восстановленное обезжиренное молоко, подвергнутое автоклавированию, обеспечивает частичный переход лактозы молока в лактулозу, являющуюся бифидогенным средством, и тем самым способствует улучшению некоторых показателей кишечной микрофлоры, но не оказывает положительного влияния на клинические симптомы поражения кишечника, даже привел к значительному росту количества энтерококков, что может приводить к дисфункции кишечника.

Известно, что изменения в микробиоценозе кишечника наступают задолго до клинических проявлений и служат предвестником отклонений в клинико-функциональном статусе организма человека. Сначала дисбактериоз кишечника проявляет себя клинически местными симптомами, а затем и общими нарушениями, которые могут приводить к активации хронических воспалительных заболеваний, отягощать их течение и затруднять лечение. У 80% исследуемых были клинические симптомы поражения кишечника, несмотря на имеющийся дисбактериоз у всех больных. Под влиянием лечения отмечено улучшение состояния и уменьшение частоты проявления жалоб у основной исследуемой группы больных, также снизилась достоверно степень тяжести дисбактериоза.

Микрофлора кишечника влияет на обменные процессы в организме и в первую очередь на синтетическую функцию печени через печеночно-кишечную циркуляцию важнейших компонентов желчи — солей желчных кислот, холестерина и желчных пигментов. Доказано, что анаэробная микрофлора — лакто- и бифидумбактерии снижают уровень холестерина в крови. За счет взаимодействия ферментных систем микроорганизмов холестерин трансформируется в трудно абсорбируемые производные, что снижает всасывание этого

стерина в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, приводит к снижению синтеза холестерина в печени. Проведенные нами исследования показали, что уровень холестерина уменьшился у группы пациентов, которые до реабилитации имели его повышенный уровень. Кроме того, произошло достоверное снижение щелочной фосфатазы, что может свидетельствовать о снижении синдрома холестаза. Известно, что микрофлора улучшает всасывание железа, что подтвердили наши исследования. Проведенное лечение "Экофлором" привело к достоверному повышению сывороточного железа.

Только микробная флора кишечника утилизирует пищевые волокна, инактивирует биологически активные соединения, выделяющиеся с пищеварительными соками, и, с другой стороны, участвует в синтезе витаминов группы В, К, никотиновой, фолиевой, аскорбиновой кислоты, некоторых ферментов. Проведенные нами клинические исследования копрограммы свидетельствуют о положительном влиянии "Экофлора" на процессы пищеварения в толстой кишке.

Известно, что состояние кишечной микрофлоры определяет не только функциональные характеристики желудочно-кишечного тракта, но оказывает влияние на жизнедеятельность и качество жизни макроорганизма как целого.

Подтверждением тому, что улучшение показателей микрофлоры, улучшает состояние макроорганизма как целого, являются данные исследования качества жизни больных на основе опросника EORTS QLQ-30.

Сложность коррекции микробиоценоза у исследуемой группы больных гемобластозами в отдаленном периоде лечения на этапе клинико-гематологической ремиссии обусловлена формированием сочетанной патологии гастроинтестинального тракта, в основе которого лежат общие механизмы — атрофия, склероз и фиброз, воспаление. Длительная химиотерапия с использованием токсических препаратов, действующих не только на опухоль, но и на быстро пролиферирующие ткани (эпителий гастроинтестинального тракта), лучевая терапия, антибактериальная терапия, являются наиболее частыми и вероятными причинами, приводящие к атрофически-дистрофическим процессам в гастроинтестинальном тракте и способствующие снижению кислотообразующей функции желудка, усилению тяжести дисбактериоза, нарушению моторно-эвакуаторной функции толстой кишки. Все это еще более осложняет коррекцию микробиоценоза и требует более продолжительных и комплексных программ реабилитации с включением повторных курсов приема пробиотиков по типу «пульс» - терапии, т.е. не менее 10 дней каждого месяца с повторным контролем за состоянием микробиоценоза кишечника. Проведенные исследования и коррекция выявленных изменений у данной группы больных является универсальной моделью полиорганных поражений и могут быть перенесены на коррекцию изменений у больных с дисбиозами



различной этиологии (ПХТ, лучевое повреждение, прием антибиотиков и т.д.), при гипо- и анацидных гастритах, при комплексной терапии железодефицитных состояний, синдроме холестаза, эндотоксикоза, наличии воспалительных изменений в толстой кишке.

