

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
"Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

СЕРКОВА

Маргарита Юрьевна

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОГО  
МИКРОБИОЦЕНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧАЮЩИХ  
ИММУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ, И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

14.01.04. – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук доцент

Авалуева Елена Борисовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук

член-корреспондент РАН

Орлов Сергей Владимирович

Санкт-Петербург – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ОНКОЛОГИИ НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЙ ТРАКТ И КИШЕЧНУЮ МИКРОФЛОРУ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Роль химиотерапии в лечении рака легкого.....	13
1.2. Влияние современных групп цитостатиков, применяемых в онкологии на гастроинтестинальный тракт пациентов.....	17
1.3. Вопросы влияния цитостатиков на микробиоту желудочно–кишечного тракта.....	20
1.4. Гомеостаз кишечных микробов, распределение микроорганизмов в желудочно–кишечном тракте, функции кишечной микрофлоры.....	22
1.5. Вопросы диагностики нарушения гомеостаза кишечных микроорганизмов.....	27
1.6. Современный подход к вопросам коррекции нарушений микробиоценоза желудочно–кишечного тракта.....	32
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Характеристика групп наблюдения.....	37
2.2. Методы исследования.....	40
2.2.1. Общее клиническое наблюдение и оценка качества жизни.....	41
2.2.2. Микробиологическое исследование фекалий.....	43
2.2.3. Определение микробных метаболитов крови.....	45
2.2.4. Лабораторные исследования.....	49
2.2.5. Статистические методы.....	50
ГЛАВА 3. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖКТ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЯМИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА, ОСОБЕННОСТИ ОСНОВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО.....	52
3.1. Влияние химиотерапии на функцию ЖКТ пациентов.....	52
3.2. Оценка гастроинтестинальных жалоб пациентов.....	55

3.3.	Состояние кишечного микробиоценоза у пациентов.....	56
3.3.1.	Качественный и количественный состав микрофлоры кишечника пациентов по результатам использования микробиологического метода.....	57
3.3.2.	Качественный и количественный состав микробиоценоза кишечника пациентов по результатам использования метода масс–спектрометрии микробных маркеров.....	61
3.4.	Сравнение результатов микробиологического метода и метода масс–спектрометрии микробных маркеров.....	67
3.5.	Взаимосвязи между различными представителями кишечного микробиоценоза.....	69
3.6.	Оценка основных лабораторных показателей у пациентов (клинические и биохимические показатели крови).....	73
3.7.	Оценка качества жизни и психологического статуса пациентов.....	74
ГЛАВА 4. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ.....		76
4.1.	Оценка эффективности метабиотической терапии у пациентов, получающих химиотерапию.....	76
4.2.	Оценка влияния метабиотической терапии на динамику гастроинтестинальных жалоб пациентов, получающих химиотерапию.....	76
4.3.	Оценка влияния метабиотической терапии на состояние кишечной микрофлоры пациентов, получающих химиотерапию.....	81
4.3.1.	Динамика количественного состава кишечной микрофлоры по результатам микробиологического метод.....	81
4.3.2.	Динамика количественного состава кишечной микрофлоры по результатам использования метода масс–спектрометрии микробных маркеров....	88
4.4.	Оценка влияния метабиотической терапии на качество жизни и психологические показатели пациентов, получающих химиотерапию.....	93
4.5.	Оценка переносимости и безопасности метабиотической терапии у пациентов, получающих химиотерапию.....	95

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	97
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	122

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Одним из важнейших компонентов комплексного лечения больных в современной онкологии является химиотерапия, которую применяют как самостоятельный метод лечения рака при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству, при распространенном опухолевом процессе, а также в качестве дополнения к хирургическому лечению. В связи с тем, что химиотерапия применяется при любом типе рака и на любой стадии заболевания, широкая распространенность данного метода лечения привела к тому, что частота выявления гастроинтестинальной токсичности у получающих химиотерапию больных достигает 90% [9, 18].

Повреждение клеток эпителия желудочно–кишечного тракта является существенной проблемой при проведении химиотерапии и частой причиной снижения доз химиопрепаратов или откладывания курса химиотерапии, что приводит к пролонгированию госпитализации онкологических пациентов, увеличению затрат по уходу за ними, снижению качества жизни и росту смертности [38]. Химиотерапия оказывает также выраженное негативное влияние на микрофлору желудочно-кишечного тракта – при использовании цитостатической терапии у 70 – 100% больных онкологическими заболеваниями развивается дисбиоз кишечника [39, 41, 52].

Нарушению композиции кишечной микробиоты также способствуют возникающие на фоне химиотерапии повреждение энтероцитов, повышение кишечной проницаемости для макромолекул, снижение защитных свойств слизистого барьера. При развитии дисбиоза кишечника нарушаются метаболические процессы в муциновом слое кишечника, делая его уязвимым к литическим энзимам, вырабатываемым как мукозассоциированной флорой, так и флорой, находящейся в просвете кишки. На фоне гибели нормальной кишечной микрофлоры происходит изменение видового и количественного состава микробиоты, усиливается размножение условно–патогенных и патогенных бактерий, увеличивается их экспрессия и транслокация через мезентериальные

лимфатические узлы в порталный тракт, что неизбежно приводит к диссеминации микроорганизмов [145, 168, 169].

При изменении качественных и количественных характеристик микробиоты кишечника одновременно изменяются потоки питательных веществ, характер иммуномодуляции, степень трансформации токсичных для организма продуктов полостного пищеварения, моторика кишечника, т.е. создаются условия для возникновения локального конфликта «макроорганизм–микробиота». Данные нарушения способствуют прогрессированию гастроинтестинальных симптомов, многократному повышению риска развития инфекционных осложнений эндогенного и экзогенного характера и системных токсических поражений [153, 164, 168].

Своевременная оценка состояния органов пищеварения и микробиоценоза пищеварительного тракта до начала лечения позволила бы выявить сопутствующую патологию и назначить средства коррекции микробиоты с учетом прогнозируемых негативных локальных и системных эффектов химиотерапевтических препаратов. Трудности коррекции дисбиоза кишечника у онкологических пациентов заключаются в отсутствии алгоритма диагностики и лечения гастроинтестинальных нарушений, неизбежно возникающих на фоне иммуносупрессивной терапии. Необходимость разработки новых алгоритмов тактики ведения и лечения этих пациентов направлена на предотвращение развития тяжелых последствий, что в свою очередь будет способствовать своевременному проведению курсов химиотерапии.

В связи с негативным влиянием химиотерапевтических препаратов, в схемах терапии основного заболевания у онкологических пациентов клинически и микробиологически обоснованным является применение препаратов, терапевтическое действие которых направлено на гармонизацию композиционного состава гастроинтестинального биотопа, угнетение роста патогенных и условно-патогенных представителей микробиоты, увеличение колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника.

## Степень разработанности темы исследования

В современной мировой литературе широко освещены вопросы токсического воздействия химиотерапии на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта пациентов. Известно, что химиотерапия, применяемая у больных онкологическими заболеваниями, приводит к повреждению гастроинтестинального тракта, его слизистых оболочек, чувствительных к повреждающему воздействию цитостатиков, как наиболее активно пролиферирующие ткани организма.

Несмотря на значительное число работ, посвященных изучаемой проблеме, при описании токсических поражений пищеварительного тракта используется в основном принцип описания симптома или синдрома, а не выделение нозологии, что в существенной мере осложняет диагностику различных проявлений этих поражений, своевременное назначение профилактических мероприятий и дифференцированного лечения. Одним из наименее изученных вопросов в проблеме цитостатического лечения является эффект прямого воздействия химиотерапии на микрофлору макроорганизма, в первую очередь микрофлору кишечного биотопа.

Требуется уточнения вопрос изменения биологических свойств отдельных представителей кишечного биотопа в результате воздействия на них цитостатических препаратов. В исследованиях отмечено, что биологические характеристики бактерий, выделенных на фоне введения рассматриваемых лекарственных средств, отличаются от аналогичных свойств бактерий, встречающихся у людей или лабораторных животных, не подвергавшихся воздействию препаратов с цитотоксическими свойствами [104]. Данная проблема может явиться предметом для дальнейшего изучения. Michel J. van Vliet с соавт. предполагает, что кишечная микрофлора может играть основную роль в развитии воспаления слизистой оболочки гастроинтестинального тракта, обусловленного химиотерапией.

Согласно данным литературы, под действием химиотерапии происходит гибель нормальной кишечной микрофлоры, расширяется спектр условно-патогенных микроорганизмов, изменяется видовой и количественный состав

микробиотопа [154]. В литературе описаны результаты исследований качественного состава микрофлоры кишечника у больных опухолевыми заболеваниями крови, указывающие, что на фоне приема цитостатических средств, численность облигатных микроорганизмов в толстом кишечнике пациентов снижается, а рост условно-патогенной флоры, усиливается [52, 53]. Так же, в литературе есть данные результатов исследований больных лимфомами, в которых описаны отклонения в анаэробной и аэробной кишечной микрофлоре пациентов, как в ранний период после химиотерапии, так и в отдаленный период клиникогематологической ремиссии [38, 144, 149, 150].

Согласно данным зарубежной литературы, снижение микробной обсемененности совпадает по времени с развитием тяжелых воспалений слизистой оболочки гастроинтестинального тракта, обусловленных химиотерапией [138, 154]. Несмотря на широкую освещенность проблемы, следует отметить, что в доступной литературе недостаточно уделяется должного внимания осложнениям химиотерапии, связанным с подавлением колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника, снижением детоксикационной функции кишечной микрофлоры, нарушением иммунного статуса организма, связанных с подавлением нормальной микрофлоры кишечника, о влиянии данных проявлений на качество жизни больных.

В литературе, среди немногочисленных исследований, изучающих интестинальную микробиоту онкологических пациентов, отсутствуют сведения о составе кишечного биотопа пациентов с диагнозом рак легкого, несмотря на лидирующее положение этой патологии в структуре онкологических заболеваний. В этих условиях представляется актуальным исследование, направленное на выявление и анализ нарушений качественных и количественных характеристик интестинального микробиотопа у пациентов с раком легкого, на характер влияния цитостатических препаратов, применяемых в схемах лечения рака легкого, на представителей кишечного микробиоценоза, на выявление частоты и степени выраженности гастроинтестинальных проявлений, связанных с данными нарушениями, развивающихся у больных закономерным образом, на



совершенствование терапевтической тактики. Всё изложенное выше определяет актуальность, цель и конкретные задачи исследования.

### **Цель исследования**

Выявить клинико-лабораторные особенности нарушений кишечного микробиоценоза у пациентов с диагнозом рак легкого, получающих химиотерапию, и усовершенствовать способ их коррекции.

### **Задачи исследования**

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Оценить частоту выявления, характер и степень выраженности гастроинтестинальных нарушений у онкологических пациентов до и после курса химиотерапии.
2. Исследовать состояние интестинального биотопа пациентов с диагнозом рак легкого.
3. Исследовать характер влияния цитостатических препаратов, назначаемых в схемах терапии рака легкого, на состояние интестинального биотопа пациентов.
4. Оценить динамику клинических симптомов и состояния интестинального биотопа у пациентов, получающих химиотерапию при использовании дополнительно в схемах лечения препарата, обладающего сорбционно–метабиотическими свойствами.
5. Проанализировать динамику качества жизни пациентов, получающих химиотерапию после проведенного лечения с дополнительным назначением препаратов, гармонизирующих кишечный биотоп.

### **Научная новизна**

#### **Теоретическая и практическая значимость**

Исследование показало, что у пациентов, получающих химиотерапию, целесообразно учитывать характер изменений состава гастроинтестинального биотопа и осуществлять оценку функционального состояния органов желудочно-кишечного тракта, что позволяет выявить сопутствующую патологию и

предотвратить или ослабить токсическое воздействие цитостатиков на микробиоту и слизистую оболочку кишечника путем назначения метабиотических препаратов с профилактической и лечебной целью.

Целесообразна оптимизация тактики лечения пациентов дополнительным включением средств коррекции нарушений кишечного микробиоценоза в схемы стандартной терапии основного заболевания.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с диагнозом рак легкого отмечена умеренная степень выраженности гастроинтестинальных симптомов с преобладанием диспептических жалоб и синдрома обстипации. Выраженность диспептических проявлений и синдрома обстипации увеличивается в зависимости от длительности терапии основного заболевания.

2. При дополнительном назначении препаратов с сорбционно–метабиотическим действием в схемы стандартной терапии рака легкого у пациентов снижается частота и выраженность субъективных проявлений синдрома обстипации, увеличивается частота дефекаций.

3. У пациентов с диагнозом рак легкого выявлено общее снижение метаболической активности микроорганизмов и значительное снижение количества облигатных и факультативных представителей микрофлоры кишечника. Выраженность дисбиотических изменений увеличивается в зависимости от длительности терапии основного заболевания.

4. При дополнительном включении метабиотических препаратов в схемы стандартной терапии рака легкого количество основных облигатных микроорганизмов в кишечнике сохраняется на исходном уровне.

5. У пациентов с диагнозом рак легкого отмечены низкие показатели качества жизни. При назначении препарата метабиотического действия дополнительно к схемам лечения основного заболевания отмечается тенденция к улучшению показателей качества жизни пациентов.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в проведенное исследование осуществлялся на всех этапах работы. Диссертантом собраны и обобщены данные научной медицинской литературы. Были осуществлены рандомизация и клиническое обследование пациентов с диагнозом рак легкого, получающих цитостатическую терапию, проанализированы результаты лабораторных и психологических исследований. Автор лично осуществляла лечебные мероприятия с анализом их эффективности, статистически обрабатывала и анализировала полученные данные.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на следующих научных конференциях:

- 10-й Юбилейной Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии «Санкт-Петербург – Гастросессия-2013»;
- 13-й Съезд Научного Общества Гастроэнтерологов России с международным участием;
- 14-й Съезд Научного Общества Гастроэнтерологов России с международным участием;

### **Внедрение в практику**

Разработаны и утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга методические рекомендации «Использование сорбционно-пробиотического комплекса «Бактистатин» для коррекции кишечного дисбиоза у онкологических пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию» (2013 г.). Результаты исследования и методические рекомендации внедрены: в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в учебный процесс кафедры внутренних болезней и нефрологии медико-профилактического факультета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени

И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в практическую деятельность пульмонологического отделения клиники пульмонологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт–Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт–Петербург, Россия; в практическую деятельность отдела терапии и профпатологии клиники №1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 4 работы в рецензируемых изданиях, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 17 рисунками. Библиография включает 106 отечественных и 83 иностранных источников.

## Глава 1

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ОНКОЛОГИИ НА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЙ ТРАКТ И КИШЕЧНУЮ МИКРОФЛОРУ ПАЦИЕНТОВ (обзор литературы)

### 1.1. Роль химиотерапии в лечении рака легкого

План лечения рака легкого зависит от стадии заболевания и правильной классификации, что позволяет составить представление о гистологическом типе опухоли, характере ее роста и размерах, наличии или отсутствии распространения за пределы легкого [57].

Рак легкого (РЛ) собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез, бронхиол и легочных альвеол. На долю немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) приходится более 80% случаев. В России самым частым видом является плоскоклеточный рак легкого (40–50%). Мелкоклеточный рак легких (МРЛ) составляет около 20% случаев рака легких. Из всех видов рака легких эта опухоль является самой агрессивной и быстро растущей. Возникновение мелкоклеточного рака легких четко связано с курением, и лишь в 1% из всех случаев появляется у некурящих людей. Эта форма рака крайне агрессивна и быстро метастазирует в различные участки организма. В легких могут возникать и другие типы опухолей, которые встречаются намного реже, и составляют 5–10% от всех случаев рака легких.

Различают высокодифференцированные варианты рака легкого (когда опухолевые клетки не очень сильно отличаются от нормальных клеток), умереннодифференцированные (средняя степень отличия), низкодифференцированные и недифференцированные. Высокодифференцированные варианты рака легкого отличаются более медленным

темпом роста и метастазирования. Недифференцированные формы растут быстро и агрессивно, раньше метастазируют и отличаются худшим прогнозом.

По локализации опухоли в легком различают центральный и периферический рак. Центральный рак легкого развивается в крупных бронхах, вплоть до проксимальных отделов сегментарных бронхов. Периферический рак легкого развивается из эпителия мелких бронхов (начиная с дистальных отделов сегментарных бронхов), бронхиол и альвеол [1, 16, 40, 79, 85, 166]. К настоящему времени получены убедительные данные о том, что центральный и периферический рак легкого различается не только локализацией и структурами, из которых он развивается, но и особенностями этиологии, пато-, морфо- и гистогенеза [15, 94, 95].

Рак легкого с метастазами, как правило, подлежит лишь паллиативному лечению и наоборот, отсутствие метастазов дает неплохие шансы на успех радикальной операции. Так, при мелкоклеточном раке легкого прогноз обычно неблагоприятный, а в качестве основного метода его лечения применяется химиотерапия, в то время как при других видах рака легкого применяются хирургические методы, лучевая терапия, химиотерапия и их комбинации [77, 79, 86].

Рак легкого является фатальным в более чем 90% случаев. При этом 5 летняя выживаемость после лечения I стадии рака легкого соответствует 70%, а IV стадии – менее 5%. Выявляемость же больных I–II стадии рака легкого ограничивается 26,5% против III–IV – около 66,4% [100, 101]. Химиотерапевты рассматривают результативность при лечении диссеминированного МРЛ отдельно для группы с ограниченной диссеминацией по плевральной полости (одна треть всех больных) и обширной диссеминацией (эстраплевральной). Медиана выживаемости больных после химиотерапии ограниченно диссеминированного рака составляет 12 месяцев, 2 года выживают 15% больных, 5 лет – менее 3%. При комбинации с лучевой терапией удается 2-х летнюю выживаемость довести до 30% Симптоматическая и поддерживающая терапия больных с экстраплевральной

диссеминацией МКРЛ дает возможность выжить этим больным 6–8 недель. Химиотерапия увеличивает их жизнь до 8–10 месяцев [29, 79, 81].

Учитывая, что самым распространенным типом рака является немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), важно отметить, что более 55% больных немелкоклеточным раком легкого обращаются с распространенным опухолевым процессом в III В или IV стадии заболевания. Не менее половины из оставшихся 45% с курабельной формой опухоли неизбежно рецидивируют и погибают от этого заболевания. Больные с IV стадией НМРЛ, за исключением редких случаев с одиночными метастазами, имеют медиану выживаемости 8–16 месяцев. В связи с несомненным прогрессом в лекарственном лечении за последние годы увеличилась группа больных с выживаемостью, превышающей 1 год.

В настоящее время около 1/3 больных с III В или IV стадией доживает до 1 года, и 10–21% из них живут 2 года после постановки диагноза. При выборе и проведении терапии следует учитывать, что заболевание на этой стадии является неизлечимым. Поэтому основными задачами являются: увеличение продолжительности жизни больных (1– и 2– летняя выживаемость); улучшение качества жизни (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии); сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) с качеством жизни пациентов.

Установлено, что наиболее значимыми благоприятными прогностическими факторами для этой категории больных являются: удовлетворительно общее состояние, женский пол, возраст 70 лет и старше, малый объем опухолевой массы, нормальный уровень ЛДГ и кальция, гемоглобин 11 г/дл и более, а также химиотерапия цисплатином [62, 111]. Категориями эффективности лечения выступают: полные ремиссии, частичные ремиссии, стабилизация процесса, сроки до прогрессирования заболевания, продолжительность ремиссий; симптоматический эффект; проценты выживших за 1 год, 2 года, 3 года, 5 лет (с проявлениями болезни и без них); медиана продолжительности жизни [62, 128, 167].

В последние десятилетия появились новые препараты таксаны, гемцитабин, навельбин, иринотекан, топотекан, которые улучшили отдаленные результаты лечения НМРЛ: медиана выживаемости увеличилась до 6–9 месяцев, а 1–летняя выживаемость превысила 25% для монотерапии этими препаратами. При использовании комбинированной химиотерапии с цисплатином эти новые дублеты увеличили 1–летнюю выживаемость до 40–50% у больных с распространенным НМРЛ. Примерами основных современных схем комбинированной химиотерапии распространенного НМРЛ являются: дублеты: этопозид + цисплатин; гемцитабин + цисплатин; паклитаксел + цисплатин; доцетаксел + цисплатин; навельбин + цисплатин; паклитаксел + карбоплатин. В последние годы, достигнут определенный прогресс в лекарственном лечении НМРЛ [29, 56, 62, 113, 126].

Данные различных рандомизированных исследований по сравнению активности таких препаратов, как паклитаксел, доцетаксел, навельбин, гемцитабин и др. с наилучшей симптоматической терапией (BSC), показали, что использование цитостатиков, несмотря на наличие побочных эффектов, приводило к объективному эффекту, улучшению качества жизни и значительному увеличению медианы выживаемости и 1-летней выживаемости по сравнению с BSC. В связи с отсутствием эффективных методов раннего выявления и агрессивным течением заболевания более 75% больных на момент первичного выявления заболевания имеют неоперабельную стадию, что делает приоритетным для них системное лекарственное лечение [73, 85, 86, 158, 178].

Результаты лечения НМРЛ на всех стадиях заболевания остаются неудовлетворительными. Это требует продолжения дальнейших исследований по определению оптимальных методов лечения. Основные надежды с улучшением результатов лечения больных диссеминированным НМРЛ связывают с использованием новых таргетных препаратов. Для больных НМРЛ наибольший интерес представляют ингибиторы тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) гифитиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева), афатиниб (Гиотриф), ингибиторы этих рецепторов (моноклональные антитела), а также



ингибиторы ангиогенеза (лиганд рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста) (VEGFR) бевацизумаб (Авастин) [96, 105].

Обобщая, следует отметить, что в настоящее время целями лекарственной терапии рака легкого: являются излечение, продление жизни больных, уменьшение стадии опухолевого процесса, улучшение качества жизни пациентов и контроль симптомов болезни, улучшение результатов хирургического и лучевого лечения, отказ от калечащих операций, уменьшение объема операций. Выбор той или иной равноэффективной схемы зависит от предпочтения врач – больной, профиля токсичности, а также от стоимости лечения [15, 58, 78, 110].

## **1.2. Влияние современных групп цитостатиков, применяемых в онкологии на гастроинтестинальный тракт пациентов**

Близкая сопряженность лечебного и токсического эффектов является особенностью лекарственной терапии злокачественных опухолей. Низкая избирательность химиотерапии объясняется тем, что прародителями опухолей являются нормальные клетки. Основные мишени для цитотоксических эффектов химиотерапии – репродуктивные органы, лимфоидная ткань, волосяные фолликулы, костный мозг и эпителий желудочно-кишечного тракта [25, 26, 141].

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта включают развитие тошноты, рвоты, мукозитов (стоматиты, энтериты, колиты), диареи, запоров. Данные осложнения в значительной степени отягощают состояние больных и часто служат препятствием для продолжения лечения с должной интенсивностью, требуя коррекции. Особенно опасным представляется сочетание этих побочных эффектов между собой с однонаправленностью в сторону нарушений водно-электролитного и энергетического баланса, всасывания в кишечнике, как следствие ведущих к потере веса, кахексии, снижению иммунной защиты, риску серьезных инфекций и ослаблению ответа на химиотерапию.

Одним из наиболее ранних проявлений диспепсического синдрома, осложняющего применение цитостатиков, является возникающая в течение 24 часов от начала химиотерапии острая рвота и тошнота, которые нередко приобретают отсроченный характер и продолжаются в течение нескольких дней,

несмотря на прекращение лечения. Частота возникновения, интенсивность и продолжительность рвоты и тошноты зависят от эметогенного потенциала цитостатиков или их комбинации.

Далеко не все противоопухолевые препараты вызывают другое осложнение химиотерапии – диарею, хотя по сводным данным считается, что она отмечается у 75% пациентов, подвергающихся химиотерапии. Из данных, проанализированных по сводкам о побочных эффектах 43 цитостатиков, используемых в настоящее время в онкологической практике, диарея с частотой более чем у 10% больных регистрируется в результате применения 18 препаратов. Выделяются по высокой вероятности возникновения этого симптома идарубицин (20–73%), томудекс (60%), 5-фторурацил (12–57%; выше в комбинации с фолинатом кальция), топотекан (25–42%, из них IV степени – 5%), навельбин (18–38%), тенипозид (33%), гемзар (8–31%), иринотекан (15–25% IV степени), оксалиплатин или элоксатин (12–25%, III–IV степени – 3–7%; в комбинации с 5-фторурацилом и фолинатом кальция – 84%, в т.ч. III–IV степени – 25%), цитарабин (особенно в комбинации с доксорубицином), дактиномицин и метотрексат (большой частью при приеме внутрь).

Вместе с тем, имеются цитостатики, для которых осложнение в виде диареи является редким: блеомицин, бисульфат, лейкеран (хлорбутин), этопозид, ломустин, тиофосфамид, винбластин, гидроксимочевина. В подавляющем большинстве случаев диарея обусловлена прямым токсическим действием цитостатиков на одну из самых активно пролиферирующих тканей – эпителий тонкой и толстой кишки и реже связана с холинэргическим механизмом (иринотекан) или развитием патогенной флоры в кишечнике (при фебрильной нейтропении).

Повреждению часто сопутствует своеобразная воспалительная реакция и образование язв (язвенный энтероколит, принимающий весьма тяжелое течение). Однако чаще всего диарея на этом фоне является следствием нарушения баланса между абсорбцией пищевых веществ, солей желчных кислот, секрета

поджелудочной железы и реабсорбцией (понижением обратного всасывания) электролитов и воды в дистальных отделах кишечника.

В противоположность диарее задержка стула считается более редким осложнением цитостатической терапии и рассматривается в основном как нейротоксический эффект (атония кишечника) винкаалкалоидов винкристина и навельбина (8–18%), химиотерапии гемзаром (6–30%) и даже иринотеканом (13%). Из средств гормонотерапии подобное осложнение вызывают только аримидекс (7%) и касодекс (7–17%). Тем не менее, запоры являются существенной проблемой, онкологических пациентов. Дисбиозы кишечника, гиподинамия, пожилой возраст, пища, бедная клетчаткой, прием лекарственных препаратов (диуретиков, антихолинэргических средств, фенотиазинов, антидепрессантов, препаратов железа, кальция, антагонистов кальциевых каналов, антипаркинсонических препаратов, антацидов, содержащих гидроокись алюминия, наркотических анальгетиков) являются основными факторами, способствующими задержке стула у онкологических пациентов [151, 175].

Мукозиты полости рта, возникают как результат прямого повреждающего действия цитостатиков на интенсивно пролиферирующие клетки слизистой, обычно в сроки от 5 до 16 дней после начала химиотерапии и длятся 10–14 дней после ее завершения. К числу особенно часто вызывающих мукозиты (стоматиты) препаратов относятся доцетаксел (56%, из них 9% III–IV степени), идарубицин (50%), тенипозид (76%), томудекс (48%), L-аспарагиназа (15%), доксорубицин (около 10%), а также бусульфан (милеран, миэлосан), 5-фторурацил, дактиномицин и блеомицин. [171, 173]. Исторически, исследования ограничивались мукозитами ротовой полости. Позднее, было уделено внимание физиологии и клиническим симптомам, таким как рвота, вздутие живота, тошнота, боль в животе, диарее и запору.

Исследования последних лет показали, что у обследованных групп онкологических пациентов, получавших химиотерапию, тошнота выявлялась более чем у половины пациентов, запор и анорексия – более чем у 40% больных [166]. По имеющимся данным у пациентов с раком легкого частота тошноты и

рвоты, снижения аппетита, запоров увеличивалась после 4 курсов химиотерапии [162].

При обследовании больных с опухолевыми заболеваниями крови было отмечено, что число больных с нарушениями частоты стула, метеоризма, урчания и прочих симптомов, характеризующих наличие кишечной диспепсии, возрастает на фоне проводимой цитотоксической терапии [53, 54]. Кроме того, 40 – 80% раковых больных страдают от различной степени нарушения питания, развивающегося вторично вследствие болезни и лечения. Истощение у раковых больных влияет на их общее состояние, повышая число осложнений, побочных эффектов химиотерапии и снижая качество жизни.

Механизмы упомянутых осложнений могут быть различны, отражая, в той или иной степени, особенности токсического действия отдельных групп цитостатиков, что обуславливает необходимость отдельного подхода к их предупреждению и коррекции [25, 26, 41, 131].

### **1.3. Вопросы влияния цитостатиков на микробиоту желудочно–кишечного тракта**

Вопрос влияния цитостатических препаратов на микробиоту желудочно–кишечного тракта остается одним из наименее изученных. Механизм действия цитостатиков на состояние микрофлоры макроорганизма и биологические свойства микроорганизмов до конца не ясен. Характер воздействия рассматриваемых препаратов, по–видимому, является комплексным и может реализовываться как путем прямого воздействия на клетки микроорганизмов, так и опосредованно через макроорганизм и микроэкологические взаимоотношения.

Ряд исследователей выявляют нарушение состава микрофлоры толстой кишки при обследовании онкологических пациентов, и связывают эти нарушения с негативным влиянием агрессивной цитостатической терапии. Так анализ качественного состава микрофлоры кишечника у больных опухолевыми заболеваниями крови показал, что на фоне приема цитостатических средств снижалась численность облигатных микроорганизмов с усилением роста условно–патогенной флоры (энтеробактера, кокковой, аэробной гемолитической –

*E. coli* и анаэробной – клостридиальной и др.), что выражалось в усугублении степени тяжести дисбактериоза [53, 54].

В исследованиях у всех обследуемых больных лимфомами, как в ранний период после цитостатической терапии, так и в отдаленный период клиникогематологической ремиссии, обнаруживались отклонения в анаэробной и аэробной кишечной микрофлоре, проявляющиеся снижением содержания бифидобактерий и лактобактерий, появлением клостридий, уменьшением количества полноценной в ферментативном отношении кишечной палочки. Элиминация облигатных анаэробов группы бифидобактерий, лактобактерий и появление на этом фоне потенциально патогенных микроорганизмов, которые не характерны для данной патологии и демонстрируют общие закономерности, по которым происходит нарушение микрофлоры в толстой кишке при воздействии различных повреждающих факторов [38, 144, 149, 150].

В зарубежной литературе есть данные, указывающие, на уменьшающееся разнообразие микробного сообщества, особенно, количества анаэробных бактерий в кишечнике под действием некоторых химиопрепаратов [154]. Эти же исследования показывают, что снижение микробной обсемененности совпадает по времени с развитием тяжелых воспалений слизистой оболочки гастроинтестинального тракта, обусловленных химиотерапией. Michel J. van Vliet с соавт. предполагает, что кишечная микрофлора может играть основную роль в развитии воспаления слизистой оболочки гастроинтестинального тракта, обусловленного химиотерапией.

По мере того как исчезает кишечная микрофлора, вследствие воздействия химиопрепаратов на гомеостаз кишечных микробов, снижается уровень защиты энтероцитов против токсического воздействия. Кроме того, в исследованиях показано, что бактерии сами по себе способны играть роль в метаболизме определенных химиопрепаратов. Некоторые из этих бактерий могут приводить к образованию активных токсических метаболитов химиотерапевтических препаратов, которые ведут к прогрессированию воспаления [138, 154].

Результаты выполненных исследований показывают, что цитостатики являются самостоятельными факторами, способными вызывать нарушения состояния микрофлоры организма, а также изменения свойств её отдельных представителей. Отмечено, что биологические характеристики бактерий, выделенных на фоне введения рассматриваемых лекарственных средств, отличаются от аналогичных свойств бактерий, встречающихся у людей или лабораторных животных, не подвергавшихся воздействию препаратов с цитотоксическими свойствами [104].

#### **1.4. Гомеостаз кишечных микробов, распределение микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте, функции кишечной микрофлоры**

Распределение микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте неравномерно: каждому отделу свойственен свой, относительно постоянный состав микробных ассоциаций. В желудке и проксимальных отделах тонкой кишки микроорганизмов содержится относительно мало, чему способствуют бактерицидные свойства слюны и особенно соляной кислоты желудка. Тем не менее, в желудке присутствуют устойчивые в кислой среде стафилококки, стрептококки, молочнокислые бактерии, грибы. В норме доминируют стрептококки и лактобактерии при отсутствии облигатно–анаэробных бактерий и энтеробактерий.

В проксимальных отделах тонкой кишки микроорганизмов еще меньше, чему, кроме барьерной функции кислой среды желудочного содержимого, способствуют бактерицидные свойства желчи, микробный антагонизм ацидофильной флоры илеоцекального отдела к бактериям толстого кишечника. В дистальных отделах тонкой кишки увеличивается бактериальная плотность микрофлоры, причем пристеночная микрофлора превалирует над внутрипросветной, а количество аэробных и анаэробных бактерий становится равным. Существенно количество широко распространенных в окружающей среде актиномицет и близких к ним микроорганизмов, роль которых в продукции

витаминов и веществ, обеспечивающих колонизационную резистентность, весьма значительна [68, 88].

Наиболее богата микрофлорой толстая кишка: 30% от сухой массы фекалий составляют микроорганизмы [4, 13, 14]. Эндотрофная микрофлора человека делится на три основные группы. К первой группе относят полезную для человека эубиотическую индигенную или эубиотическую транзиторную микрофлору; ко второй – нейтральные микроорганизмы, постоянно или периодически выселяющиеся из кишечника, но не влияющие на жизнедеятельность человека; к третьей – патогенные или потенциально патогенные бактерии («агрессивные популяции»).

В микроэкологическом плане желудочно-кишечный биотоп может быть разделен на ярусы (ротовая полость, желудок, отделы кишечника) и микробиотопы (полостной, пристеночный и эпителиальный) [52, 99, 184]. На сегодняшний день известно, что микрофлора слизистой оболочки кишечника существенно отличается от микрофлоры просвета кишечника и каловых масс.

Пристеночный микробиотоп является важнейшей структурой, ограничивающей внутреннюю среду организма от внешней. Он представлен слизистыми наложениями (слизистый гель, муциновый гель), гликокаликсом, расположенным над апикальной мембраной энтероцитов и поверхностью самой апикальной мембраны. Способность к аппликации в пристеночном микробиотопе, т.е. гистадгезивность (свойство фиксироваться и колонизировать ткани) определяют суть транзиторности или индигенности бактерий. Эти признаки, а также принадлежность к эубиотической или агрессивной группе являются основными критериями, характеризующими взаимодействующий с ЖКТ микроорганизм. Эубиотические бактерии участвуют в создании колонизационной резистентности организма, что является уникальным механизмом системы противoinфекционных барьеров [52, 181, 182].

Пристеночная микрофлора на 99% представлена неспорообразующими анаэробными и факультативно анаэробными бактериями (бифидо- и лактобактерии, бактероиды, молочнокислые стрептококки и др.) Пристеночная

флора – "фиксированная". Представители нормальной микрофлоры прикреплены к поверхностным рецепторам эпителиальных клеток. Она более стабильна, представляет собой устойчивую систему, разрушить которую довольно трудно [9, 14].

Одна из главных функций пристеночной микрофлоры – обеспечение колонизационной резистентности за счет экспрессии микроорганизмами разнообразных антагонистически активных, антибиотикоподобных веществ, органических кислот, перекиси водорода, лизоцима, колицинов, блокаторов рецепторов и т.д., предотвращающих адгезию к энтероцитам патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Известна также и другая важная функция сапрофитной микрофлоры – иммуномодулирующая, связанная с продукцией грамположительными бактериями мурамилдипептида, который оказывает стимулирующее влияние на фагоциты, и с воздействием О-антигена грамотрицательных бактерий оказывает влияние на синтез иммунокомпетентными клетками секреторных иммуноглобулинов, цитокинов и интерферона [13, 65, 113, 119, 132, 133, 135, 153].

Сравнительно недавно показано, что иммунная система кишечника в норме распознает и отвечает на антигены нормальной микрофлоры и микрофлора влияет на экспрессию генов в клетках, презентующих антигены [107]. В исследовании Е.А. Корниенко и соавт. (2005) показано иммуномодулирующее действие *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium lactis*, которое заключалось в усилении фагоцитарной активности и выработки IgA, подавлении продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухолей (ФНО)) и снижении уровня IgE [50]. В исследованиях Yan F. с соавт. показана способность *Lactobacillus rhamnosus GG* предотвращать цитокин– продуцированный апоптоз в моделях кишечных клеток через ингибирование ФНО, индуцирующего активность проапоптотического митоген-активного белка [187]. Согласно исследованиям Kollinz D. K. с соавт., штаммы *Lactobacillus salivarius* АН102, АН103, АН105, АН109 и АН110 оказывают иммуномодулирующие воздействия путем модулирования уровней цитокинов или путем



антагонистического воздействия и удаления провоспалительных или иммуномодулирующих микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта. [47].

Кишечная пристеночная слизь, секреторные иммуноглобулины и сапрофитная флора совместно составляют презептимальную защиту, занимая углубления и возвышения, образуемые энтероцитами. Путь токсинов до их специфических рецепторов преграждает биопленка слизистого барьера. При благоприятных условиях для массивного размножения патогенов существует реальная возможность проявления ими своих патогенных свойств за счет адгезий к эпителиальным клеткам с последующей колонизацией слизистой оболочки.

Имея возможность контакта с энтероцитом (колоноцитом) в местах "прорыва", патогенный микроорганизм запускает секрецию 3 типа (контактзависимая) – основной молекулярный механизм выживания и размножения в организме хозяина, общий для различных бактерий [136, 139, 152, 155, 156]. Этот механизм отвечает за транспорт эффекторных молекул из цитоплазмы к поверхности бактерий, где при контакте они вызывают модификацию клеточных белков. Такие эффекторные молекулы выявлены у *Yersinia*, *S. flexneri*, *E. coli*.

При повреждении слоя слизи, содержащей IgA, происходит дегрануляция бокаловидных клеток с разрушением сапрофитной флоры. Так происходит замена биопленки из нормальной микрофлоры на биопленку из условно патогенных или патогенных микроорганизмов. При определенных условиях условно патогенные бактерии могут стать более конкурентными за сайты адгезий, чем бифидо- и лактобактерии, а поскольку их связи с клетками чрезвычайно сильны, то появляется возможность формирования очага эндогенной инфекции [49, 108].

Просветная или транзиторная микрофлора входит в состав фекальной микрофлоры. Ее основными представителями являются аэробные и факультативно аэробные микроорганизмы, в основном представители семейства *Enterobacteriaceae*. Состав просветной микрофлоры непостоянен и варьирует в зависимости от характера питания, качества пищевых продуктов, функционального состояния кишечника, частоты стула.

Основным источником энергии для аэробных микроорганизмов просветной флоры служит окислительное фосфорилирование. Донором электронов являются органические соединения биологического происхождения, которые в оптимальном количестве находятся в просвете кишечника. Неблагоприятные факторы внешней среды, нарушения в питании, нерациональное использование антибиотиков, гормонотерапия, химио и лучевая терапия и прочие негативные воздействия, ослабляющие неспецифическую и специфическую резистентность макроорганизма, способствуют формированию в желудочно-кишечном тракте хронического воспалительного процесса и сопутствующего дисбактериоза [121, 122, 123].

Развитие собственно кишечных симптомов, ассоциированных с микрoэкологическими изменениями в толстой кишке и/или избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, не всегда коррелирует со степенью микробных нарушений и зависит от компенсаторных возможностей организма.

Нарушение микробной экологии на уровне только толстой кишки может не иметь никаких клинических проявлений. В то же время, избыточная пролиферация микробов в тонкой кишке, может выступать в качестве одного из патогенетических факторов хронической рецидивирующей диареи, за счет преждевременной деконъюгации желчных кислот и потере их с калом. Дефицит желчных кислот в тонкой кишке приводит к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов, и вследствие этого, к гиповитаминозу. При нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот происходят изменения в метаболизме холестерина и стероидных гормонов.

Значительное увеличение концентрации просветной микрофлоры тонкой кишки приводит к В12–дефицитной анемии, за счет способности отдельных бактериальных токсинов и метаболитов, например, фенолов и биогенных аминов, связывать витамин В12, белковой недостаточности, транслокации бактерий и их токсинов из кишечника в кровяное русло, возникновению эндотоксинемии с возможной генерализацией инфекции [3, 68, 159, 178].

При дисбиозе толстой кишки, в первую очередь, снижается концентрация клеток и активность наиболее ценной индигенной микрофлоры (грамположительных аспорогенных сахаролитических анаэробных бактерий), играющей ключевую роль в нормальном функционировании биоценоза. Это в значительной степени связано со снижением колонизационной резистентности, иммунными нарушениями, аутоиммунными поражениями внутренних органов. Кроме того, количественные и качественные изменения в составе нормофлоры могут способствовать расширению сферы ее обитания вплоть до развития сепсиса и септикопиемии с поражением практически любого органа [91, 92, 130].

### **1.5. Вопросы диагностики нарушения гомеостаза кишечных микроорганизмов**

Масса микрофлоры ЖКТ у взрослого человека составляет более 2,5 кг. Сейчас хорошо известно, что в состав микробиоценоза ЖКТ входят 17 семейств, 45 родов, более 500 видов микроорганизмов. Менее известно, что генетики уже выделили более 1000 фенотипов микробных ДНК. С учетом новых данных, полученных при исследовании микрофлоры различных биотопов ЖКТ с помощью молекулярно-генетических методов и метода газожидкостной хромато-масс-спектрометрии установлено, что общий геном бактерий ЖКТ насчитывает 400 тыс. генов, что в 12 раз превышает размер генома человека. В результате исследования показано, что пристеночная и просветная микрофлора включает 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов, из которых 244 являются абсолютно новыми. При этом 80% новых таксонов, выявленных при молекулярно-генетическом исследовании, относятся к некультивируемым микроорганизмам. Большинство из предполагаемых новых фенотипов микроорганизмов являются представителями родов *Firmicutes* и *Bacteroides*. Общее количество видов приближается к 1500 и требует дальнейшего уточнения [52]. Получается, что сейчас в клинике контролируют рутинно только около 1% потенциальных патогенов. По известным оценкам, в организме человека доминируют анаэробы (от 80 до 95% по разным данным). Значит, на долю аэробов приходится максимум 20%. Из них 17 % надо отнести к аэробным актиномицетам (актинобактериям). Отсюда

следует, что аэробы, преимущественно контролируемые в настоящее время в клинических бактериологических лабораториях, – стафилококки, энтеробактерии сем. *Enterobacteriaceae*, другие неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы родов *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter* и другие, реже фигурирующие в результатах посевов микробы составляют около 3% возможных агентов воспалений [39, 70].

Исследования последних лет показали, что на поверхности слизистой оболочки тонкой кишки находится до 10<sup>11</sup> микроорганизмов на 1 г ткани, что на 6 порядков больше, чем в ее полости. Между тем, традиционные представления о микрофлоре кишечника базируются на бактериологическом анализе 10–15 микроорганизмов из 500 (или более чем 1000 по последним данным) видов, населяющих кишечник [18, 70, 76]. Учитывая тот факт, что расселение популяций сапрофитов на протяжении толстой кишки различно даже в норме, а в фекальном содержимом доминирует транзиторная микрофлора, а также трудности бактериологической оценки спектра пристеночной микрофлоры кишечника, весьма некорректно судить об изменениях в микробном ценозе только по результатам бактериологического исследования фекалий [19, 72]. Для получения более полной картины изменений микробного пейзажа под влиянием цитостатических препаратов необходимо так же изучать их действие на пристеночную микробиоту, которая представляет наибольший интерес с позиции бактериологии, так как именно в нем возникает полезное или вредное для человека взаимодействие с бактериями – то, что мы называем симбиозом [2, 4, 52].