### ВЫВОДЫ

1. Прием Экофлора позволяет в короткие сроки восстановить нормальный баланс микрофлоры кишечника, достоверно снижает лабораторные микробиологические критерии тяжести дисбактериоза, способствует улучшению состояния больных после интенсивных программ лучевой и полихимиотерапии. *Читр ср 13. Фрагм про обесч. с м...*

2. Экофлор положительно влияет на обменные процессы и, в первую очередь, на обмен железа, приводит к достоверному снижению  $\alpha_2$  и  $\beta$  глобулинов, снижает синдром воспаления, цитолиза и холестаза, улучшает показатели липидного обмена. *Вспомог. со ср. 12. снижение в том же с. у 67*

3. «Экофлор» приводит к улучшению пищеварения, снижению проявлений воспалительного процесса в толстой кишке, купированию гнилостной диспепсии.

4. Препарат хорошо переносится, не имеет побочных эффектов и может быть рекомендован с лечебно-профилактической целью в комплексной терапии заболеваний органов пищеварения, *решить (вспомог. микродефекты) тем же с. 12*

5. Применение нового препарата с высоким содержанием бифидобактерий и лактобактерий, иммобилизованных на энтеросорбенте, в реабилитационных программах больных с онкогематологической и другой онкологической патологией после лучевой и полихимиотерапии, целесообразно использовать в восстановительных программах этой значительной группы больных.



*Термоформировать!*  
 $\alpha_2$  и  $\beta$  - мезурисат - это то же? ср 12  
 Вспомог со ср 11. больше на  
 2) охватывает более широкий спектр  
 фитопланктон архаичн. жив. сущ.  
 ср 19 что акцентирует  
 жир. кислоты, ...  
 что дефицитные  
 Вспомог со ср 18. (про  
 индекс до конца курса  
 макро-вакуольной ф. цит.

*важно на вернуть - со  
 (повышение  
 иммунитета  
 важно)  
 важно*



## Приложение.

### Приложение 1

Показатели гемограммы у больных гемобластозами под влиянием лечения «Экофлором»

Показатель	Исследование	Экофлор				Контроль			
		Ср. знач.	Ср. кв. откл.	Ош. Ср.	р	Ср. знач.	Ср. кв. откл.	Ош. Ср.	р
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	До	4,50	0,96	0,18	Н.Д.	4,62	0,45	0,10	Н.Д.
	После	4,32	0,58	0,11		4,38	0,43	0,10	
Гемоглобин, г/л	До	130,38	16,58	3,08		144,90	11,58	2,59	
	После	128,21	16,09	2,99		142,95	13,08	2,93	
Цветовой показатель	До	0,86	0,16	0,03		0,94	0,05	0,01	
	После	0,90	0,08	0,01		0,97	0,05	0,01	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	До	7,56	6,24	1,16		5,06	1,17	0,26	
	После	7,30	3,76	0,70		5,34	1,58	0,35	
Эозинофилы	До	1,45	0,99	0,18		1,40	1,31	0,29	
	После	1,62	1,05	0,19		1,10	0,91	0,20	
Палочкоядерные нейтрофилы	До	2,07	0,80	0,15		4,45	2,87	0,64	
	После	2,45	1,21	0,23		4,35	2,13	0,48	
Сегментоядерные нейтрофилы	До	57,59	13,71	2,55		64,15	8,32	1,86	
	После	56,59	9,27	1,72		66,90	9,85	2,20	
Лимфоциты	До	34,18	13,73	2,36		25,75	10,06	2,25	
	После	34,50	10,47	1,80		23,30	9,39	2,10	
Моноциты	До	4,31	1,00	0,19		4,70	2,03	0,45	
	После	4,86	1,55	0,29		4,50	1,91	0,43	
Тромбоциты	До	261,15	142,58	39,54		207,05	54,7	12,23	
	После	242,86	72,33	27,34		224,8	53,62	11,99	
СОЭ, мм/ час	До	12,00	7,29	1,35	11,15	9,10	2,04		
	После	12,59	8,47	1,57	10,00	8,25	1,85		