Применяемые на сегодняшний день в клинической практике методы диагностики изменений кишечного микробиоценоза имеют определенные ограничения и недостатки. Лабораторные методы диагностики дисбиоза могут быть прямыми (выделение живой микрофлоры из биологического материала или биожидкостей пациента) и косвенными (определение продуктов, связанных с жизнедеятельностью микрофлоры). К прямым методам относятся: посевы и электронная микроскопия кала, аспирата тонкой кишки, биоптатов кишки и печени. Косвенными методами являются: биохимические анализы кала,

копрограмма, дыхательные тесты (водородный, тесты с С14–гликохолом или С14–Д–ксилозой), газожидкостная или тонкослойная хроматография фекалий или тонкокишечной жидкости [50].

Наиболее распространенный метод лабораторной диагностики у больных для выявления дисбиотических изменений кишечной микрофлоры – бактериологический посев кала на исследование количества и качества микробов. Следует учитывать, что данному методу присущ ряд общепринятых недостатков: длительность получения результатов, использование дорогостоящих питательных сред, зависимость результатов от соблюдения необходимых условий взятия образцов, их хранения, сроков транспортировки и качества транспортных и культуральных питательных сред, преимущественное определение внутрипросветной микрофлоры. Перечисленные объективные сложности исследований не дают полного представления о населяющей гликокаликс аутохтонной (резидентной) микрофлоре.

Выявление микроорганизмов также может осуществляться как в мазках методом посева колонобиоптата на питательные среды, так и в гистологических срезах, гистобактериоскопическим методом при световой микроскопии окрашенных по специальной методике препаратов. Бактериологическое изучение колонобиоптата не лишено тех же отрицательных моментов, что и исследование фекалий, хотя и в меньшей степени. К основным методическим трудностям следует отнести отсутствие селективных методов выделения и анаэробного культивирования неспорозных анаэробных бактерий [103].

Вторым негативным моментом является отсутствие разработанных рекомендаций по количественной оценке выросших микроорганизмов, не рассчитаны нормы. Однако, несмотря на эти трудности бактериологический посев колонобиоптата со слоем нативной слизи, колонизируемой именно пристеночной, сапрофитной микрофлорой, представляется более репрезентативным исследованием в плане оценки состояния микробиоценоза толстой кишки, чем посев фекалий с оценкой транзитной микрофлоры. [49, 139].

Молекулярно-генетические методы позволяют идентифицировать микроорганизмы посредством определения уникальной последовательности оснований дезоксирибонуклеиновой (ДНК) или рибонуклеиновой (РНК) кислот исследуемых микробов; в последние годы широкое распространение получил способ определения видов микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР–диагностика). В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК возбудителя, осуществляемое *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК – полимеразы. С помощью ПЦР–диагностики определяются некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией, трудно культивируемые на питательных средах. Метод отличают простота исполнения, возможность полной автоматизации, быстрота получения результата, малое количество патологического материала, необходимого для исследования. Однако информативность исследования высока только в отношении ограниченного круга условно – патогенных и патогенных микроорганизмов и вирусов.

Известные молекулярно–биологические методы при несомненных преимуществах – прямое определение возбудителя, высокие специфичность и чувствительность, универсальность, скорость, возможность диагностики хронических и латентных инфекций – имеют такие серьезные недостатки, как частые ложно – положительные результаты и невозможность адекватной количественной оценки [59, 124]. По чувствительности ПЦР наиболее совершенен как диагностический метод (на несколько порядков выше, чем другие тесты). Специфичность метода также высока, но пока большинство тест – систем недостаточно надежны, чтобы вытеснить классические методики при диагностике даже абсолютных патогенов.

Сегодня существует более совершенный, чем «классический», метод ПЦР – с детекцией результатов в режиме реального времени. Этот метод основан на автоматическом измерении уровня флуоресцентного сигнала, увеличивающегося с каждым циклом при положительной реакции ПЦР, что позволяет проводить

количественную оценку ДНК исследуемого микроорганизма в биологическом образце.

К способам диагностики синдрома избыточного бактериального роста, кроме перечисленных, так же относятся исследование выделяемого водорода (дыхательный тест) и тесты с меченым  $^{14}\text{CO}_2$ , используемые для определения анаэробных микроорганизмов, участвующих в энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Обоснованием для создания водородного дыхательного теста стал факт того, что в процессе метаболизма углеводов микрофлорой толстой кишки образуется большое количество газов, в том числе водорода. Водородный тест может применяться для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Однако в последнее время появилось мнение, что дыхательный водородный тест позволяет определить лишь ороцекальный транзит бактерий. Данные методы имеют также различную чувствительность и специфичность в отношении популяций микроорганизмов (от 25 до 70%), техническую сложность и стоимость, что ограничило их внедрение в широкую практику [4, 52].

Все большее применение находят химические методы дифференциации микроорганизмов, которые оказываются нередко более быстрыми и универсальными [74, 75]. К таким методам относятся газовая хроматография (ГХ) и газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ–МС), которые позволяют получить информацию о составе мономерных химических компонентов микробной клетки и микробных метаболитов [69, 70]. Метод основан на выявлении присутствия микроорганизмов по специфическим для них химическим веществам – маркерам из числа ЖК, альдегидов и стероидов, входящих в состав их клеточной стенки. Специфичность означает, что подобные вещества содержатся только в липидах микроорганизмов и не содержатся в среде их обитания. Суть анализа состоит в извлечении высших ЖК из образца, подлежащего исследованию (клинический материал: кровь, моча, фекалии), разделении их на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализе состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. Газожидкостная хроматография фекалий позволяет

оценить вещества, связанные с жизнедеятельностью микроорганизмов. Анализировать состав пристеночной кишечной микробиоты можно с помощью метода газовой хроматографии в сочетании с масс–спектрометрией (ГХ-МС) [120, 127]. Для диагностики дисбиотических сдвигов или инфекции тонкой кишки методом ГХ-МС исследуют кровь. [71].

Таким образом, для получения полной картины нарушения микрофлоры как тонкой, так и толстой кишки необходимо совмещать методы диагностики, проводить их мониторинг, что позволяет рационально строить проводимую терапию и своевременно осуществлять ее коррекцию в динамике [65, 70, 115, 118, 147, 148, 149].

### **1.6. Современные возможности коррекции нарушений микробиоценоза желудочно–кишечного тракта**

Коррекция дисбактериоза кишечника остается проблематичной. Кишечная микрофлора, неся большую функциональную нагрузку, не может не участвовать в возникновении и поддержании функциональных и патологических расстройств; и поэтому выбор терапии должен быть корректным и направлен на то звено нарушенной регуляции, которое утратило возможность самовосстановления [121, 124, 125, 140]. Эффекты воздействия препаратов, применяющихся для коррекции микробиоценоза кишечника, на организм человека можно условно разделить на три большие группы: 1– эффекты общего характера (синтез нутриентов и антиоксидантов; активация MALT-системы; модуляция ответа Th1/Th2; контроль потенциально патогенных микробов; снижение продукции эндотоксинов; снижение мутагенности; 2– гуморальные эффекты (ингибирование синтеза IgE; стимуляция продукции IgA; стимуляция выработки NO; модулирование цитокинового ответа) [47]; 3 – клеточные эффекты (стимуляция работы макрофагов; способствование росту и регенерации клеток; способствование физиологическому апоптозу) [37, 44, 60, 160, 161, 163].

Существуют два подхода в лечении кишечных дисбиозов. Первый заключается в восполнении полезных микроорганизмов путем внедрения чужих микроорганизмов в кишечник. При этом в качестве лечебных средств используют



различные культуры пробиотических бактерий в форме специальных препаратов или обогащенные этими бактериями продукты питания [2, 3, 116, 117, 126]. Однако отмечена недостаточно высокая эффективность такого подхода, а результаты лечения часто нестабильны. Это связано с тем, что значительная часть бактерий погибает в агрессивной кислой среде желудка и щелочной среде двенадцатиперстной кишки, а толстой кишки достигает недостаточное для полноценной коррекции дисбиоза их количество. Кроме того, не все бактерии, достигшие толстого кишечника, могут прижиться, выдержав конкуренцию со стороны патогенной микрофлоры.

По антагонистической активности в отношении друг к другу штаммы пробиотических лактобацилл можно условно разделить на три группы: обладающие высокой, средней и слабой антагонистической активностью. В экспериментах антагонистически сильный штамм *L. Acidophilus NK1* во всех случаях подавлял резидентные лактобациллы по типу «пробиотик против хозяина». Штамм со средней антагонистической активностью, *L. Acidophilus 317/402*, подавлял развитие трех из десяти резидентных штаммов. Рост антагонистически слабого пробиотического штамма, *L. Casei DN-114001 defensis*, напротив, в девяти случаях из десяти подавлялся резидентными лактобактериями [28].

Проблема применения пробиотиков зависит не только от их клинической эффективности, но и от безопасности. Необходимо помнить, что у некоторых пациентов пробиотический штамм иногда становится возбудителем инфекции. Описаны случаи, когда пробиотические штаммы лактобацилл вызывали бактериемию у больных с выраженными иммунодефицитными состояниями [165]. В связи с этим нужно напомнить о группах риска, в которых пробиотические препараты должны применяться с осторожностью, т.е. о критериях иммуносупрессированности [48]: длительная нейтропения (количество нейтрофилов в крови менее 500 кл/мм<sup>3</sup> на протяжении более десяти дней); СПИД; длительное (более 3 нед) использование системных глюкокортикостероидов (преднизолон более 0,3 мг/кг/сут); недавнее или текущее использование

иммуносупрессантов (циклоспорин, такролимус, сиролимус и др.); реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов кроветворных стволовых клеток; первичные иммунодефициты [102].

Второй, более доступный, путь – использование в лечении кишечных дисбиозов препаратов, содержащих продукты жизнедеятельности нормальной флоры, так называемых пребиотиков – специальных веществ, которые, достигая толстой кишки, образуют питательную среду для собственной нормальной флоры, что в конечном итоге способствует ее нормализации. Ранее существующий принцип лечения – “санировать” и вновь заселять кишечник – не соответствует современным представлениям о патогенезе избыточного бактериального роста [2, 80].

Средств коррекции нарушений микрофлоры кишечника достаточно много, постоянно появляются их новые разновидности и подвиды. В современной отечественной и зарубежной литературе общеупотребимыми являются следующие определения препаратов из этой группы:

- эубиотики и пробиотики содержат живые микроорганизмы;
- симбиотики содержат комбинацию из нескольких видов живых микроорганизмов;
- пребиотики содержат стимуляторы роста облигатных микроорганизмов (дисахариды (лактоулоза); олигосахариды (соевый олигосахарид, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды); моносахариды (ксилит, раффиноза, сорбит, ксилобиоза); полисахариды (пектины, декстрин, инулин); пептиды (соевые, молочные.); ферменты (протеазы сахаромицетов, β-галактозидазы микробного происхождения); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, глутатион, Q10, соли селена); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозопентаеновая кислота); органические кислоты (уксусная, пропионовая, лимонная); растительные и микробные экстракты (морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный, дрожжевой); лецитин,

парааминобензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, лектины, экстракты различных водорослей);

- синбиотики содержат живые микроорганизмы и пребиотики;
- метабиотики – препараты на основе продуктов метаболизма или структурных компонентов пробиотических микроорганизмов, представляющие собой рациональную комбинацию из перечисленных выше компонентов и средств из других групп (сорбентов, витаминов, микроэлементов) [6, 7, 11, 12, 14, 36, 84, 91, 103, 106, 168].

Исторически более ранним подходом считается использование живых микроорганизмов, представителей симбионтной микрофлоры. Следует отметить, что любые экзогенно вводимые микроорганизмы независимо от вида являются чужеродными и не способны длительно сохраняться в кишечнике человека, что живые бактерии легко погибают на различных этапах реализации, так как для их хранения требуются достаточно строгие условия. Кроме того, такого рода препараты содержат всего один или несколько штаммов бактерий, тогда как микрофлора кишечника насчитывает несколько сотен видов бактерий [164, 168]. Поэтому в последнее 10-летие все чаще используются стимуляторы роста и регуляторы активности полезной микрофлоры кишечника, к которым относятся лактулоза, растительные волокна, олигосахариды, некоторые витамины, аминокислоты, антиоксиданты и ряд других соединений [143, 145, 187, 188].

Современный подход к коррекции нарушений кишечной микрофлоры предполагает использование комплексного подхода к оздоровлению кишечной эндоэкологии в целом, т.е. нормализации количественных и качественных взаимоотношений в микробиоценозе, с одной стороны, а с другой нормализации среды обитания микроорганизмов в кишечнике [8, 27, 30, 92, 93].

Актуальным для лечения иммуноскомпрометированных пациентов стало использование сорбционно-метабиотического комплекса, основу которого составляют несколько синергично действующих компонентов. В состав данного комплекса входят природный сорбент цеолит, гидролизат соевой муки, возмещающий недостаток нутриентов для нормальной микрофлоры и слизистой

оболочки кишечника и активные метаболиты бактерий *Bacillus subtilis*, необходимые для подавления условно-патогенной микрофлоры толстого кишечника, тем самым регулирующие качественные и количественные взаимоотношения кишечных микроорганизмов и оказывающие иммуномодулирующее действие. Выявлено что, при коррекции экспериментального дисбиоза пробиотическим штаммом *Bacillus subtilis* 1719 содержание лактобацилл восстанавливалось до нормального уровня, а количество кишечных палочек в пристеночной флоре достоверно снижалось относительно интактных животных, *S. aureus* и *Candida spp.* эффективно элиминировались, снижался уровень адгезивности УПМ к кишечному эпителию; нормализовались показатели неспецифического иммунитета (окислительно-восстановительный потенциал нейтрофилов, содержание TNF-альфа, IL-10 и фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов) [21, 23, 24, 60, 87, 98].

Таким образом, следует учесть, что метабиотическая терапия направлена не только на коррекцию собственно дисбиоза – она оказывает благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические реакции, психоэмоциональное состояние человека, нивелирует побочные эффекты фармакотерапии, и кроме того, отличается высокой степенью безопасности, что крайне важно при принятии профилактических и терапевтических мер для купирования нарушений микрофлоры кишечника на фоне проведения иммуносупрессивной терапии.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Характеристика групп наблюдения

Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения клиники пульмонологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт–Петербург, Россия.

Участие в исследовании было предложено 70 пациентам, поступившим в стационар и находящимся на амбулаторном лечении с диагнозом рак легкого, из которых подписали информированное согласие 60 добровольцев. В процессе скрининга оценивали исходные клинические, лабораторные и инструментальные показатели, устанавливали соответствие критериям включения/исключения.

В исследование не включали больных с наличием тяжелых органических заболеваний органов пищеварения или их осложнений, например, язвенной болезни (признаки кровотечения из ЖКТ, перфорация или пенетрация, стеноз антрального отдела желудка или пилородуоденальной зоны, малигнизация), органических поражений кишечника (опухоли, дивертикулез), воспалительных заболеваний кишечника (ОКИ, болезнь Крона, НЯК); пациентов с наличием выраженной сопутствующей патологии: недостаточность кровообращения, ХОБЛ с проявлениями дыхательной недостаточности, хроническая почечная недостаточность, хронические гепатиты различной этиологии, хроническая печеночная недостаточность, целиакией, наличием аллергических реакций или непереносимостью компонентов препарата; нежеланием дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования.

По результатам скрининга в исследование было включено 47 пациентов, 41 из которых полностью выполнили требования протокола и закончили исследование.

Всем пациентам предполагалось проведение первого цикла первой или второй линии химиотерапии. Курс химиотерапии был стандартизирован и включал

препараты платины (карбоплатин в дозе АУС 6, цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>) получали 82,4% пациентов, преднизолон в стандартных дозах, получали 75,4% пациентов, антиметаболиты – антагонисты фолиевой кислоты (алимпта (пеметрексед) в дозе 500 мг/м<sup>2</sup>) – получали 29,5% пациентов, таксаны растительного происхождения (паклитаксел в дозе 175 мг/м<sup>2</sup>, доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>) получали 63,1% пациентов, ингибиторы топоизомеразы (алкалоиды) (этопозид в дозе 120 мг/м<sup>2</sup>/сут., навельбин в дозе 30 мг/м<sup>2</sup>) получали 4% пациентов. Продолжительность курса составила 1–3 дня. Первый цикл первой линии химиотерапии получали 35 (85,4%) пациентов, первый цикл второй линии – 6 (14,6%) пациентов. У всех пациентов диагноз рак легкого был подтвержден посредством гистологического исследования. Преобладал центральный плоскоклеточный рак.

Характеристика общей группы пациентов с раком легкого (N=41) представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика общей группы пациентов с раком легкого

Критерий	Пациенты, N=41
Мужчины, (абс., %)	24 (58,5%)
Женщины, (абс., %)	17 (41,5%)
Возраст, М±s	61,7±6,4
ИМТ, М±s	24,4±3,9
Длительность заболевания, мес.	12,3±8,5
Распределение по гистологическому типу рака	
Мелкоклеточный рак	9 (21,9%)
Аденокарцинома	12 (29,4%)
Недифференцированный рак (абс., %)	4 (9,7%)
Плоскоклеточный рак (абс., %)	16 (39,0%)
Распределение по типу роста опухоли (локализации в легком)	
Центральный рак (абс., %)	29 (70,7%)
Периферический рак (абс., %).	12 (29,3%)

Включенные в исследование пациенты были распределены на две группы:

1. Группа 1 (N=21): группу составили пациенты, которые дополнительно к схемам лечения основного заболевания получали сорбционно – метабиотический комплекс, содержащий цеолит в качестве сорбента и биологически активные метаболиты штамма *Bacillus subtilis* в качестве метабиотика. Препарат назначали по схеме в течение 28 дней от начала курса химиотерапии по 2 капсулы 2 раза в день во время приема пищи.

2. Группа 2 (N=20): группу составили пациенты, которые получали химиотерапию согласно стандартным схемам лечения первого цикла первой или второй линии химиотерапии, и не получали дополнительно лечения препаратами, воздействующими на микробиоту.

Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп пациентов

Критерий	Группа 1, N=21	Группа 2, N=20
Мужчины, (абс., %)	12 (57,2%)	12 (60,0%)
Женщины, (абс., %)	9 (42,8%)	8 (40,0%)
Возраст, M±s	60,0±6,2	60,4±7,1
ИМТ, M±s	24,2±4,5	24,9±2,5
Длительность заболевания, мес.	9,14±5,1	12,5±7,1

Группы пациентов статистически не различались по возрасту, полу, длительности заболевания и назначенным химиотерапевтическим препаратам. Рандомизация пациентов в группы проводилась с использованием метода случайных чисел.

Через 2 дня после включения в исследование всем пациентам, участвующим в исследовании, проводилось комплексное клинико–лабораторное обследование, пациентам Группы 1 проводилось распределение сорбционно – метабиотического комплекса и разъяснение правил и приема первой дозы препарата (Визит 1). Визит 2, во время которого, все исследования, проводимые пациентам на Визите 1,

повторяли, проводился через 28 дней. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

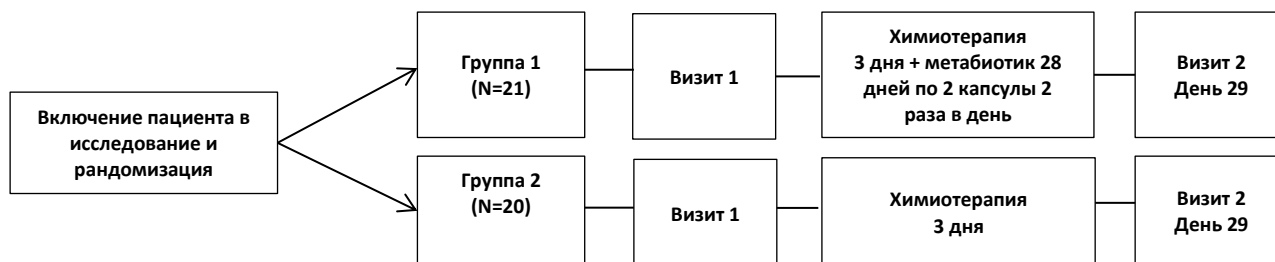


Рисунок 1. Дизайн исследования (оценка эффективности метабиотической терапии у пациентов, получающих химиотерапию).

## 2.2. Методы исследования

Каждому пациенту основной группы до и после курса приема метабиотического комплекса и каждому пациенту контрольной группы на 1–й и 29–й день лечения были проведены следующие исследования:

1. Стандартизированный расспрос для выявления гастроинтестинальных жалоб.
2. Оценка качества жизни пациентов с помощью опросников GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [183] и SF – 36 [66].
3. Оценка психологического статуса пациентов с помощью шкалы самооценки тревожности Ч.С. Спилбергера – Ю.Л. Ханина, шкалы оценки депрессии Цунга, шкалы астенического состояния (ШАС) [5, 45].
4. Бактериологическое исследование фекалий (определение качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки).
5. Исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии – масспектрометрии по методу Осипова Г.А.

Оценка эффективности терапии комбинированным метабиотическим препаратом на основе штамма *Bacillus subtilis* проводилась по результатам динамики данных показателей. Конечной точкой оценки эффективности терапии считалось увеличение частоты стула до 1 раза в сутки и изменение формы стула со 2 – 3 до 4–5 типа по Бристольской шкале форм кала (Bristol stool scale) [142].

Оценка безопасности метабиотической терапии проводилась на основании динамики основных показателей жизнедеятельности (объективного состояния органов и систем – частоты сердечных сокращений, артериального давления,



частоты дыхания), мониторинга показателей клинического анализа крови, биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

### **2.2.1. Общее клиническое наблюдение и оценка показателей качества жизни**

Всем пациентам проводили сбор анамнеза и объективное исследование. При расспросе пациентов оценивали наличие клинических признаков патологии гастроинтестинального тракта. В стандартизированном опроснике по выявлению симптомов болезни наличие признака оценивали по шкале в баллах – 0 баллов – нет признака, 1 балл – признак присутствует (Приложение 1).

Для оценки качества жизни использовали опросник SF 36 [66]. Все шкалы данного опросника объединены в два суммарных измерения – физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы) компонент. Результаты по всем шкалам опросника оцениваются в баллах и пересчитываются в соответствии с существующей процедурой обработки баллов. Каждая шкала выражалась значением в диапазоне от 0 до 100 баллов. [66]. Оценка проводится по следующим шкалам: физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role–Physical Functioning – RP), интенсивность боли (Bodily pain – BP), общее состояние здоровья (General Health – GH), жизненная активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role–Emotional – RE), психическое здоровье (Mental Health – MH). (Приложение 2).

Для оценки гастроэнтерологических жалоб использовали опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), который применяется для оценки качества жизни (КЖ) у больных с гастроинтестинальной патологией и оценки интенсивности того или иного симптома [183]. Опросник является надежным, валидным и чувствительным [183]. Русскоязычная версия опросника GSRS создана в Межнациональном Центре исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт–Петербург) в 1998 г. [66].

Опросник состоит из 15 пунктов, которые преобразуются в 5 шкал:

1. Абдоминальная боль (1, 4 вопросы). – 14

2. Рефлюкс–синдром (2, 3, 5 вопросы). – 21
3. Диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы). – 21
4. Диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы). – 28
5. Синдром запоров (10, 13, 15 вопросы). – 21
6. Шкала суммарного измерения (1 – 15 вопросы) – 105

Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому КЖ. (Приложении 3).

Для оценки психологического статуса пациентов с раком легкого использовались: шкала самооценки тревожности Ч.С. Спилбергера – Ю.Л. Ханина (State–Trait Anxiety Inventory – STAI). Данный тест является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность, как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Разработан Ч.Д. Спилбергером и адаптирован на русском языке Ю.Л. Ханиным [5, 45], где оценивалась шкала реактивной и личностной тревожности (до 30 баллов – низкая тревожность; 31–45 – умеренная тревожность, 46 и более баллов – высокая тревожность) (Приложение 4); шкала оценки депрессии Цунга (The Zung self–rating depression scale) [189] разработана на основе диагностических критериев депрессии и результатов опроса пациентов с этим расстройством.

Оценка тяжести депрессии по ней проводится на основе самооценки пациента. Шкала содержит 20 вопросов, на каждый из которых пациент дает ответ по частоте возникновения у него того или иного признака, ранжированной в четырех градациях: "крайне редко", "редко", "часто" и "большую часть времени или постоянно". При анализе результатов оценка проводится по семи факторам, содержащим группы симптомов, отражающих чувство душевной опустошенности, расстройство настроения, общие соматические и специфические соматические симптомы, симптомы психомоторных нарушений, суицидальные мысли и раздражительность/нерешительность. Шкала Цунга используется для клинической диагностики депрессии, где депрессия оценивалась в переводе в шкальные баллы

– 20 – 49 – отсутствие депрессии; 50 – 59 – легкая депрессия ситуационного или невротического генеза, 60 – 69 – субдепрессивное состояние или ларвированная депрессия, >70 баллов – истинная депрессия (см. Приложение 5); шкала астенического состояния (ШАС) была создана Л. Д. Малковой и адаптирована Т. Г. Чертовой на базе данных клинико–психологических наблюдений и клинического опросника ММРІ [55], где астения оценивалась в баллах (от 30 до 50 баллов – отсутствие астении; от 51 до 75 баллов – слабая астения; от 76 до 100 баллов – умеренная астения; от 101 до 120 баллов – выраженная астения) (Приложение 6).

### 2.2.2. Микробиологическое исследование фекалий

Бактериологическое исследование фекалий было проведено на кафедре микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Оценка результатов бактериологического исследования содержимого кишечника основывалась на анализе бактериограммы фекалий. Оценка результатов проводилась в соответствии с нормативами, приведенными в Отраслевом стандарте «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [74].

Материал исследования – фекалии доставлялись в лабораторию в течение двух часов от момента сбора в количестве 30 – 50 грамм в герметичном контейнере без помещения в транспортную среду. Посевы на плотные среды производились по методу Gold, на полужидкие среды однорядным титрационным методом. Идентификацию условно–патогенных микроорганизмов проводили с использованием ББДЭ, ENTEROTEST 24 (Lachema, Чешская республика), а также сред Гисса. Количество эшерихий с нормальной и сниженной ферментативной активностью определяли по ферментации лактозы, сахарозы, подвижности, индолообразованию. *P. aeruginosa* идентифицировали по наличию колоний с характерным запахом земляничного мыла, дающих положительную реакцию на оксидазу, с последующим проведением О/Ф теста и дифференциацией от других неферментирующих грамотрицательных бактерий в НЕФЕРМтесте (Lachema, Чешская республика). Наличие гемолитических микроорганизмов определяли путем посева на кровяной агар. Использовались следующие стандартные

питательные среды: агар для бифидумбактерий, агар для лактобактерий, анаэробный агар с канамицином и желчью, среда Кларка, среда Хью – Лейфсона с глюкозой, среды Гиса, ЭДДС, трехсахарный агар, желточно-солевой агар, Азидная среда, 5% кровяной агар, полужидкий агар, среда Сабуро, цитрат – агар Симмонса, среда Эндо, среда Плоскирева. Нормативы представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстой кишки у здоровых людей (КОЕ/г фекалий)

Виды микроорганизмов	Возраст	
	1–60 лет	Старше 60 лет
Бифидобактерии	$10^9-10^{10}$	$10^8-10^9$
Лактобактерии	$10^7-10^8$	$10^6-10^7$
Бактероиды	$10^9-10^{10}$	$10^{10}-10^{11}$
Энтерококки	$10^5-10^8$	$10^6-10^7$
Клостридии	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$
<i>Escherichia coli</i> типичные	$10^7-10^8$	$10^7-10^8$
<i>Escherichia coli</i> лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$
<i>Escherichia coli</i> гемолитические	0	0
Другие условно–патогенные энтеробактерии ( <i>Klebsiella</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Morganella</i> , <i>Providencia</i> , <i>Citrobacter</i> и др.)	$<10^4$	$<10^4$
Стафилококк золотистый	0	0
Стафилококк (сапрофитный, эпидермальный)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Неферментирующие бактерии ( <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> и др.)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$

Для оценки степени выраженности выявленных дисбиотических изменений использована классификация Бондаренко В.М. [13].

1–я степень (латентная) характеризуется незначительными изменениями в аэробной части микробиоценоза (увеличение или уменьшение количества эшерихий). Бифидо- и лактофлора не изменены. Как правило, нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника не выявляется.

2–я степень (субкомпенсированная) – на фоне незначительного снижения содержания бифидобактерий выявляются количественные и качественные изменения эшерихий и увеличение уровня условно–патогенных бактерий, псевдомонад и грибов рода *Candida spp.* Характеризуется периодическими нарушениями моторно–эвакуаторной функции кишечника.

3–я степень – значительно снижен уровень бифидофлоры в сочетании со снижением лактофлоры и резким изменением количества эшерихий. Создаются условия для проявления агрессивных свойств условно–патогенных микроорганизмов. Характеризуется стойкими нарушениями моторно–эвакуаторной функции кишечника.

4–я степень – отсутствие бифидофлоры, значительное уменьшение количества лактофлоры и изменение содержания кишечной палочки, возрастание числа условно – патогенных микроорганизмов в ассоциациях. Характеризуется системностью. Возможно развитие бактеремии и сепсиса.

### **2.2.3. Определение микробных метаболитов крови**

Анализ крови по липидным маркерам определялся методом газовой хроматографии и масс–спектрометрии. Суть анализа состоит в прямом извлечении с помощью химической процедуры высших жирных кислот из подлежащего исследованию образца, их разделения на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализа состава в динамическом режиме на масс–спектрометре.

Кровь из пальца (или из вены) в количестве не менее 100 мкл отбирали в пробирку с гепарином или ЭДТА (цитрат не рекомендуется) и помещали в холодильник. Для анализа цельную кровь в количестве 40 мкл пипеткой переносили в виал, емкостью 1,5 мл, с завинчивающейся крышкой, имеющей тефлонированную прокладку, подсушивали (при снятой крышке) в термостате при 800 С с добавлением 40 мкл метанола для ускорения сушки. К загустевшей пробе приливали 400 мкл 1М соляной кислоты в метаноле, завинчивали плотно крышкой и подвергали кислому метанолизу при 800 С в течение 1 часа. К охлажденной реакционной среде добавляли 300 нг стандарта (дейтерометиловый эфир

тридекановой кислоты) в виде заранее приготовленного раствора в гексане. Затем проводили экстракцию двумя порциями по 200 мкл гексана при встряхивании на вибраторе типа Vortex и выстаивании в течение 5 мин при комнатной температуре. Объединенный экстракт переносили в чистый виал, высушивали 5–7 мин при 80 С и обрабатывали 20 мкл N,O-бис (триметилсилил)-трифторацетамида, в течение 15 мин при 80 С при закрытой крышке. К реакционной смеси добавляли 80 мкл гексана и, при анализе с использованием автосемплера, переносили смесь в коническую вставку, которую помещали в тот же виал, в котором проводили силилирование, и закручивали его плотно крышкой.

Для проведения анализа смесь эфиров в количестве 2 мкл вводили в инжектор ГХ–МС системы АТ–5973 Аджилент технолоджис (США) вручную или посредством автоматической системы ввода проб (автосэмплер), которая обеспечивает воспроизводимость времен удерживания хроматографических пиков и повышает точность автоматической обработки данных. Анализ проводили методом мультиионной масс-фрагментографии, контролируя в определенной последовательности по автоматической программе 33 характерных иона из масс-спектров жирных кислот, специфических для микроорганизмов.

Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP–5ms Аджилент технолоджис длиной 25 м и внутренним диаметром 0.25 мм. Режим анализа – программированный, скорость нагрева термостата колонки 7 град/мин в диапазоне 135 – 320 С. Выдержка при начальной температуре 1,5 мин. Масс-спектрометр – квадрупольный, с ионизацией электронами (70 эВ) использовали в режиме селективных ионов, или масс-фрагментографии (МФ), при периодическом сканировании до тридцати ионов в пяти интервалах времени.

Сбор данных состоял в измерении площадей пиков ионов определенной массы на селективной хроматограмме специфических веществ – маркеров микроорганизмов. Для этого использовали готовую программу формата Method в соответствии с принятыми в программном обеспечении ГХ-МС-системы способом и формой.

Диагностически значимыми показатели считались, если численность микроорганизмов была изменена вдвое по сравнению с нормой.

Для реализации метода использовалось следующее оборудование и реактивы (таблица 4)

Таблица 4 – Оборудование и реактивы для осуществления анализа по методу масс-спектрометрии микробных маркеров

Оборудование	Фирма	Страна	№ в госреестре
Хромато–масс–спектрометр АТ 5973 (газовый хроматограф с масс–селективным детектором серийного выпуска)	Agilent Technologies Inc.	США	ГОСТ Р 50460–92
Микрошприц Hamilton 10 мкл, точность дозирования 0,2 мкл.	Agilent Technologies Inc.	США	ГОСТ Р 50460–92
Драй блок термостат /до 100 <sup>0</sup> / TDB–U–400	Biosan	Латвия	ТУ TN LV 000307246–03–98
Центрифуга лабораторная медицинская ОПн–8 (можно заменять на аналог по техническим параметрам)	АО ТНК "Дастан"	Киргизия	ТУ5.375–4261–76
Система интенсивного встряхивания «Vortex» V–1 plus, или аналогичная	Biosan	Латвия	ТУ TN LV 000307246–02–98
Микропипетки переменного объема (100–1000 мкл) автоматические или набор пипеток постоянного объема на 20, 40, 100, 200 и 1000 мкл.	ОАО «Ленпипет»	РФ	Рег.удостоверен ие МЗ РФ №2001/978
Метанол			ГОСТ 6995–77
Гексан			ТУ 6–09–3375–78.
Триметилсилилтрифторацетамид (или аналогичный другой фирмы)	фирма «Supelco» или иная	США	№33027 Лот LB15973
Стекланные флаконы объемом 1,5мл с завинчивающимися крышками, снабженными тефлонированными резиновыми прокладками	«Hewlett–Packard»,	США.	ГОСТ Р 50460–92

Референтные значения микробных маркеров в крови, определенные методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Нормальный состав микробных маркеров в крови, определенных методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (кл/гх10<sup>5</sup>)

Микроорганизм	Кровь
1	2
<i>Streptococcus spp.</i>	249
<i>Eubacterium lentum (группа А)</i>	136
<i>Bacillus cereus</i>	23
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0
<i>Clostridium histolyticum</i>	24
<i>Lactococcus</i>	525
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0
<i>Moraxella/Acinetobacter</i>	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0
<i>Propionibacterium</i>	0
<i>Bacillus megaterium</i>	0
<i>Clostridium propionicum</i>	111
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0
<i>Bacteroides hypermegas</i>	0
Актиномицеты	22
<i>Pseudonocardia</i>	11
<i>Streptomyces</i>	62
<i>Clostridium ramosum</i>	2000
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	0
<i>Alcaligenes</i>	23
Penep	0
<i>Flavobacterium</i>	0
<i>Rhodococcus</i>	69
<i>Staphylococcus intermedius</i>	756
<i>Porphyromonas</i>	0
Corineform CDC–group XX	181
<i>Lactobacillus</i>	6613
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0
<i>Candida</i>	327
сем. <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E.coli</i> и др)	0
<i>Eubacterium moniliforme sbsp</i>	0
<i>Cl.difficile</i>	313
<i>Actinomadura</i>	0
<i>Prevotella</i>	31
<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	6912
<i>Bacteroides fragilis</i>	0
<i>Staphylococcus</i>	120
<i>Bifidobacterium</i>	5067
<i>Helicobacter pylori, h18</i>	6



Продолжение таблицы 5

1	2
<i>Clostridium perfringens</i>	10
<i>Enterococcus</i>	80
<i>Eubacterium</i>	36
<i>Propionibacterium freundenreihii/Cl. subterminale</i>	1582
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	276
<i>Herpes</i>	276
Микр грибы, кампестерол	310
<i>Nocardia asteroides</i>	529
Цитомегаловирус	447
Микр грибы, ситостерол	384
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0
<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	654
<i>Bacteroides ruminicola</i>	9
<i>Clostridium coccoides</i>	37
<i>Butyrivibrio/Cl. fimetarum</i>	133
<i>Actinomyces viscosus</i>	476
<i>Propionibacterium jensenii</i>	249
<i>Chlamidia trachomatis</i>	0
<i>Nocardia</i>	Нет
<i>Actinomycetes 10Me14</i>	Нет
<i>Blautia coccoides</i>	Нет
<i>Achromobacter</i>	Нет
Общая микробная нагрузка	33869
Плазмалоген (по 16а), мкг/мл	50
Эндотоксин (ЛПС), нмоль/мл	0,5

#### 2.2.4. Лабораторные исследования

Всем пациентам проводились исследования в следующем объеме:

1. Клинический анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимическое исследование сыворотки крови.

Исследования были выполнены в лаборатории Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Минздравсоцразвития России.

Клинический анализ крови проводился с определением гемоглобина, содержания эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, цветового показателя. Исследование выполнялось по общепринятым методикам.

Лабораторное исследование мочи выполняли по общепринятым методикам.

Биохимические показатели крови оценивали на приборе «Спектрум» фирмы «Abbot» и аппарате «Technicon». Уровень билирубина определяли по методу Илька с применением уксусного ангидрида. Содержание глюкозы крови оценивали с помощью глюкозооксидазного метода по окислению фенолфталеина. Концентрация электролитов (калия, кальция) в плазме изучали методом фотометрии пламени. Щелочная фосфатаза сыворотки крови изучалась на основе оптимизированного метода по гидролизу нитрофенилфосфата. Уровень общего белка сыворотки крови оценивался унифицированным методом по биуретовой реакции, а белковые фракции – с использованием метода электрофоретического фракционирования на пленках из ацетата целлюлозы. Метод Полпера по цветной реакции Яффе применялся для оценки концентрации сывороточного креатинина. Уровень амилазы измеряли амилокластическим методом со стойким крахмальным субстратом.

#### **2.2.5. Статистические методы**

Все клинические и лабораторные показатели, зарегистрированные у больных раком легкого, получающих химиотерапию, были адаптированы для математической обработки и были проанализированы с использованием различных методов статистического анализа данных. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы SPSS 17.0 (SPSS Inc., США).

Описательная статистическая обработка включала расчет средних значений, стандартного отклонения, медианы и квартилей. Расчет доверительных интервалов для частот проводился с использованием метода Уилсона. Проверка распределения данных проводилась с помощью построения диаграмм и критерия Шапиро-Уилка. Сравнение частот качественных признаков осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни. Для установления связи между показателями использовались корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена) и факторный анализ. Статистически значимыми считались различия, при которых уровень статистической значимости

(p) был ниже 0,05, что является стандартным уровнем статистической значимости для биомедицинских исследований. Перечень используемых статистических методов представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Используемые статистические методы анализа данных

Проводимый анализ данных	Используемый статистический метод
Описательная статистика	Представление средних значений: среднее арифметическое с указанием стандартного отклонения, медиана с указанием 25-го и 75-го квартилей
Проверка распределения на «нормальность»	Критерий Шапиро-Уилка и построение гистограмм
Сравнение частоты встречаемости анализируемого признака в основной и контрольной группе	Критерий хи-квадрат Пирсона (с использованием поправки Йейтса на непрерывность и точного критерия Фишера)
Сравнение исходного и конечного значения анализируемого параметра	Парный критерий Вилкоксона
Сравнение динамики анализируемого параметра в основной и контрольной группе	Критерий хи-квадрат Пирсона (с использованием поправки Йейтса на непрерывность и точного критерия Фишера)
Анализ корреляционных связей между группами микроорганизмов	Коэффициент корреляции Спирмена
Обнаружение связей между уровнями метаболитов представителей микробиоты кишечника	Факторный анализ (метод главных компонент, тип вращения – «варимакс»)
Расчет доверительных интервалов для трансляции результатов исследования на генеральную совокупность пациентов с раком легкого	Метод Уилсона

### Глава 3

## **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖКТ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЯМИ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА, ОСОБЕННОСТИ ОСНОВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ РАК ЛЕГКОГО**

### **3.1. Влияние химиотерапии на функцию ЖКТ пациентов**

Важным последствием токсического влияния химиотерапии на гастроинтестинальный тракт пациентов является усугубление уже имеющихся нарушений функции ЖКТ и появление новых гастроинтестинальных жалоб. Влияние цитостатического лечения на работу пищеварительного тракта пациентов оценивалось путем анализа частоты встречаемости гастроинтестинальных жалоб после курса химиотерапии по отношению к частоте встречаемости данных жалоб до начала цитостатической терапии.

С помощью стандартизированного опросника (Приложение 1) было проведено анкетирование 41 пациента с диагнозом рак легкого. Анкетирование проводилось дважды – до начала курса химиотерапии и через 28 дней от начала лечения. При опросе пациентов, помимо гастроинтестинальных жалоб, также оценивались общие жалобы, характерные для пациентов с данной патологией.

Частота регистрации различных жалоб пациентов до курса химиотерапии, на основании данных стандартизированного опросника представлена в таблице 7. Частота гастроинтестинальных жалоб у пациентов с раком легкого представлена на рисунке 2.