Приложение 2

Изменение биохимических показателей под влиянием лечения «Экофлором» у больных гемобластозами в фазе клинико-гематологической ремиссии

Показатели	Экофлор Группа 1, n=49					Контроль Группа 2, n=20				
	до		после		P	до		после		P
	M	SEM	M	SEM		M	SEM	M	SEM	
АсТ, ммоль/л	0,42	0,04	0,34	0,02		0,42	0,04	0,34	0,06	
АлТ, ммоль/л	0,66	0,09	0,50	0,06		0,68	0,12	0,58	0,10	
Общий белок, г/л	75,73	0,86	73,95	0,65	0,04	75,46	0,97	74,85	0,84	
Общий холестерин, ммоль/л	5,69	0,22	5,77	0,21		4,48	0,21	4,62	0,17	
α-холестерин, ммоль/л	1,36	0,10	1,34	0,07		1,34	0,07	1,44	0,07	
Триглицериды, ммоль/л	1,73	0,21	1,81	0,18		1,30	0,12	1,31	0,11	
Щелочная фосфатаза, Е/л	181,86	8,75	168,98	9,81	0,006	239,95	16,34	250,45	26,51	
Общий билирубин, ммоль/л	12,57	0,45	12,70	0,47		14,60	0,56	15,03	1,36	
МСМ, длина волны 254нм	0,27	0,02	0,26	0,02		0,25	0,01	0,23	0,01	
МСМ, длина волны 280нм	0,32	0,02	0,32	0,01		0,29	0,02	0,27	0,01	
Сывороточное железо, ммоль/л	17,23	0,85	17,63	0,68	0,05	17,55	1,47	19,70	1,21	0,06

Приложение 2.1

Динамика биохимических показателей под влиянием лечения «Экофлором» у больных гемобластозами

Показатели	Динамика показателей	Экофлор N = 30		Плацебо N = 20	
		n	%	n	%
		АсТ, ммоль/л	Улучшение	14	93,3*
АлТ, ммоль/л	Улучшение	5	62,5	4	66,7
Общий белок, г/л	Улучшение	2	66,7		
Общий холестерин, ммоль/л	Улучшение	8	34,8*	4	66,7
α-холестерин, ммоль/л	Улучшение	4	66,7		
МСМ, длина волны 254нм	Улучшение	20	83,3	6	75,0
МСМ, длина волны 280нм	Улучшение	17	68,0	6	75,0
Общий билирубин, ммоль/л	Улучшение				

Приложение 3

Характеристика копрограммы у больных гемобластозами  
при дисбактериозе кишечника и их изменения под влиянием лечения