Таблица 7 – Частота встречаемости гастроинтестинальных и общих жалоб у пациентов

Жалобы	Количество пациентов, абс. (%) n=41 До начала курса химиотерапии
<b>Гастроинтестинальные жалобы</b>	
Тошнота	14 (34,1)
Отрыжка воздухом	15 (36,6)
Отрыжка кислым	4 (9,7)
Ощущение горечи во рту	15 (36,6)
Ощущение тяжести в эпигастральной области	7 (17,1)
Повышенное газообразование и вздутие живота	17 (41,5)
Урчание в животе	19 (46,3)
Периодические схваткообразные боли в области живота	10 (24,3)
Ложные позывы на дефекацию	2 (4,8)
Ощущение неполного опорожнения кишки после дефекации	18 (43,9)
Склонность к послаблениям стула	5 (12,1)
Склонность к запорам	24 (58,5)
Необходимость в натуживании при дефекации	27 (65,8)
<b>Общие жалобы</b>	
Кашель	35 (85,3)
Затрудненное дыхание	30 (73,1)
Прожилки крови в мокроте	6 (14,6)
Общая слабость	32 (78,0)
Ощущение недомогания	32 (78,0)
Нарушение сна	27 (65,8)
Повышенная раздражительность	22 (53,6)
Частые изменения настроения	7 (17,0)
Головокружение	14 (34,1)
Головные боли	11 (26,8)
Снижение работоспособности	31 (75,6)

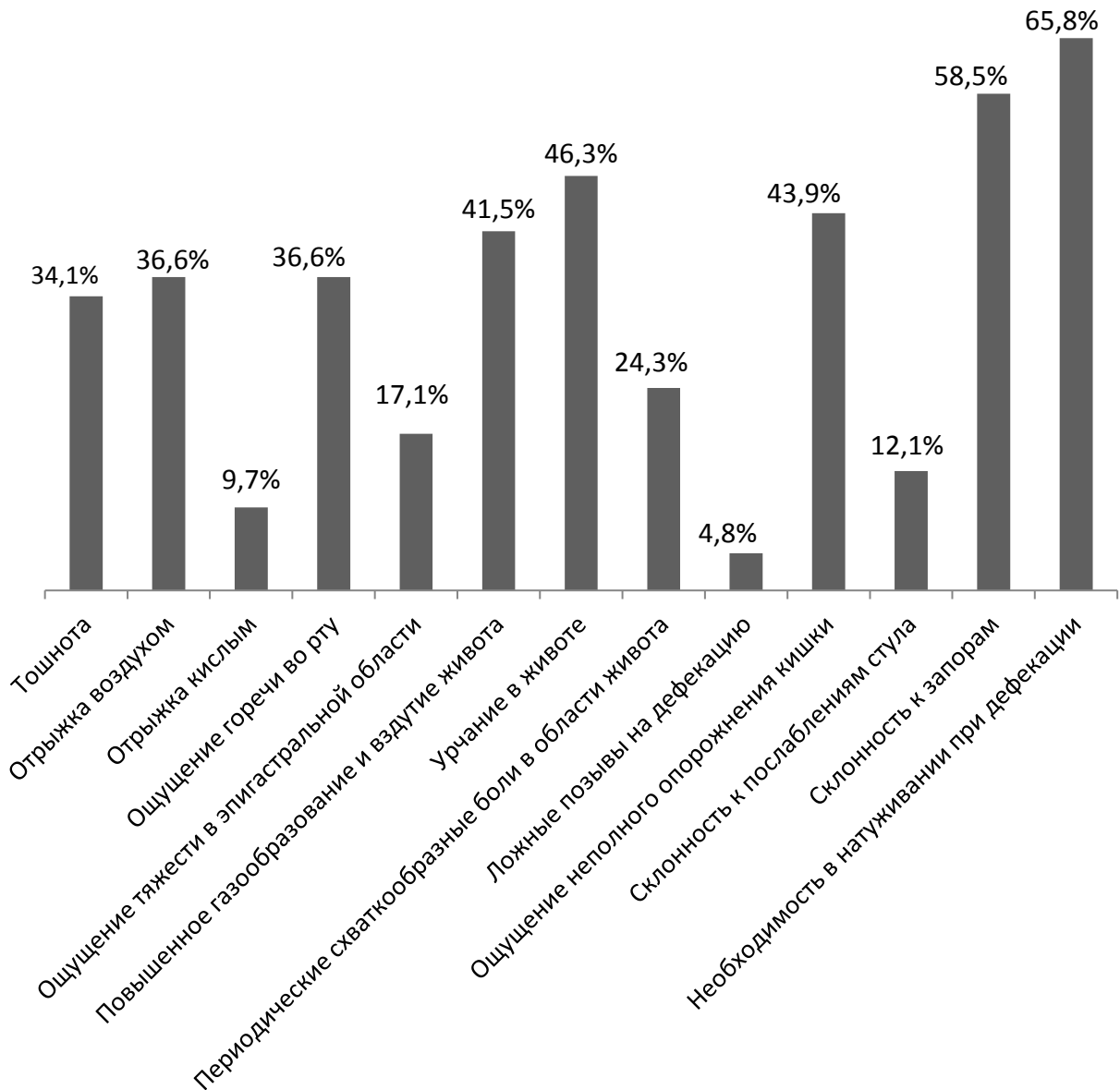


Рисунок 2. Частота встречаемости гастроинтестинальных жалоб у пациентов с раком легкого. По оси абсцисс – частота (%) жалоб. По оси ординат – наименование жалобы.

В результате анализа данных опросника обнаружено, что у пациентов до начала проведения химиотерапии в структуре выявленных гастроинтестинальных жалоб преобладали явления кишечной диспепсии. При этом, наибольшее значение имело нарушение регулярности акта дефекации, которое выразалось преимущественно склонностью к запорам, что отмечалось у 24 (58,5%) пациентов, причем преобладали варианты 2 и 3 типов стула по Бристольской шкале формы

стула. 27 (65,8%) пациентов также предъявляли жалобы на необходимость натуживания при дефекации, 19 (46,3%) пациентов отмечали частое урчание в животе. Повышенное газообразование и вздутие живота беспокоили 17 (41,5%) пациентов. Среди жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ преобладали тошнота – у 14 (34,1%) пациентов, отрыжка воздухом – у 15 (36,6%) пациентов, и ощущение горечи во рту – у 15 (36,6%) пациентов.

Следует отметить, что до начала химиотерапии в структуре общих жалоб пациентов закономерным образом превалировали жалобы на кашель и затрудненное дыхание – у 35 (85,3%) и 30 (73,1%) соответственно. Подавляющее большинство пациентов с раком легкого беспокоили общая слабость и недомогание (у 32 (78,0%) пациентов), у 27 (65,8%) пациентов отмечалось нарушение сна, у 31 (75,6%) пациентов была снижена работоспособность, у 22 (53,6%) наблюдалась повышенная раздражительность.

### **3.2. Оценка гастроинтестинальных жалоб пациентов**

В связи с тем, что частота выявления жалоб со стороны органов пищеварения у пациентов была высокой и варьировала в широких пределах, для оценки интенсивности основных гастроинтестинальных симптомов был использован опросник GSRS (Приложение 3), с помощью которого был анкетирован 41 включенный в исследование пациент.

По результатам анализа данного опросника, количество баллов по шкале суммарного измерения гастроинтестинальных симптомов до курса химиотерапии в среднем соответствовало умеренным показателям и составило  $24,5 \pm 5,6$  баллов. При этом высокие показатели по суммарной шкале не выявлялись. Показатели шкал опросника GSRS у больных раком легкого представлены в таблице 8.

Как видно из представленных данных, у пациентов наблюдалась умеренная интенсивность гастроинтестинальных жалоб по всем шкалам опросника GSRS, при этом максимальное значение имели баллы по шкалам диспептического синдрома (в среднем,  $7,2 \pm 3,0$  баллов) и синдрома запора ( $5,2 \pm 1,9$  баллов).

Таблица 8 – Показатели шкал опросника GSRS у больных раком легкого

Шкала	Референтные значения	Средние значения, n=41 До курса химиотерапии	
		M±s	Me (Q1; Q3)
С–м абдоминальной боли	2–14	3,2±1,4	3,0 (2,0; 4,0)
Рефлюкс–синдром	3–21	4,7±2,0	4,0 (3,0; 6,0)
Диарейный синдром	3–21	4,2±1,9	3,0 (3,0; 5,0)
Диспептический синдром	4–28	7,2±3,0	6,5 (5,0; 9,0)
Синдром запоров	3–21	5,2±1,9	5,0 (3,0; 6,3)
Шкала суммарного измерения	15–105	24,5±5,6	24,0 (21,0; 28,3)

Таким образом, в структуре гастроинтестинальных жалоб у пациентов с диагнозом рак легкого, получающих химиотерапию, преобладали проявления диспептического синдрома и синдрома запоров, хотя данные жалобы не достигали той выраженности, которая могла бы значительно ухудшить качество жизни пациентов.

### 3.3. Состояние кишечного микробиоценоза у пациентов

Оценка состояния кишечного микробиоценоза у пациентов проводилась с использованием стандартного микробиологического исследования фекалий (определение качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки) и путем определения концентрации метаболитов кишечных микроорганизмов в крови посредством использования газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии по методу Г.А. Осипова. Данные методы используют принципиально различные способы оценки качественного и количественного состава кишечного микробиоценоза: микробиологический метод позволяет выявить и определить количество микроорганизмов в фекалиях путем посева их на питательные среды, а метод масс-спектрометрии микробных маркеров дает представление о пристеночной микрофлоре кишечника на основании данных о количестве микробных метаболитов в крови пациента.



### 3.3.1. Качественный и количественный состав микрофлоры кишечника пациентов по результатам использования микробиологического метода

Определение качественного и количественного состава микробиоты кишечника с использованием микробиологического метода было выполнено у 41 пациента. Данные микробиологического исследования фекалий больных раком легкого представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Количественные значения различных представителей микрофлоры кишечника пациентов

Представитель микрофлоры кишечника	Референтные значения, -Lg КОЕ/г		Средние значения, -Lg КОЕ/г, n=41	
	Возраст до 60 лет	Возраст старше 60 лет	M±s	Me (Q1; Q3)
<i>Bifidobacterium</i>	9–10	8–9	7,40±1,06	7,00 (7,00; 8,00)
<i>Lactobacillus</i>	7–8	6–7	7,20±1,38	7,50 (6,00; 8,00)
<i>Bacteroides</i>	9–10	10–11	6,95±1,28	7,00 (6,00; 8,00)
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	7–8	7–8	6,82±1,01	6,70 (6,00; 7,70)
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	<5	<5	7,04±0,76	7,00 (6,70; 7,40)
<i>Enterococcus</i>	5–8	6–7	6,55±1,17	6,85 (5,70; 7,18)
Гемолитические микроорганизмы	0	0	5,25±1,50	6,00 (3,75; 6,00)
<i>S. Aureus</i>	0	0	4,10±0,80	4,35 (3,25; 4,70)
Другие условно-патогенные микроорганизмы	≤4	≤4	5,67±2,16	6,00 (5,00; 7,50)
Грибы рода <i>Candida</i>	≤4	≤4	5,21±1,40	5,00 (4,50; 6,35)

Частота регистрации измененных и соответствующих референтным значениям показателей кишечной микрофлоры у пациентов с диагнозом рак легкого представлена в таблице 10 и на рисунке 3.

Таблица 10 – Частота регистрации измененных и соответствующих референтным значениям показателей кишечной микрофлоры у пациентов

Представитель микрофлоры кишечника	Частота встречаемости различных значений показателя, n=41, абс. (%)		
	Повышенное количество	Нормальное количество	Сниженное количество
<i>Bifidobacterium</i>	2 (4)	16 (39)	23 (57)
<i>Lactobacillus</i>	21 (51)	16 (39)	4 (10)
<i>Bacteroides</i>	0 (0)	1 (2)	40 (98)
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	1 (2)	8 (19)	32 (79)
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	31 (76)	10 (24)	0 (0)
<i>Enterococcus</i>	3 (7)	23 (57)	15 (36)
Гемолитические микроорганизмы	4 (10)	37 (90)	0 (0)
<i>S. Aureus</i>	4 (10)	37 (90)	0 (0)
Другие условно-патогенные микроорганизмы	3 (7)	38 (93)	0 (0)
Грибы рода <i>Candida</i>	14 (33)	27 (67)	0 (0)

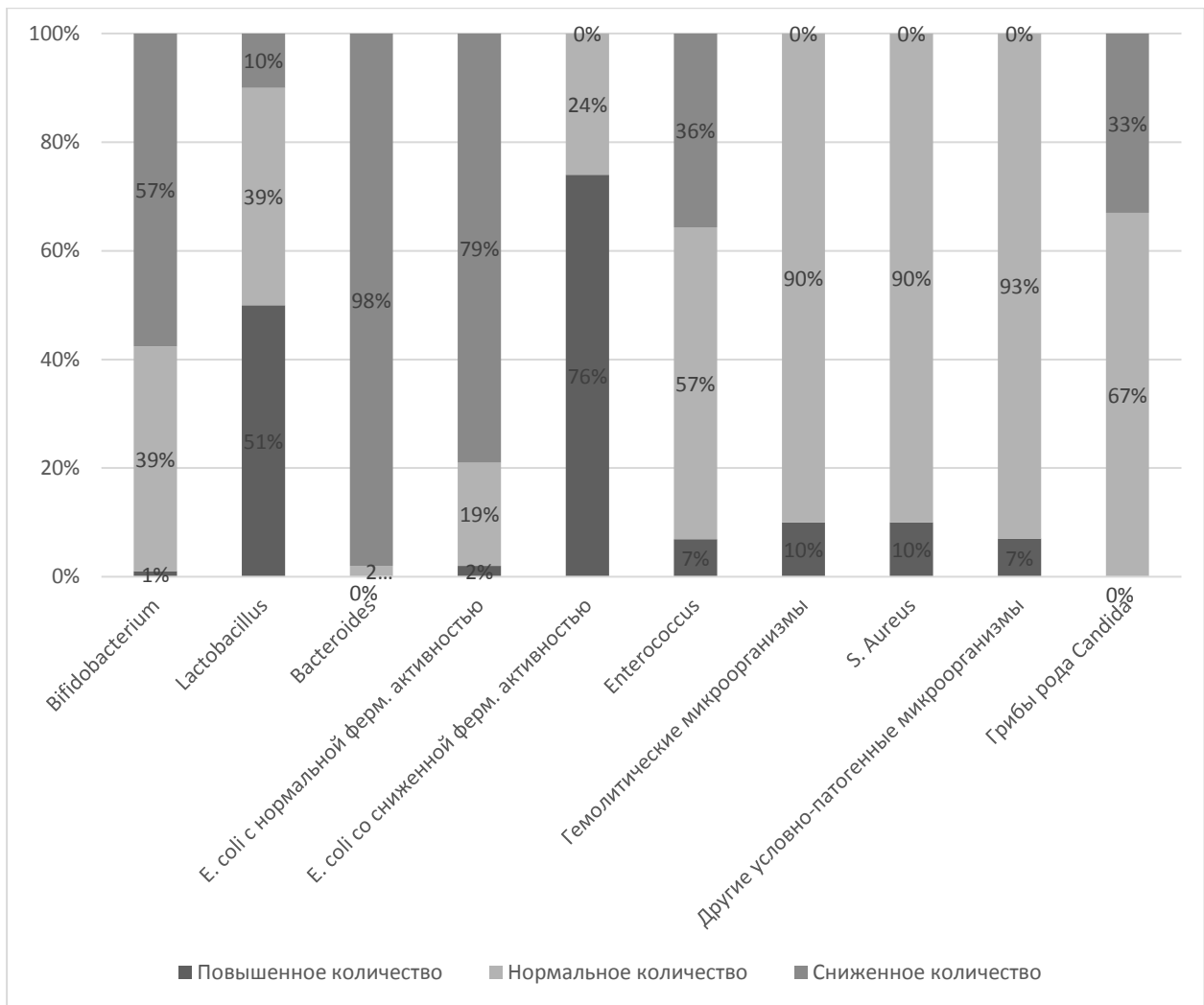


Рисунок 3. Частота регистрации измененного и неизменного количества представителей микробиоценоза кишечника у пациентов с диагнозом рак легкого по результатам микробиологического метода. По оси абсцисс – представители кишечного микробиоценоза. По оси ординат – частота, %.

Как видно из представленных данных, количество бифидобактерий было ниже референтных значений у 23 (57%) пациентов, количество бактероидов – у 40 (98%) пациентов. Количество лактобактерий было сниженным у 4 (10%) пациентов, а у 21 (51%) пациента, напротив, оказалось повышенным. Изменения в качественном составе кишечной палочки имели место преимущественно за счет снижения количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью: показатель были ниже референтных значений у 32 (79%) пациентов. При этом рост кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью, напротив, превышал референтные значения у 31 (76%) пациентов с раком легкого.

Содержание в кале грибов рода *Candida* по сравнению с референтными значениями было превышено у 14 (33%) пациентов.

Таким образом, согласно результатам микробиологического метода оценки состояния кишечного микробиоценоза, у пациентов с диагнозом рак легкого был выявлен скудный рост облигатных микроорганизмов в фекалиях и выявлены дисбиотические изменения: уменьшение количества бифидобактерий на фоне патологического увеличения количества лактобактерий, практически полное отсутствие бактероидов, уменьшение количества энтерококков, уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью и увеличение количества кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью, присутствие условно–патогенных и гемолитических микроорганизмов, *S. Aureus*, увеличение количества грибов рода *Candida*.

На основании результатов проведенного анализа рассчитаны ожидаемые частоты распространенности дисбиотических изменений микробиоценоза кишечника в генеральной совокупности пациентов с раком легкого (таблица 11).

Таблица 11 – Ожидаемые частоты распространенности дисбиотических изменений количественного состава микрофлоры кишечника у генеральной совокупности больных раком легкого

Изменение количественного состава	Представитель микрофлоры кишечника	95% доверительный интервал, %, n=41
Снижение количества	<i>Bifidobacterium</i>	42–71
	<i>Lactobacillus</i>	4–22
	<i>Bacteroides</i>	88–100
	<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	64–88
Увеличение количества	<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	59–85
	Гемолитические микроорганизмы	4–22
	<i>S. Aureus</i>	4–22
	Другие условно–патогенные микроорганизмы	2–19
	Грибы рода <i>Candida</i>	21–48

Таким образом, на основании интервальной оценки распространенности дисбиотических изменений микробиоценоза кишечника, наиболее часто у больных раком легкого должны встречаться снижение количества бактероидов (у 88–100% пациентов), снижение количества бифидобактерий (у 42–71% пациентов), снижение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью (у 64–88% пациентов), увеличение количества кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью (у 59–85% пациентов), увеличение количества грибов рода *Candida* (у 21–48% пациентов).

### 3.3.2. Качественный и количественный состав микробиоценоза кишечника у пациентов по результатам использования метода масс-спектрометрии микробных маркеров

Исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии – масс-спектрометрии по методу Осипова Г.А. было проведено у 29 включенных в исследование пациентов. В результате исследования были определены концентрации метаболитов широкого спектра микроорганизмов, общая микробная нагрузка и уровень эндотоксинов (липополисахаридов) в плазме крови.

Уровни метаболитов различных представителей микробиоты кишечника в крови представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Уровни метаболитов различных представителей микрофлоры кишечника по результатам метода масс–спектрометрии микробных маркеров

Представитель микрофлоры кишечника	Референтное значение, кл/г×10 <sup>5</sup>	Средние значения, кл/г×10 <sup>5</sup> , n=29	
		Среднее арифметическое (M)	Медиана (Me)
1	2	3	4
<i>Streptococcus spp.</i>	249	128,40	0,00
<i>Eubacterium lentum</i> (группа А)	136	229,81	192,00
<i>Bacillus cereus</i>	23	4,24	0,00
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	0,72	0,00
<i>Clostridium histolyticum</i>	24	74,83	0,00
<i>Lactococcus</i>	525	372,88	317,00
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	49,75	42,05

## Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
<i>Moraxella/Acinetobacter</i>	0	3,00	0,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1,50	0,00
<i>Propionibacterium</i>	0	1,18	0,00
<i>Bacillus megaterium</i>	0	0,00	0,00
<i>Clostridium propionicum</i>	111	37,40	0,00
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0,00	0,00
<i>Bacteroides hypermegas</i>	0	0,00	0,00
<i>Actinomyces</i>	22	27,47	11,68
<i>Pseudonocardia</i>	11	15,30	1,36
<i>Streptomyces</i>	62	86,49	80,65
<i>Clostridium ramosum</i>	2000	2349,40	2015,60
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	0	3,13	1,99
<i>Alcaligenes</i>	23	26,95	23,00
Репер	0	0,00	0,00
<i>Flavobacterium</i>	0	0,72	0,00
<i>Rhodococcus</i>	69	77,75	63,00
<i>Staphylococcus intermedius</i>	756	505,26	408,00
<i>Porphyromonas</i>	0	0,07	0,00
<i>Corineform CDC-group XX</i>	181	139,85	124,22
<i>Lactobacillus</i>	6613	3067,15	2779,00
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	3,11	0,00
<i>Mycobacterium/Candida</i>	327	302,07	254,65
<i>Eubacterium moniliforme sbsp.</i>	0	0,00	0,00
<i>Cl.difficile</i>	313	225,21	180,74
<i>Actinomadura</i>	0	0,00	0,00
<i>Prevotella</i>	31	41,37	29,00
<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	6912	5251,85	4017,71
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	4,19	0,00
<i>Staphylococcus</i>	120	98,17	79,65
<i>Bifidobacterium</i>	5067	2678,50	2095,00
<i>Helicobacter pylori, h18</i>	6	15,27	8,00
<i>Clostridium perfringens</i>	10	167,32	23,70
<i>Enterococcus</i>	80	25,65	20,00
<i>Eubacterium</i>	36	519,86	23,89
<i>Propionibacterium spp.</i> ( <i>P. freudenreichii</i> )	1582	1338,45	1004,00
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	276	896,81	299,89
<i>Herpes</i>	276	133,89	73,00
Микр. грибы, кампестерол	310	254,73	103,00
<i>Nocardia asteroides</i>	529	438,74	321,20
Цитомегаловирус	447	462,43	124,40
Микр. грибы, ситостерол	384	359,70	162,00

## Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	0,00	0,00
<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	654	632,44	602,00
<i>Bacteroides ruminicola</i>	9	4,10	0,00
<i>Clostridium coccooides</i>	37	492,51	61,00
<i>Butyrivibrio/Cl. fimetarium</i>	133	52,67	30,95
<i>Actinomyces viscosus</i>	476	506,85	483,69
<i>Propionibacterium jensenii</i>	249	86,22	45,37
<i>Chlamidia trachomatis</i>	0	24,14	0,00
Общая микробная нагрузка	33869	21268,6	18230,0
Плазмалоген (по 16а), мкг/мл	50	27,67	25,00
Эндотоксин (ЛПС), нмоль/мл	0,5	0,67	0,41

Клинически значимыми считалось отклонение значения уровня метаболита от референтного значения в 2 и более раз. Частота регистрации клинически измененных уровней микробных метаболитов у больных раком легкого представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Частота регистрации измененных уровней микробных метаболитов у пациентов с диагнозом рак легкого

Представители микрофлоры кишечника	Частота встречаемости различных значений уровня метаболитов, n=29, абс (%)		
	Повышенное значение	В референтных пределах	Сниженное значение
1	2	3	4
<i>Streptococcus spp.</i>	2 (6,9)	7 (24,1)	20 (69,0)
<i>Eubacterium lentum</i> (группа А)	8 (27,6)	21 (72,4)	0 (0)
<i>Bacillus cereus</i>	1 (3,4)	0 (0)	28 (96,6)
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2 (6,9)	27 (93,1)	–
<i>Clostridium histolyticum</i>	5 (17,2)	0 (0)	24 (82,8)
<i>Lactococcus</i>	1 (3,4)	19 (65,5)	9 (31,0)
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	26 (89,7)	3 (10,3)	–
<i>Moraxella/Acinetobacter</i>	7 (24,1)	22 (75,9)	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (24,1)	22 (75,9)	–
<i>Propionibacterium</i>	4 (13,8)	25 (86,2)	–
<i>Bacillus megaterium</i>	3 (10,3)	26 (89,7)	–
<i>Clostridium propionicum</i>	1 (3,4)	1 (3,4)	27 (93,2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0)	29 (100)	–
<i>Bacteroides hypermegas</i>	0 (0)	29 (100)	–
<i>Actinomyces</i>	4 (13,8)	14 (48,3)	11 (37,9)

## Продолжение таблицы 13

1	2	3	4
<i>Pseudonocardia</i>	3 (10,3)	4 (13,8)	22 (75,9)
<i>Streptomyces</i>	8 (27,6)	18 (62,1)	3 (10,3)
<i>Clostridium ramosum</i>	3 (10,3)	23 (79,3)	3 (10,3)
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	19 (65,5)	10 (34,5)	–
<i>Alcaligenes</i>	3 (10,3)	20 (69,0)	6 (20,7)
Репер	0 (0)	29 (100)	–
<i>Flavobacterium</i>	2 (6,9)	27 (93,1)	–
<i>Rhodococcus</i>	3 (10,3)	21 (72,4)	5 (17,2)
<i>Staphylococcus intermedius</i>	0 (0)	16 (55,2)	13 (44,8)
<i>Porphyromonas</i>	2 (6,9)	27 (93,1)	0
<i>Corineform CDC-group XX</i>	0 (0)	18 (62,!)	11 (37,9)
<i>Lactobacillus</i>	0 (0)	6 (20,7)	23 (79,3)
<i>Campylobacter mucosalis</i>	2 (6,9)	27 (93,1)	–
<i>Mycobacterium/Candida</i>	3 (10,4)	17 (58,6)	9 (31,0)
<i>Eubacterium moniliforme sbsp.</i>	1 (3,4)	28 (96,6)	–
<i>Cl. difficile</i>	0 (0)	12 (41,4)	17 (58,6)
<i>Actinomadura</i>	0 (0)	29 (100)	–
<i>Prevotella</i>	3 (10,3)	26 (89,7)	1 (3,4)
<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	0	16 (55,2)	11 (37,9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	13 (44,8)	16 (55,2)	–
<i>Staphylococcus</i>	0 (0)	16 (55,2)	13 (44,8)
<i>Bifidobacterium</i>	0 (0)	10 (34,5)	19 (65,5)
<i>Helicobacter pylori, h18</i>	10 (34,5)	15 (51,7)	4 (13,8)
<i>Clostridium perfringens</i>	16 (55,2)	13 (44,8)	0 (0)
<i>Enterococcus</i>	2 (6,9)	3 (10,3)	24 (82,8)
<i>Eubacterium</i>	10 (34,5)	7 (24,1)	12 (41,4)
<i>Propionibacterium spp.</i> ( <i>P. freudenreichii</i> )	1 (3,4)	21 (72,4)	7 (24,1)
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	9 (31,0)	17 (58,6)	3 (10,3)
<i>Herpes</i>	1 (3,4)	9 (31,0)	19 (65,5)
Микр. грибы, кампестерол	7 (24,1)	8 (27,6)	14 (48,3)
<i>Nocardia asteroides</i>	1 (3,4)	20 (69,0)	8 (27,6)
Цитомегаловирус	6 (20,7)	6 (20,7)	17 (58,6)
Микр. грибы, ситостерол	3 (10,3)	10 (34,5)	16 (55,2)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0 (0)	29 (100)	–
<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	1 (3,4)	27 (93,2)	1 (3,4)
<i>Bacteroides ruminicola</i>	4 (13,8)	0 (0)	25 (86,2)
<i>Clostridium coccoides</i>	19 (65,5)	6 (20,7)	4 (13,8)
<i>Butyrivibrio/Cl. fimetorum</i>	0 (0)	9 (31,0)	20 (69,0)
<i>Actinomyces viscosus</i>	0 (0)	25 (86,2)	4 (13,8)



## Продолжение таблицы 13

1	2	3	4
<i>Propionibacterium jensenii</i>	0 (0)	8 (27,6)	21 (72,4)
<i>Chlamidia trachomatis</i>	0 (0)	29 (100)	–
Общая микробная нагрузка	0 (0)	15 (51,7)	14 (48,3)
Плазмалоген (по 16а), мкг/мл	0 (0)	19 (65,5)	10 (34,5)
Эндотоксин (ЛПС), нмоль/мл	4 (13,8)	15 (51,7)	10 (34,5)

В результате определения концентрации микробных маркеров у включенных в исследование пациентов клинически значимое снижение уровня метаболитов бифидобактерий обнаружено у 19 (65,5%) пациентов, а клинически значимое снижение уровня метаболитов лактобактерий – у 23 (79,3%) пациентов. Общая микробная нагрузка была снижена у 14 (48,3%) пациентов. Уровни метаболитов бифидобактерий, лактобактерий и общая микробная нагрузка по сравнению с референтным интервалом представлены на рисунках 4, 5, 6 соответственно.

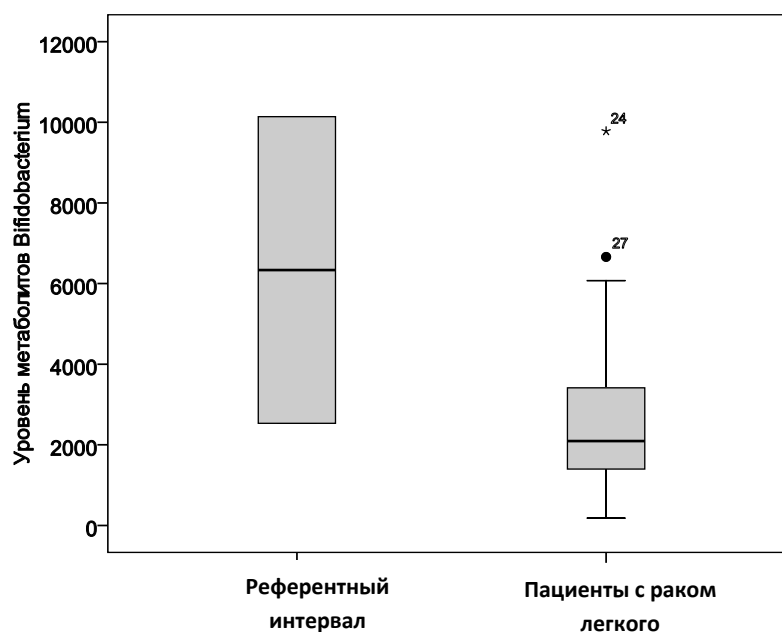


Рисунок 4. Уровень метаболитов *Bifidobacterium* у пациентов с раком легкого по сравнению с референтным интервалом. По оси абсцисс – сравниваемые значения. По оси ординат – уровень метаболитов кл/г×10<sup>5</sup>.

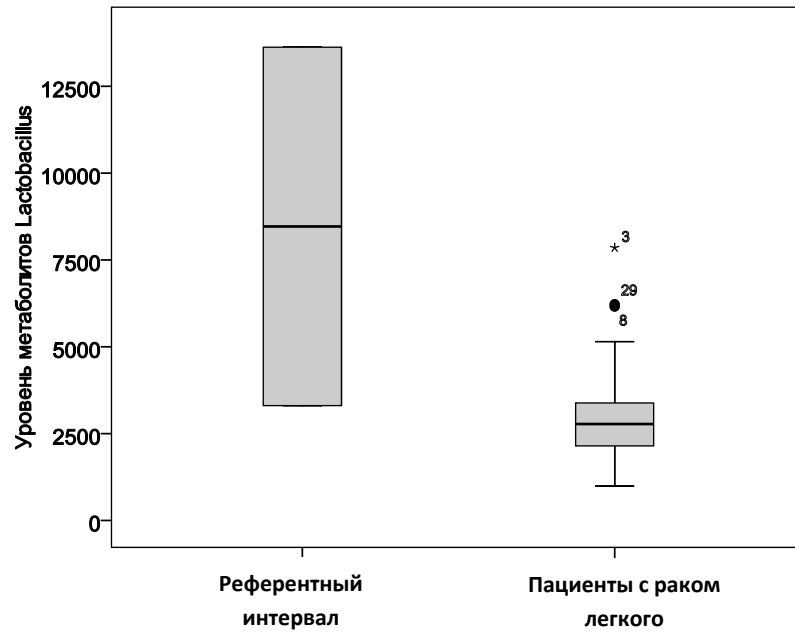


Рисунок 5. Уровень метаболитов *Lactobacillus* у больных раком легкого по сравнению с референтным интервалом. По оси абсцисс – сравниваемые значения. По оси ординат – уровень метаболитов кл/г $\times 10^5$ .

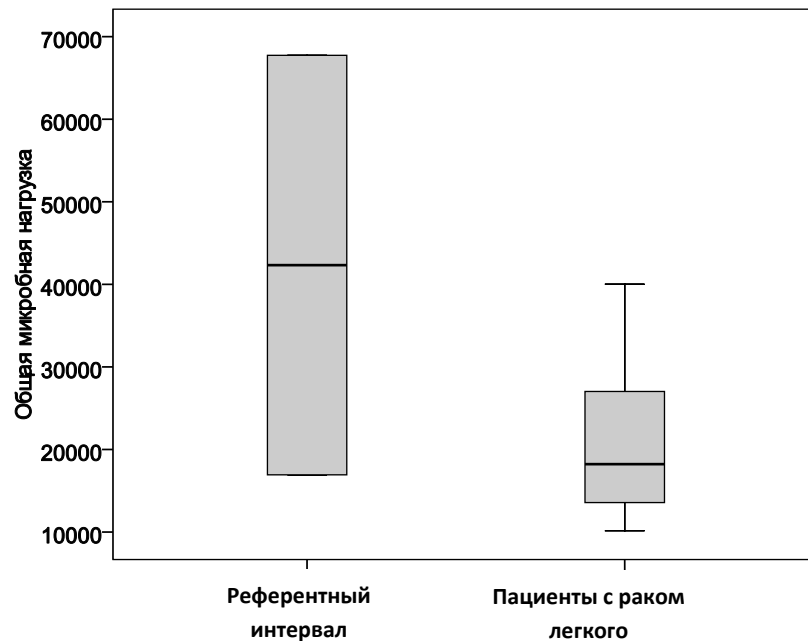


Рисунок 6. Общая микробная нагрузка у пациентов с раком легкого по сравнению с референтным интервалом. По оси абсцисс – сравниваемые значения. По оси ординат – уровень метаболитов кл/г $\times 10^5$ .

При оценке уровня метаболитов различных групп микроорганизмов обращал на себя внимание низкий уровень метаболитов – маркеров микрофлоры кишечника: снижение уровня метаболитов *Streptococcus spp.* наблюдалось у

20 (69%) пациентов, *Cl. Hystolyticum* – у 24 (82,8%), *Lactococcus* – у 9 (31,0%), *Cl. Propionicum* – у 27 (93,2%), *Actinomyces* – у 22 (73%), *Pseudonocardia* – у 26 (87%), *Cl. ramosum* – 13 (43%), *Alcaligenes* – у 6 (20,7%), *Staphylococcus intermedius* – у 13 (44,8%), *Staphylococcus* – у 13 (44,8%), *Eubacterium* – у 12 (41,4%), *Enterococcus* – у 24 (82,8%) пациентов. При этом отмечалось появление в крови метаболитов патогенных микроорганизмов, уровень которых не должен превышать нулевое значение, в том числе *Peptostreptococcus anaerobius* – у 26 (89,7%) пациентов, *Pseudomonas aeruginosa* – у 7 (24,1%), *Fusobacterium / Haemophilus* – у 19 (65,5%), *Cl. perfringens* – у 16 (65,2%) пациентов, *Moraxella/Acinetobacter* – у 7 (24,1%) пациентов, *Bacteroides fragilis* – у 13 (44,8%) пациентов.

Общее снижение метаболической активности микроорганизмов подтверждалось снижением общей микробной нагрузки у половины включенных в исследование пациентов.

Таким образом, при анализе метаболического спектра крови обнаружена скудность общего микробного представительства в ЖКТ, на фоне которой наблюдалось повышение количества условно-патогенных микроорганизмов.

### **3.4. Сравнение результатов микробиологического метода и метода масс-спектрометрии микробных маркеров**

Поскольку микробиологический метод дает представление о качественном и количественном составе просветной микрофлоры кишечника на основании ее представительства в образцах стула пациентов, а метод масс-спектрометрии микробных маркеров позволяет оценить уровень метаболитов представителей пристеночной микробиоты, проведено сравнение результатов метода масс-спектрометрии микробных маркеров и результатов микробиологического метода.

Корреляции между значениями основных представителей микробиоты кишечника представлены в таблице 14.

Диаграмма зависимости между результатами определения лактобактерий при использовании микробиологического метода и метода масс-спектрометрии микробных маркеров представлена на рисунке 7.

Таблица 14 – Корреляции между количественными значениями показателей, характеризующих основных представителей микрофлоры кишечника, полученными при использовании микробиологического метода и метода масс-спектрометрии микробных маркеров

Представитель микрофлоры кишечника	Значение коэффициента корреляции Спирмена, $\rho$ , n=29	Значение коэффициента детерминации, $\rho^2$	Уровень значимости, p
<i>Bifidobacterium</i>	0,108	0,01	0,578
<i>Lactobacillus</i>	0,470	0,22	0,010*
<i>Enterococcus</i>	0,040	0,00	0,845

Примечание. \*  $p < 0,05$

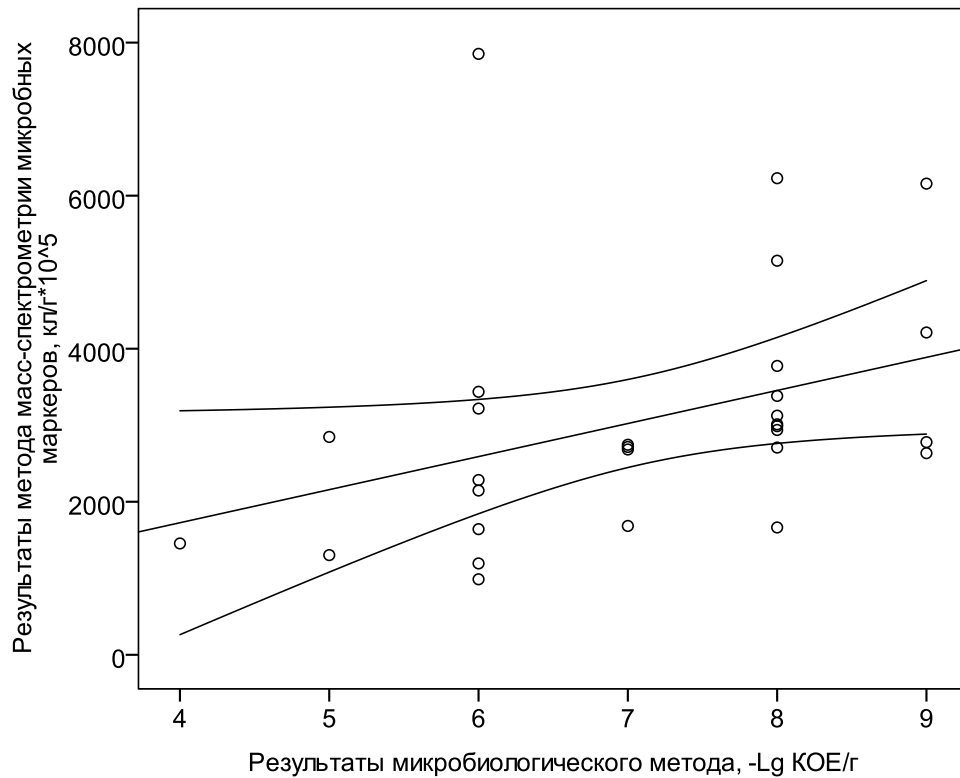


Рисунок 7. Корреляционная связь между результатами определения *Lactobacillus* при использовании микробиологического метода и метода масс-спектрометрии микробных маркеров ( $\rho=0,470$ ,  $n=29$ ,  $p=0,010$ ). Представлена линия тренда и 95% доверительный интервал для средних значений линии тренда. По оси абсцисс – результаты микробиологического метода ( $-Lg$  КОЕ/г). По оси ординат – результаты метода масс-спектрометрии микробных маркеров ( $к/г \times 10^5$ ).

Как видно из представленных данных, не было найдено корреляционных связей между результатами количественного определения бифидобактерий и энтерококков при использовании двух сравниваемых методов, но обнаружена статистически значимая корреляционная связь средней силы ( $\rho=0,470$ ) между результатами определения лактобактерий.

Обращает на себя внимание тот факт, что уровень метаболитов лактобактерий был снижен у 79,3% пациентов, а по результатам микробиологического метода их количество было повышено у 51% пациентов, что позволяет сделать заключение о снижении метаболической активности лактобактерий у больных раком легкого.

Отсутствие сильных статистически значимых корреляционных связей между результатами микробиологического метода и метода масс-спектрометрии микробных маркеров подтверждает тот факт, что метод масс-спектрометрии микробных маркеров позволяет оценить количественные показатели преимущественно пристеночной, а микробиологический метод – только внутрипросветной микрофлоры кишечника. Взаимосвязь найдена только в отношении количества лактобактерий, но даже при наличии статистической значимости данной корреляционной связи, результаты одного метода способны объяснить только 22% вариабельности результатов другого метода, что не позволяет говорить о клинически значимом соответствии полученных значений.

### **3.5. Взаимосвязи между различными представителями кишечного микробиоценоза**

Для анализа взаимосвязей между количественными значениями различных представителей кишечной микробиоты был использован факторный анализ. Были проанализированы значения концентраций микробных метаболитов, полученные в результате использования метода масс-спектрометрии микробных маркеров (обследованы 29 пациентов с раком легкого). Выбор именно факторного анализа для обнаружения связей между количественными значениями различных показателей кишечного микробиоценоза обусловлен тем, что он позволяет не только выявить парные корреляции между отдельными представителями

микрофлоры кишечника, но и сгруппировать их на основании выявленных корреляционных связей. В результате данного анализа были выявлены группы представителей кишечной микрофлоры, которые демонстрировали сходные изменения количественного состава. Перед проведением факторного анализа из массива данных были исключены те микроорганизмы, метаболиты которых в крови отсутствовали у подавляющего большинства включенных в исследование.

В результате выполнения факторного анализа представителей микрофлоры кишечника были получены 9 компонент (групп микроорганизмов), которые суммарно объясняли 88,2% дисперсии значений анализируемой выборки значений.

Группы микроорганизмов, которые вошли в каждую из компонент, и объясненная ими дисперсия, представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Группировка микроорганизмов на основании факторного анализа

№ компоненты	Сгруппированные представители микробиоты кишечника	Значение коэффициента корреляции с соответствующей компонентой, г	Объясненная дисперсия, %	
			Соответствующая компоненте	Кумулятивная
1	2	3	4	5
1	<i>Clostridium ramosum</i>	0,898	30,7	30,7
	<i>Actinomyces</i>	0,878		
	<i>Pseudonocardia</i>	0,875		
	<i>Rhodococcus</i>	0,873		
	<i>Nocardia asteroides</i>	0,809		
	<i>Corineform CDC-group XX</i>	0,740		
	<i>Staphylococcus intermedius</i>	0,711		
	<i>Lactobacillus</i>	0,701		
	<i>Mycobacterium/Candida</i>	0,672		
2	<i>Propionibacterium spp. (P. freudenreichii)</i>	0,952	15,3	46,0
	<i>Bifidobacterium</i>	0,919		
	<i>Eubacterium/Cl.coccoides</i>	0,831		
	<i>Staphylococcus</i>	0,750		
	<i>Cl. difficile</i>	0,739		
	<i>Alcaligenes</i>	0,704		
	<i>Acinomyces viscosus</i>	0,595		
3	<i>Herpes</i>	0,877	10,7	56,7
	<i>Eubacterium</i>	0,865		
	<i>Prevotella</i>	0,823		
	<i>Clostridium perfringens</i>	0,822		
	Микр. грибы, ситостерол	0,624		

## Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5
4	<i>Clostridium coccooides</i>	0,948	9,7	66,4
	<i>Eubacterium lentum</i> (группа А)	0,899		
	Микр. грибы, кампестерол	0,573		
5	<i>Lactococcus</i>	0,759	5,9	72,3
	<i>Streptomyces</i>	0,644		
	<i>Streptococcus/Ruminicoccus</i>	0,618		
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0,558		
6	<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	0,886	4,8	77,1
	<i>Helicobacter pylori, h18</i>	0,808		
7	<i>Propionibacterium jensenii</i>	0,909	4,4	81,5
	<i>Butyrivibrio/Cl. fimetarium</i>	0,588		
8	Цитомегаловирус	0,933	3,6	85,1
9	<i>Streptococcus</i> (оральные)	-0,790	3,1	88,2
	<i>Enterococcus</i>	0,549		

Для выделения основных компонент, имеющих наибольшее значение (наиболее выраженные корреляционные связи внутри группы), был проведен анализ т. н. «графика каменистой осыпи» («scree plot»), полученного в результате факторного анализа: были выделены по порядку компоненты до той точки, на которой линия графика становится пологой. В данном случае линия графика становится пологой после точки, соответствующей 5-й компоненте, то есть наибольшее значение имели компоненты №1, №2, №3, №4 и №5 (рисунок 8).