Показатели	Выраженность Симптома	Экофлор				Контроль			
		до		после		до		после	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Реакция на скрытую кровь (реакция Григгерсена)	- нет	29	96.7	30	100.0	19	100,0	18	94,7
	+ слабо выражен	1	3.3					1	5,3
Стеркобилин	+ слабо выражен					16	84,2	19	100,0
	++ умеренно					3	15,8		
Мышечные волокна	- нет	13	43.3	10	33.3	12	63,2	11	57,9
	± незначительно	3	10.0	1	3.3	5	26,3	2	10,5
	+ слабо выражен	13	43.3	19	63.3	2	10,5	3	15,8
	++ умеренно	1	3.3					3	15,8
	+++ выраженный								
Нейтральный жир	- нет	25	83.3	30	100.0	18	94,7	19	100,0
	+ слабо выражен	5	16.7			1	3,3		
Жирные кислоты	-	27	90.0	30	100.0	16	84,2	18	94,7
	+	3	10.0			2	10,5		
	++					1	5,3		
	+++							1	5,3
Соли жирных кислот (мыла)	-	30	100.0	30	100.0	19	100,0	19	100,0
Неперевариваемая клетчатка	+	15	50.0	20	66.7	7	36,8	4	21,1
	++	15	50.0	10	33.3	9	47,4	13	68,4
	+++					3	15,8	2	10,5
Перевариваемая клетчатка	-	2	6.7			5	26,3		
	±					2	10,5		
	+	18	60.0	26	86.7	7	36,8	5	26,3
	++	10	33.3	4	13.3	4	21,1	13	68,4
	+++					1	5,3	1	5,3
Детрит	-	1	3.3	2	6.7	4	21,1	7	36,8
	+	2	6.7	5	16.7	9	47,4	4	21,1
	++	22	73.3	15	50.0	5	26,3	6	31,6
	+++	5	16.7	8	26.7	1	5,3	2	10,5
Слизь	-	8	26.7	14	46.7	10	52,6	12	63,2
	+	20	66.7	14	46.7	8	42,1	7	36,8
	++	2	6.7	2	6.7	1	5,3		
Крахмал внутриклеточный	-	28	93.3	28	93.3	12	63,2	6	31,1
	±	1	3.3	1	3.3	2	10,5		
	+	1	3.3	1	3.3	2	10,5	11	57,9
	++					2	10,5	1	5,3
	+++					1	5,3	1	5,3
Йодоф. бактерии	-	26	86.7	26	86.7	19	100.0	19	100,0

	+	3	10,0	4	13,3				
	++	1	3,3						
Лейкоциты	-			8	26,7	16	84,2	17	89,5
	±	17	56,7	15	50,0	3	15,8		
	+	10	33,3	7	23,3			2	10,5
	++	3	10,0						
Эритроциты	-	30	100,0	30	100,0	16	84,2	18	94,7
	±					2	10,5		
	+							1	5,3
	++					1	5,3		
Эпителий	-	30	100,0	30	100,0	14	73,7	11	57,9
	+					5	26,3	8	42,1
	++								
	+++								
Простейшие	Her	30	100,0	30	100,0	15	78,9	18	94,7
	Lamblia					4	21,1	1	5,3
Яйца глистов	Her	29	96,7	30	100,0	18	94,7	17	89,5
	Opisthorchis felineus							2	10,5
	Ascaridae	1	3,3			1	5,3		

где (-) — отсутствие изменений;  
(±) — слабо выраженные изменения;  
(+) — легкие отклонения от нормы;  
(++) — умеренные изменения;  
(+++) — выраженные изменения.