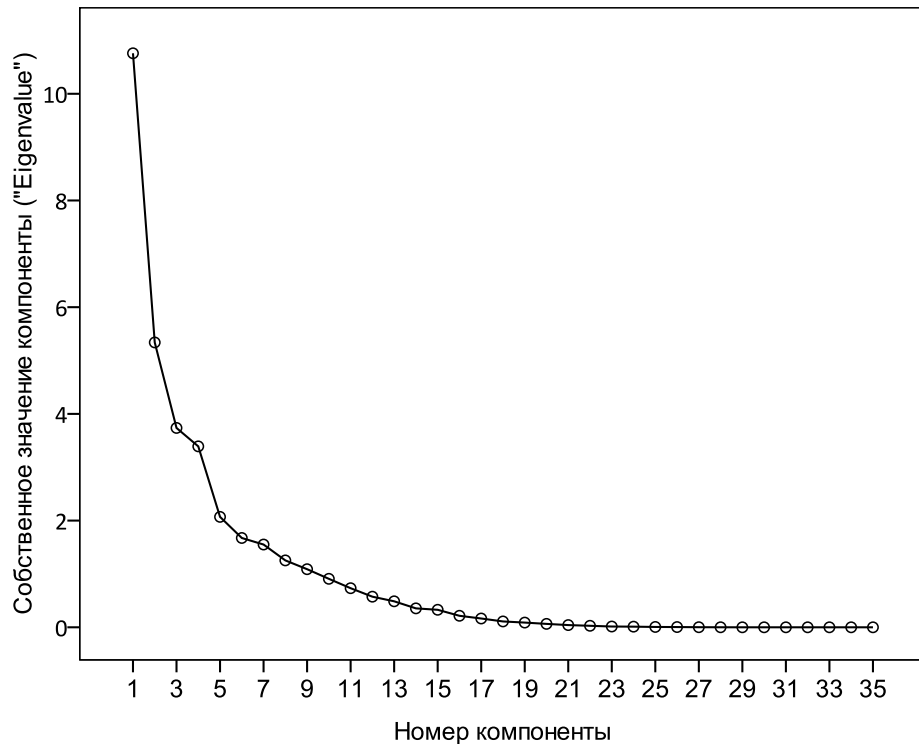


Рисунок 8. Результаты факторного анализа: «график каменной осыпи» («scree plot»). По оси абсцисс – порядковый номер компоненты. По оси ординат – собственное значение компоненты, полученное в результате факторного анализа («eigenvalue»), ед.

В результате выполнения факторного анализа выявлены следующие ассоциации между микроорганизмами, внутри которых количество метаболитов микроорганизмов изменялось сходным образом (имелись прямые корреляционные связи):

1. *Lactobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Actinomyces*, *Pseudonocardia*, *Rhodococcus*, *Nocardia asteroides*, *Corineform CDC-group XX*, *Staphylococcus intermedius*, *Mycobacterium/Candida*.

2. *Bifidobacterium*, *Propionibacterium spp.* (*P. freudenreichii*), *Eubacterium/Cl. Coccoides*, *Staphylococcus*, *Cl. Difficile*, *Alcaligenes*, *Acinomyces viscosus*.

3. *Eubacterium*, *Prevotella*, *Clostridium perfringens*, *Herpes*, микроскопические грибы (ситостерол).

4. *Eubacterium lentum* (группа А), *Clostridium coccoides*, микроскопические грибы (кампестерол).



5. *Lactococcus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Streptomyces*, *Streptococcus/Ruminicoccus*.

Таким образом, у пациентов с раком легкого выявлена aberrantная связь между количественными показателями основных представителей кишечного микробиоценоза (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) и условно–патогенными микроорганизмами: увеличение или снижение количества метаболитов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ассоциировано с аналогичным изменением количества условно–патогенных представителей микрофлоры.

**3.6. Оценка основных лабораторных показателей у пациентов  
(клинические и биохимические показатели крови)**

Результаты клинического и биохимического анализа крови пациентов представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Лабораторные показатели пациентов

Показатель	Референтные значения	Средние значения, n=41	
		Среднее арифметическое, M±s	Медиана, Me (Q1; Q3)
Клинический анализ крови			
Гемоглобин, г/л	120–140	131,7±16,8	131,5 (118,5; 143,0)
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,7–4,7	4,3±0,7	4,3 (3,8; 4,8)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,0–9,0	7,9±3,5	7,3 (5,3; 9,8)
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	180–320	334,5±103,9	334,6 (268,0; 403,3)
СОЭ, мм/ч	2–15	27,0±19,0	23,0 (12,0; 37,0)
Биохимический анализ крови			
Билирубин общий, мкмоль/л	8,5–20,5	10,7±6,8	9,3 (5,8; 14,6)
Общий белок, г/л	65–85	67,0±7,8	68,0 (63,8; 72,0)
АлАТ, Ед/л	< 40	23,5±13,5	18,5 (14,0; 29,5)
АсАТ, Ед/л	< 40	30,5±18,7	26,0 (18,0; 34,0)

По результатам клинического анализа крови пациентов у 11 (26%) пациентов отмечалась анемия легкой степени тяжести, у 12 (29%) пациентов имел место лейкоцитоз, у 28 (68%) пациентов – повышение СОЭ, что укладывается в картину основного заболевания.

Основные показатели биохимического анализа крови находились в пределах референтных значений у всех обследованных пациентов.

### 3.7. Оценка качества жизни и психологического статуса пациентов

Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью опросника SF-36 (приложение 2). Результаты определения качества жизни пациентов с диагнозом рак легкого представлены в таблице 17 и на рисунке 9.

Таблица 17 – Показатели качества жизни больных раком легкого (опросник SF-36)

Шкала	Средние значения, n=41, баллы	
	Среднее арифметическое, M±s	Медиана, Me (Q1; Q3)
Общее состояние здоровья (GH)	49,5±16,0	50,0 (41,0; 61,0)
Физическое функционирование (PF)	61,4±20,4	60,0 (50,0; 80,0)
Ролевое физическое функционирование (RP)	23,8±30,7	20,0 (1,0; 47,5)
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	41,1±41,2	34,0 (1,0; 90,0)
Социальное функционирование (SF)	54,2±16,6	50,0 (38,0; 60,0)
Интенсивность боли (BP)	61,7±26,1	64,0 (41,0; 84,0)
Жизненная активность (VT)	48,1±20,2	50,0 (32,5; 60,0)
Психологическое здоровье (MH)	55,7±15,9	60,0 (50,0; 66,0)

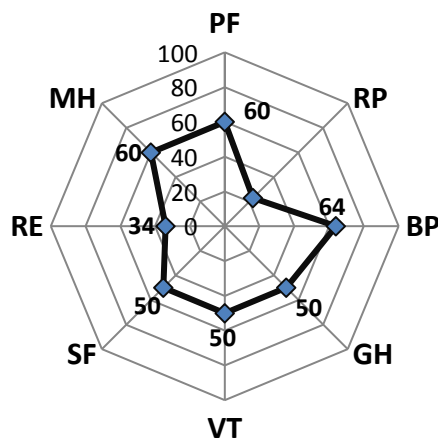


Рисунок 9. Медианы значений шкал качества жизни опросника SF-36

При оценке качества жизни 41 пациента с использованием опросника SF-36, выявлено, что у пациентов с диагнозом рак легкого отмечались низкие показатели качества жизни по всем шкалам. Наиболее низкие показатели качества жизни по сравнению с референтными значениями, выявлены по шкалам RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) и RE (ролевое эмоциональное функционирование).

Для оценки психологического статуса пациентов были использованы шкала самооценки тревожности Спилбергера–Ханина (Приложение 4), шкала оценки депрессии Цунга (Приложение 5) и шкала астенического состояния (ШАС) (Приложение 6). Показатели психологического статуса больных раком легкого в начале наблюдения по шкалам опросников показаны в таблице 18.

Таблица 18 – Показатели психологического статуса пациентов

Показатель	Референтные значения	Средние значения, n=41	
		Среднее арифметическое, M±s	Медиана, Me (Q1; Q3)
Шкала самооценки Спилбергера–Ханина			
Реактивная тревожность	<30	37,2±11,1	38,0 (31,0; 42,5)
Личностная тревожность	<30	48,3±9,2	47,0 (44,0; 53,5)
Шкала Цунга			
Депрессия	25–70	40,4±8,4	42,0 (32,5; 46,0)
Шкала астенического состояния			
Астения	30–120	53,1±13,7	50,0 (42,0; 62,0)

По результатам анкетирования у пациентов с диагнозом рак легкого была выявлена повышенная личностная тревожность и умеренная реактивная тревожность по шкале самооценки тревожности Спилбергера-Ханина. По шкале астенического состояния у пациентов отмечалась слабая астения, а по шкале оценки депрессии Цунга выявлены невысокие показатели, указывающие на отсутствие клинически выраженной депрессии.

## Глава 4

### КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

#### 4.1. Оценка эффективности метабиотической терапии у пациентов, получающих химиотерапию

В связи с неблагоприятным влиянием химиотерапевтических препаратов на микроэкологию пищеварительного тракта у онкологических пациентов, представляется обоснованным применение лекарственных средств, которые могли бы восстановить микрофлору кишечника, либо предотвратить усугубление уже имеющихся дисбиотических изменений. Онкологическим пациентам наиболее целесообразным представляется использование метабиотических препаратов как препаратов выбора, назначаемых иммунокомпрометированным лицам. Данные препараты способствуют гармонизации композиционного состава гастроинтестинального биотопа, угнетению роста патогенных и условно-патогенных представителей микрофлоры, увеличению колонизационной резистентности, а также оказывают иммуностимулирующее действие за счет индукции иммуноглобулина А и активации фагоцитарной функции лейкоцитов.

Одним из препаратов, которые могут быть использованы в схемах лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности, у пациентов с диагнозом рак легкого, является комбинированный метабиотический препарат на основе лиофилизированного штамма *Bacillus subtilis*, обладающий также свойствами энтеросорбента за счет входящего в его состав цеолита.

#### 4.2. Оценка влияния метабиотической терапии на гастроинтестинальные жалобы пациентов, получающих химиотерапию

Для оценки влияния метабиотической терапии на частоту встречаемости гастроинтестинальных жалоб определена частота встречаемости основных гастроинтестинальных жалоб у пациентов основной и контрольной группы на 1-й и 29-й день наблюдения с использованием стандартизированного опросника (приложение 1). Полученные результаты представлены в таблице 19 и на рисунке 10.

Таблица 19 – Динамика гастроинтестинальных жалоб у пациентов основной и контрольной группы

Жалобы	Момент наблюдения (день)	Количество пациентов, абс. (%)		Значимость различий между группами, (p)
		Основная группа, n=21	Контрольная группа, n=20	
Тошнота	1-й	10 (47,6)	7 (35,0)	Не рассчитывается*
	29-й	10 (47,6)	9 (45,0)	
Отрыжка воздухом	1-й	6 (28,6)	10 (50,0)	Не рассчитывается*
	29-й	6 (28,6)	10 (50,0)	
Отрыжка кислым	1-й	1 (4,8)	1 (5,0)	Не рассчитывается*
	29-й	2 (9,5)	3 (15,0)	
Ощущение горечи во рту	1-й	7 (33,3)	9 (45,0)	Не рассчитывается*
	29-й	8 (38,1)	11 (55,0)	
Ощущение тяжести в эпигастральной области	1-й	4 (19,0)	3 (15,0)	Не рассчитывается*
	29-й	6 (28,6)	4 (20,0)	
Повышенное газообразование и вздутие живота	1-й	7 (33,3)	8 (40,0)	0,107
	29-й	3 (14,3)	9 (45,0)	
Урчание в животе	1-й	10 (47,6)	9 (45,0)	Не рассчитывается*
	29-й	10 (47,6)	10 (50,0)	
Периодические схваткообразные боли в области живота	1-й	5 (23,8)	7 (35,0)	0,488
	29-й	3 (14,3)	9 (45,0)	
Ложные позывы на дефекацию	1-й	2 (9,5)	4 (20,0)	Не рассчитывается*
	29-й	2 (9,5)	4 (20,0)	
Ощущение неполного опорожнения кишки после дефекации	1-й	10 (47,6)	9 (45,0)	Не рассчитывается*
	29-й	10 (47,6)	9 (45,0)	
Склонность к послаблениям стула	1-й	2 (9,5)	4 (20,0)	Не рассчитывается*
	29-й	4 (19,0)	5 (25,0)	
Склонность к запорам	1-й	14 (66,7)	9 (85,0)	0,048**
	29-й	9 (42,9)	19 (95,0)	
Необходимость в натуживании при дефекации	1-й	16 (76,2)	16 (80,0)	Не рассчитывается*
	29-й	13 (61,9)	15 (75,0)	

Примечание – \* Значение критерия  $\chi^2$  и уровень p не рассчитывались, т.к. частота жалоб в одной из групп не изменялась (следовательно, статистически значимые различия между группами отсутствуют)

\*\* p<0,05

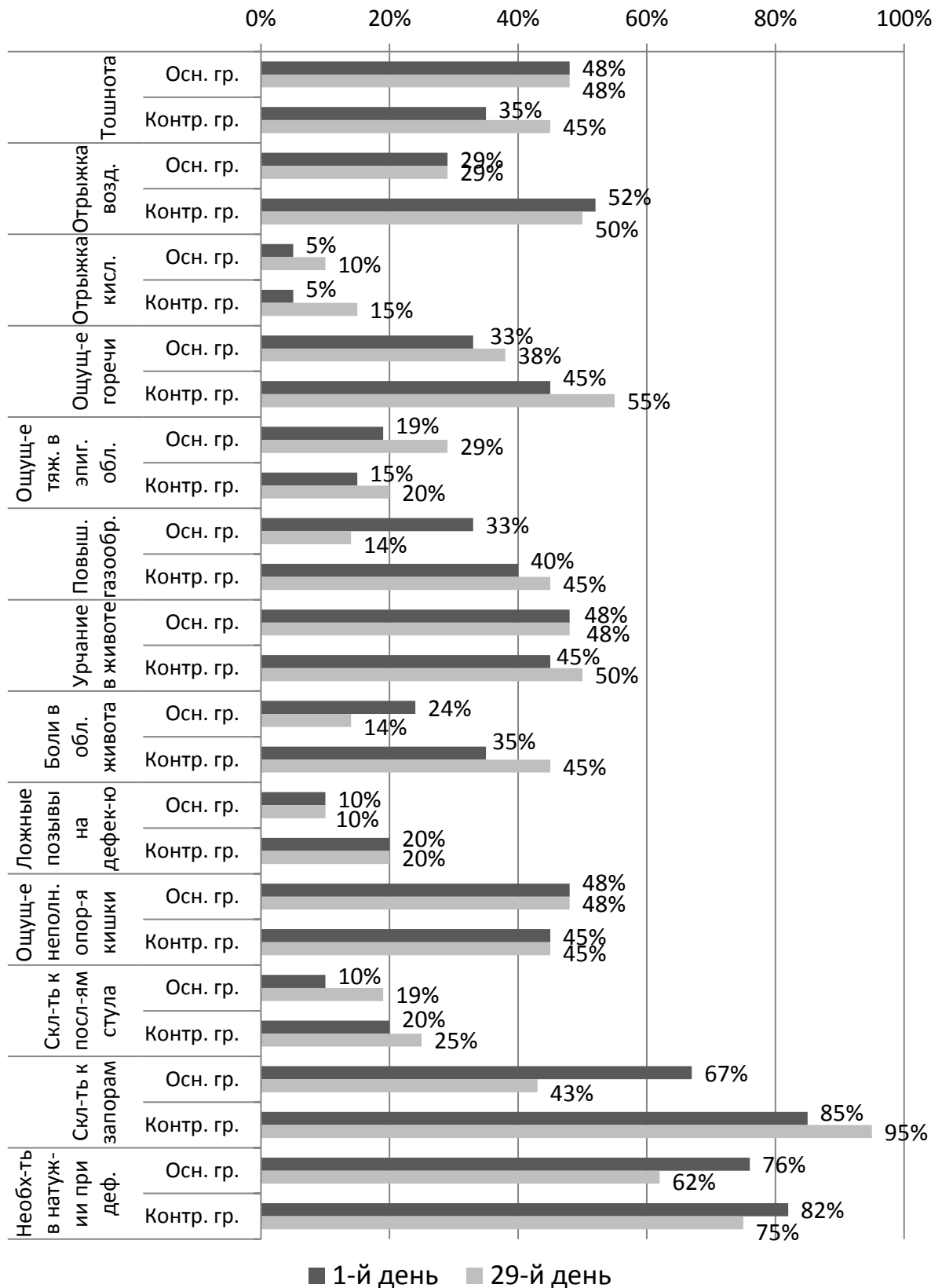


Рисунок 10. Динамика частоты гастроинтестинальных жалоб у пациентов основной и контрольной группы. По оси абсцисс – частота, %. По оси ординат – наименование жалобы.

Для сравнения частоты встречаемости жалоб в основной и контрольной группе использовался критерий хи-квадрат Пирсона, причем при построении четырехпольных таблиц за положительный эффект принималось исчезновение данной жалобы у пациента по данным опросника на 29-й день наблюдения, а за отрицательный эффект – сохранение данной жалобы у пациента. Как видно из представленных данных, у пациентов основной группы после назначения метабиотической терапии в течение 28 дней дополнительно к основному лечению наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности запоров по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=5,42$ ,  $p=0,048$ ). Также наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности повышенного газообразования и вздутия живота, и тенденция к уменьшению натуживаний при дефекации.

Динамика степени выраженности гастроинтестинальных жалоб у пациентов основной и контрольной группы по шкалам опросника GSRS представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Динамика степени выраженности жалоб у пациентов в основной и контрольной группах по данным опросника GSRS

Шкала	Момент наблюдения (день)	Средние значения				Значимость различий между группами, (p)
		Основная группа, n=21,		Контрольная группа, n=20		
		M±s	Me	M±s	Me	
Синдром абдоминаль-ной боли	1-й	3,0±1,4	2,0	3,4±1,2	3,5	0,008*
	29-й	2,0±1,0	2,0	3,3±1,1	3,0	
Рефлюкс-синдром	1-й	3,8±1,6	3,0	4,7±1,8	4,0	0,153
	29-й	3,5±0,9	3,0	3,9±1,5	4,0	
Диарейный синдром	1-й	4,4±2,6	4,0	7,6±3,6	7,0	0,275
	29-й	4,3±1,8	4,0	7,0±3,6	7,0	
Диспептический синдром	1-й	6,4±3,2	5,0	7,6±3,6	7,0	0,890
	29-й	6,0±3,7	5,0	7,2±3,6	7,0	
Синдром запоров	1-й	4,0±1,4	3,0	6,6±2,9	6,0	0,003*
	29-й	2,7±1,4	2,0	7,5±4,0	6,5	
Шкала суммарного измерения	1-й	21,5±7,8	19,0	26,0±5,7	25,5	0,444
	29-й	18,3±5,5	17,0	25,6±6,2	25,0	

Примечание – \*  $p < 0,01$

Для сравнения динамики интенсивности жалоб в основной и контрольной группе использовался критерий хи-квадрат Пирсона, причем при построении четырехпольных таблиц за положительный эффект принималось снижение интенсивности жалобы по шкале опросника GSRS, а за отрицательный эффект – отсутствие изменений или усиление интенсивности жалобы по шкале опросника GSRS.

У пациентов основной группы после курса терапии метабиотическим препаратом отмечено статистически значимое снижение выраженности жалоб по шкале абдоминальной боли ( $\chi^2=7,06$ ,  $p=0,008$ ) и по шкале синдрома запоров ( $\chi^2=8,84$ ,  $p=0,003$ ) по сравнению с контрольной группой, в которой данные жалобы не претерпели значительных изменений. При этом в отношении динамики количества баллов по шкале суммарного измерения статистически значимых различий между группами получено не было.

Динамика интенсивности жалоб по шкале абдоминальной боли и динамика интенсивности жалоб по шкале синдрома запоров в основной и контрольной группах представлена на рисунке 11 и на рисунке 12 соответственно.

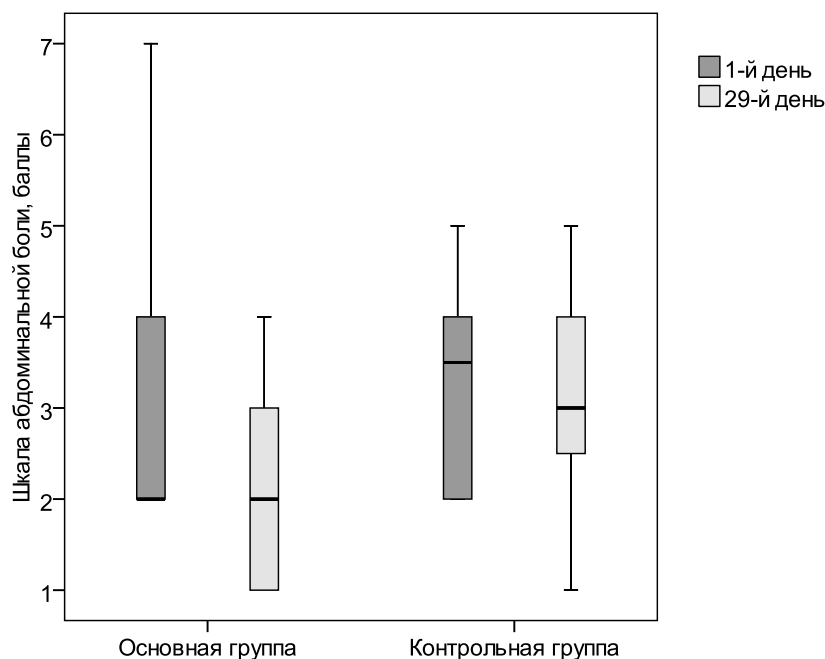


Рисунок 11. Динамика выраженности жалоб по шкале абдоминальной боли у пациентов основной и контрольной группы. По оси абсцисс – сравниваемые группы. По оси ординат – выраженность жалобы, баллы.