#### Приложение 4

#### Качество жизни больных до и после лечения Экофлором

Критерии	Экофлор Группа 1						Контроль Группа 2					
	до			после			до			после		
	M	SD	SEM	M	SD	SEM	M	SD	EM <sup>S</sup>	M	SD	SEM
Физический статус	69,3	21,6	3,2	72,0	18,3	2,7	91,3	7,2	1,6	91,7	6,8	1,5
Ролевой статус	77,8	23,8	3,6	81,9	19,7	2,9	76,7	25,0	5,6	76,7	23,8	5,3
Познавательный статус	70,7	27,3	4,1	76,7	26,0	3,9	86,7	14,9	3,3	83,3	17,9	4,0
Эмоциональный статус	66,7	22,9	3,4	76,1*	22,0	3,3	77,1	24,5	5,5	81,7	22,2	5,0
Социальный статус	77,0	23,1	3,4	81,1	21,5	3,2	85,0	17,0	3,8	85,8	21,8	4,9
Общее качество жизни	53,5	17,2	2,6	57,8	15,2	2,3	39,6	21,8	4,9	38,8	19,7	4,4
Утомляемость	40,0	18,7	2,8	33,8	20,6	3,1	38,9	26,6	6,0	37,2	31,7	7,1
Тошнота и рвота	8,9	14,5	2,2	6,3	13,0	1,9	5,8	9,8	2,2	3,3	8,7	1,9
Боль	28,1	21,0	3,1	27,0	22,8	3,4	19,2	21,8	4,9	19,2	21,1	4,7
Одышка	25,8	25,5	3,8	21,4	21,5	3,2	16,6	20,2	4,5	19,9	19,9	4,4
Нарушение сна	31,8	31,0	4,6	29,6	26,9	4,0	23,3	26,8	6,0	21,6	29,2	6,5
Снижение аппетита	19,9	22,9	3,4	12,5	17,7	2,6	10,0	19,0	4,3	11,6	16,1	3,6
Запор	15,5	23,2	3,5	12,5	20,4	3,0	10,0	19,0	4,3	3,3	10,2	2,3
Понос	8,8	17,9	2,7	5,2	14,1	2,1	5,0	12,1	2,7	3,3	10,2	2,3
Денежные затруднения	41,5	35,0	5,2	40,8	36,9	5,5	35,1	31,6	7,1	36,7	32,4	7,2

\* -  $p < 0,05$  внутри группы.

### Литература.

1. Билибин А.Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии // Клин. мед., 1970. — Т. 48, № 2. — С.7—12.
2. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1998. - № 1. - С. 66-70.
3. Вильшанская Ф.Л., Штейнберг Г.Б. Формирование дисбактериоза кишечника и других органов у лиц, контактирующих с антибиотиками (стрептомицин, тетрациклин, пенициллин) в производственных условиях // Гигиена труда, 1970. — № 5. — С.25—28.
4. Воробьев А.А., Бондаренко В.М. Роль микробиологии в снижении инфекционной заболеваемости // Эпидемиология и инфекционные болезни, 1997. — № 5. — С.7-11.
5. Воробьев А.А., Пак С.Г., Савицкая К.И., Бондаренко В.М., Несвижский Ю.В., и соавт. Дисбактериозы у детей // Методическое пособие для врачей и студентов. — М., 1998. — 60 с.
6. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз при токсическом расширении толстого кишечника // Тер. арх., 1969. — № 11. — С.89—91.
7. Лосева М.И., Поспелова Т.И., Гавалова Р.Ф., Курилович С.А., Солдатова Г.С. и соавт. Полиорганный патология у больных гемобластомами в отдаленном периоде лечения //Тер. архив, 1999. - № 7. - С. 39-42.
8. Мартынова В.А., Толкачева Т.В., Ермакова Г.Л., Абакумова Е.М., Голосова Т.В. Секреторный IgA и сывороточные иммуноглобулины как показатели местного иммунитета слизистой оболочки кишечника у больных острыми лейкозами // Проблемы гематологии и переливание крови. — М.: Медицина, 1981. — Т. XXVI, № 1. — С. 21—24.
9. Мартынова В.А., Толкачева Т.В., Ермакова Г.Л., Абакумова Е.М., Голосова Т.В. Кишечный дисбактериоз как причина эндогенного инфицирования больных // Сов. медицина, 1981. — № 10. — С.36.
10. Митрохин С.Д., Ардатская М.Д., Никушкин Е.В. с соавт. / Под ред. проф. О.Н.Минушкина и д.м.н. В.И.Минаева. Комплексная диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза (дисбиоза) кишечника в клинике внутренних болезней. Методические рекомендации. УД Президента РФ. — М., 1997. — 45 с.
11. Остапенко В.А. Клинико-иммунологические признаки поражения кишечника при цитостатической терапии // Иммунопрактика, иммунодиагностика, иммунокоррекция: Сб. научных трудов Урала, Сибири и Дал. Востока. — Омск, 1994. — С. 54—56.