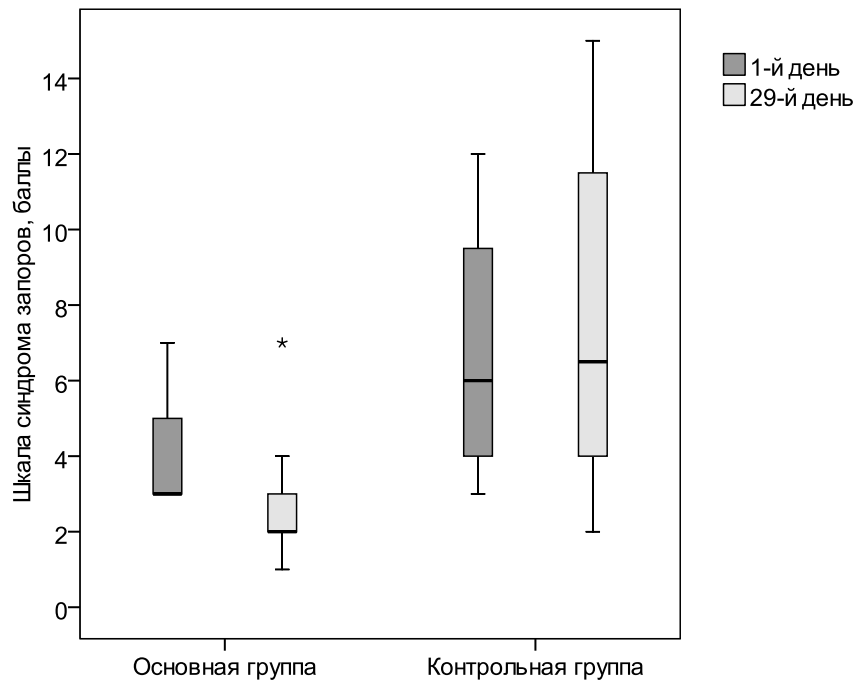


Рисунок 12. Динамика выраженности жалоб по шкале синдрома запоров у пациентов основной и контрольной группы. По оси абсцисс – сравниваемые группы. По оси ординат – выраженность жалобы, баллы.

Таким образом, назначение пациентам с диагнозом рак легкого на фоне химиотерапии метабиотического препарата на основе штамма *Bacillus subtilis* позволило снизить выраженность основных гастроинтестинальных жалоб – запоров и абдоминальных болей.

#### **4.3. Оценка влияния метабиотической терапии на состояние кишечной микрофлоры пациентов, получающих химиотерапию**

Оценка влияния метабиотической терапии на состояние кишечной микробиоты проводилась с использованием стандартного микробиологического метода и метода масс-спектрометрии микробных маркеров.

##### **4.3.1. Динамика количественного состава кишечной микрофлоры по результатам микробиологического метода**

Значения количественных показателей представителей микрофлоры кишечника пациентов основной и контрольной группы представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Динамика количества представителей микрофлоры кишечника у пациентов основной и контрольной группы по результатам микробиологического метода

Представитель микрофлоры кишечника	Момент наблюдения (день)	Средние значения, –Lg КОЕ/г				Значимость различий между группами, p
		Основная группа, n=21,		Контрольная группа, n=20		
		M±s	Me	M±s	Me	
<i>Bifidobacterium</i>	1–й	7,19±1,29	7,00	7,60±0,75	7,50	0,107
	29–й	7,19±2,42	8,00	6,85±1,09	7,00	
<i>Lactobacillus</i>	1–й	6,95±1,56	6,00	7,45±1,15	8,00	0,378
	29–й	6,90±2,23	8,00	6,90±1,17	7,00	
<i>Bacteroides</i>	1–й	6,64±1,30	7,00	6,93±2,00	8,00	0,400
	29–й	6,46±2,33	7,00	6,63±1,02	6,50	
<i>E. coli</i> с нормальной фермент–й активностью	1–й	3,09±3,72	0,00	3,23±3,37	2,50	0,470
	29–й	4,07±3,69	6,40	3,42±3,32	4,50	
<i>E. coli</i> со сниженной фермент–й активностью	1–й	5,70±2,91	7,00	4,57±3,50	6,44	0,201
	29–й	4,53±3,37	6,00	4,28±3,43	6,40	
<i>Enterococcus</i>	1–й	6,12±2,21	7,00	5,68±2,34	6,35	0,120
	29–й	5,52±2,50	6,00	6,21±1,81	6,70	
Грибы рода <i>Candida</i>	1–й	2,22±2,77	0,00	2,10±2,79	0,00	0,261
	29–й	1,85±2,74	0,00	2,09±2,46	0,00	

Динамика значений количественных показателей представителей микрофлоры кишечника у пациентов основной группы представлена на рисунке 13, а у пациентов контрольной группы – на рисунке 14.

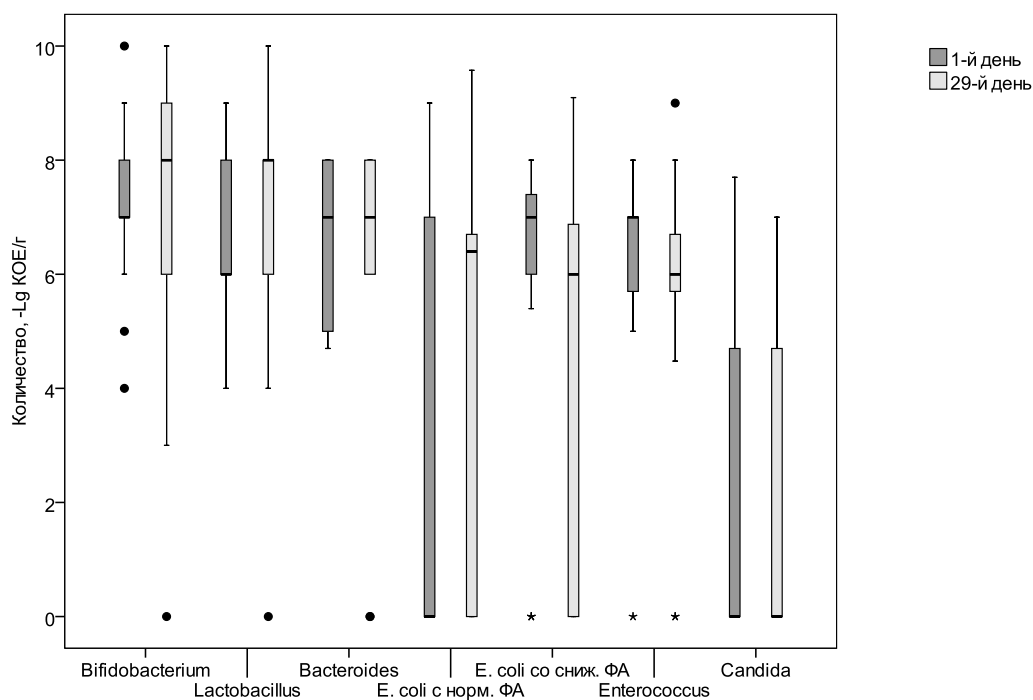


Рисунок 13. Динамика количественных показателей представителей микрофлоры кишечника у пациентов основной группы. По оси абсцисс – название микроорганизма. По оси ординат – количество,  $-\text{Lg}$  КОЕ/г.

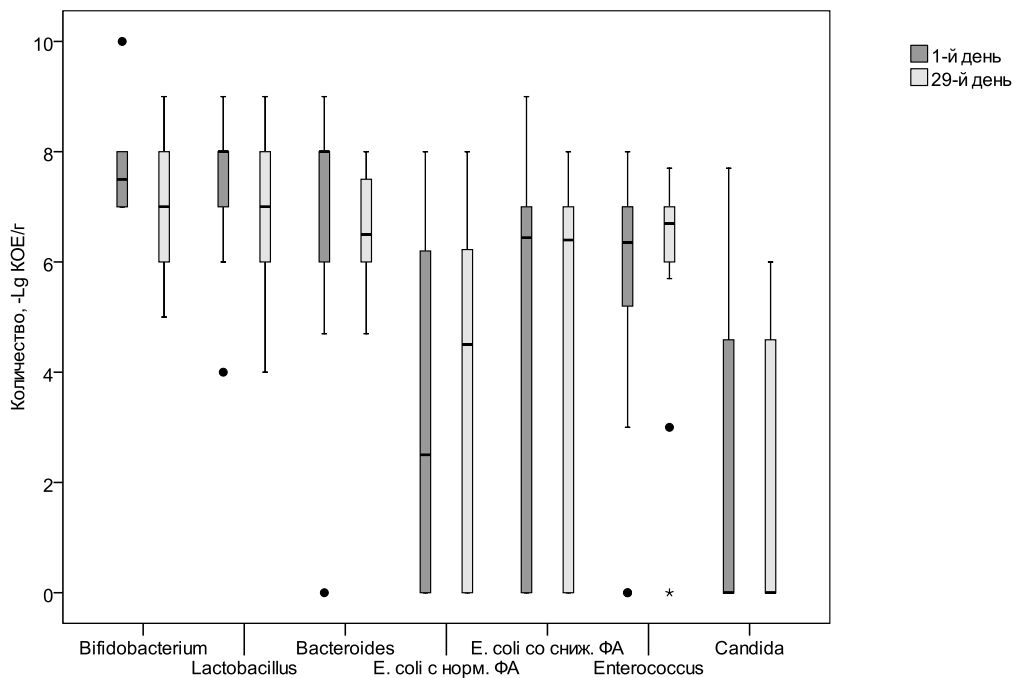


Рисунок 14. Динамика количественных показателей представителей микрофлоры кишечника у пациентов контрольной группы. По оси абсцисс – название микроорганизма. По оси ординат – количество,  $-\text{Lg}$  КОЕ/г.

Как видно из представленных данных, статистически значимых различий между группами пациентов получено не было.

Помимо статистического сравнения групп между собой с использованием критерия Манна-Уитни (сравнение динамики значений в основной группе с динамикой значений в контрольной группе), также было проведено сравнение количественных показателей микрофлоры кишечника на 1-й и 29-й день наблюдения в каждой из групп по-отдельности с использованием парного критерия Вилкоксона.

Результаты парных сравнений количественных значений в обеих группах наблюдения и основные наблюдаемые тенденции динамики количественных показателей представителей микрофлоры кишечника представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Основные тенденции динамики количественных показателей представителей микробиоты кишечника у пациентов основной и контрольной групп

Представитель микрофлоры кишечника	Основная группа, n=21		Контрольная группа, n=20	
	Основная наблюдаемая тенденция	Значимость различий внутри группы, р	Основная наблюдаемая тенденция	Значимость различий внутри группы, р
<i>Bifidobacterium</i>	Без изменений	0,930	Снижение	0,013*
<i>Lactobacillus</i>	Без изменений	0,979	Снижение	0,018*
<i>Bacteroides</i>	Без изменений	0,835	Снижение	0,157
<i>E. coli</i> с нормальной фермент-й активностью	Без изменений	0,609	Без изменений	0,964
<i>E. coli</i> со сниженной фермент-й активностью	Снижение	0,134	Без изменений	0,859
<i>Enterococcus</i>	Без изменений	0,220	Без изменений	0,168
Грибы рода <i>Candida</i>	Без изменений	0,109	Без изменений	0,866

Примечание – \*  $p < 0,05$

Следует отметить, что у пациентов основной группы на фоне метабиотической терапии количество бифидо- и лактобактерий, удерживалось на

неизменном уровне, в то время как у пациентов контрольной группы количество данных представителей микрофлоры кишечника статистически значимо снизилось.

Динамика частоты регистрации измененных и неизмененных показателей кишечной микробиоты у пациентов основной и контрольной группы представлена в таблице 23 и таблице 24 соответственно.

Таблица 23 – Динамика частоты регистрации измененных и неизмененных показателей кишечной микробиоты у пациентов основной группы

Представители микрофлоры кишечника	Частота встречаемости различных значений показателя, n=41, абс. (%)					
	1-й день			29-й день		
	Повыш. кол-во	Норм. кол-во	Сниж. кол-во	Повыш. кол-во	Норм. кол-во	Сниж. кол-во
<i>Bifidobacterium</i>	1 (4,8)	8 (38,1)	12 (57,1)	3 (14,2)	9 (42,9)	9 (42,9)
<i>Lactobacillus</i>	9 (42,9)	10 (47,6)	2 (9,5)	10 (47,6)	9 (42,9)	2 (9,5)
<i>Bacteroides</i>	0 (0)	0 (0)	21 (100)	0 (0)	0 (0)	21 (100)
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	1 (4,8)	5 (23,8)	15 (71,4)	2 (9,5)	3 (14,3)	16 (76,2)
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	17 (81,0)	4 (19,0)	–	14 (66,7)	7 (33,3)	–
<i>Enterococcus</i>	5 (23,8)	10 (47,6)	6 (28,6)	1 (4,8)	14 (66,7)	6 (28,6)
Гемолитические микроорганизмы	3 (14,3)	18 (85,7)	–	2 (9,5)	19 (90,5)	–
<i>S. Aureus</i>	3 (14,3)	18 (85,7)	–	1 (4,8)	20 (95,2)	–
Другие условно-патогенные микроорганизмы	2 (9,5)	19 (90,5)	–	1 (4,8)	20 (95,2)	–
Грибы рода <i>Candida</i>	7 (33,3)	14 (66,7)	–	7 (33,3)	14 (66,7)	–

Таблица 24 – Динамика частоты регистрации измененных и неизмененных показателей кишечной микробиоты у пациентов контрольной группы

Представитель микрофлоры кишечника	Частота встречаемости различных значений показателя, n=20, абс. (%)					
	1-й день			29-й день		
	Повыш. кол-во	Норм. кол-во	Сниж. кол-во	Повыш. кол-во	Норм. кол-во	Сниж. кол-во
<i>Bifidobacterium</i>	1 (5,0)	9 (45,0)	10 (50,0)	1 (5,0)	6 (30,0)	13 (65,0)
<i>Lactobacillus</i>	12 (60,0)	7 (35,0)	1 (5,0)	7 (35,0)	12 (60,0)	1 (5,0)
<i>Bacteroides</i>	0 (0)	0 (0)	20 (100,0)	0 (0)	0 (0)	20 (100)
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	0 (0)	3 (15,0)	17 (85,0)	0 (0)	4 (20,0)	16 (80,0)
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	13 (65,0)	7 (35,0)	–	12 (60,0)	8 (40,0)	–
<i>Enterococcus</i>	3 (15,0)	9 (45,0)	8 (40,0)	4 (20,0)	12 (60,0)	4 (20,0)
Гемолитические микроорганизмы	1 (5,0)	19 (95,0)	–	1 (5,0)	19 (95,0)	–
<i>S. Aureus</i>	1 (5,0)	19 (95,0)	–	0 (0)	20 (100)	–
Другие условно-патогенные микроорганизмы	1 (5,0)	19 (95,0)	–	0 (0)	20 (100)	–
Грибы рода <i>Candida</i>	7 (35,0)	13 (65,0)	–	7 (35,0)	13 (65,0)	–

В начале исследования у пациентов основной группы состав кишечной микробиоты был изменен преимущественно за счет снижения количества облигатной составляющей микробиоценоза кишечника: количество бифидобактерий было снижено у 12 (57,1%) пациентов, у 21 (100%) пациентов было выявлено снижение количества бактероидов. Изменения в качественном составе кишечной палочки имели место преимущественно за счет снижения содержания кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью – у 15 (71,4%) пациентов. Напротив, количество лактобактерий оказалось повышенным у 9 (42,9%) пациентов, а количество кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью было повышено у 17 (81,0%) пациентов. Также у 7 (33,3%) пациентов отмечалось превышение содержания в кале грибов рода *Candida* по сравнению с референтными значениями. На 29-й день исследования у

пациентов, получавших дополнительно к основной терапии метабиотическую поддержку, показатели представителей облигатной микробиоты (лактобактерий и бактероидов) преимущественно оставались на прежнем уровне, но доля пациентов со сниженным количеством бифидобактерий уменьшилась с 57,1% до 42,9%, а доля пациентов с повышенным количеством кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью снизилась с 81,0% до 66,7%.

У пациентов контрольной группы, не получавших пробиотический препарат на фоне иммуносупрессивной терапии, в начале наблюдения также были выявлены изменения кишечного микробиоценоза. Дисбиотические изменения наблюдались за счет снижения количества бифидобактерий у 20 (50,0%) пациентов, бактероидов – у 20 (100%) пациентов, и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью – у 17 (85,0%) пациентов. Количество лактобактерий было повышенным у 12 (60,0%) пациентов, а количество кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью было повышено у 13 (65,0%) пациентов. Также у 7 (35,0%) пациентов отмечалось превышение содержания в кале грибов рода *Candida* по сравнению с референтными значениями. На 29-й день наблюдения, при повторном исследовании фекалий пациентов контрольной группы, было выявлено прогрессирующее снижение количества бифидобактерий – с 50,0% до 65,0%. Доля пациентов со сниженным количеством кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью практически не изменилась, как и доля пациентов с повышенным количеством кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью.

Таким образом, по результатам микробиологического исследования фекалий пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию, следует, что назначение метабиотической терапии дополнительно к цитостатическому лечению онкологических пациентов способствовало гармонизации микрофлоры толстой кишки к 29-му дню от начала приема препарата, за счет поддержания уровня исходного количества облигатных микроорганизмов.

### 4.3.2. Динамика количественного состава кишечной микрофлоры по результатам использования метода масс–спектрометрии микробных маркеров

Уровень метаболитов микроорганизмов был определен у 20 пациентов основной группы и у 9 пациентов контрольной группы на 1-й и 29-й день наблюдения. Полученные данные представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Динамика уровней метаболитов различных представителей микрофлоры кишечника основной и контрольной группы, полученные методом масс-спектрометрии микробных маркеров

Представитель микрофлоры кишечника	Момент наблюдения (день)	Медиана уровня метаболитов, Ме, кл/г×10 <sup>5</sup>		Значимость различий между группами, p
		Основная группа, n=20	Контрольная группа, n=9	
1	2	3	4	5
<i>Eubacterium lentum</i> (группа А)	1–й	159,8	265,0	0,295
	29–й	160,9	186,9	
<i>Lactococcus</i>	1–й	2983,7	342,0	1,000
	29–й	258,1	296,7	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1–й	37,8	54,4	0,295
	29–й	35,1	52,8	
<i>Actinomyces</i>	1–й	11,0	13,7	0,594
	29–й	11,0	10,3	
<i>Pseudonocardia</i>	1–й	1,0	3,6	0,945
	29–й	0,9	1,0	
<i>Streptomyces</i>	1–й	84,5	80,7	0,627
	29–й	72,1	112,1	
<i>Clostridium ramosum</i>	1–й	1998,8	2593,4	0,908
	29–й	1832,4	1745,9	
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	1–й	1,5	2,0	0,660
	29–й	2,5	2,1	
<i>Alcaligenes</i>	1–й	18,6	41,7	0,116
	29–й	20,8	34,9	
<i>Rhodococcus</i>	1–й	62,1	66,0	0,274
	29–й	51,9	47,2	
<i>Staphylococcus intermedius</i>	1–й	400,5	408,0	0,660
	29–й	365,9	366,6	
<i>Corineform CDC–group XX</i>	1–й	121,6	133,9	0,390
	29–й	98,3	116,5	
<i>Lactobacillus</i>	1–й	2727,0	2988,1	0,295
	29–й	2450,5	2463,6	



Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5
<i>Mycobacterium/Candida</i>	1-й	246,5	283,2	0,871
	29-й	162,7	264,8	
<i>Cl.difficile</i>	1-й	159,4	278,1	0,365
	29-й	137,7	218,5	
<i>Prevotella</i>	1-й	26,5	43,6	0,627
	29-й	28,1	37,0	
<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	1-й	3630,0	7464,0	0,472
	29-й	3645,7	4832,0	
<i>Staphylococcus</i>	1-й	59,6	133,0	0,234
	29-й	53,8	98,3	
<i>Bifidobacterium</i>	1-й	1843,7	3414,3	0,234
	29-й	1967,5	3252,6	
<i>Helicobacter pylori, h18</i>	1-й	7,9	14,3	0,501
	29-й	8,0	12,7	
<i>Clostridium perfringens</i>	1-й	23,4	23,7	0,167
	29-й	19,5	26,9	
<i>Enterococcus</i>	1-й	20,0	13,0	0,199
	29-й	48,9	40,5	
<i>Eubacterium</i>	1-й	19,7	196,1	0,694
	29-й	33,6	58,2	
<i>Propionibacterium spp. (P. freudenreichii)</i>	1-й	949,5	1506,9	0,501
	29-й	1008,0	1536,3	
<i>Streptococcus mutans (анаэробные)</i>	1-й	213,0	403,4	0,034*
	29-й	211,9	254,3	
<i>Herpes</i>	1-й	35,8	127,8	1,000
	29-й	11,1	99,0	
Микр. грибы, кампестерол	1-й	75,4	293,8	0,729
	29-й	52,5	267,3	
<i>Nocardia asteroides</i>	1-й	306,7	407,3	0,340
	29-й	309,8	422,4	
Цитомегаловирус	1-й	102,5	152,0	0,340
	29-й	68,2	233,1	
Микр. грибы, ситостерол	1-й	83,1	481,4	1,000
	29-й	64,9	386,7	
<i>Streptococcus/Ruminococ cus</i>	1-й	504,5	694,1	0,908
	29-й	585,8	813,0	
<i>Clostridium coccoides</i>	1-й	59,4	252,0	0,729
	29-й	36,2	123,4	
<i>Butyrivibrio/Cl. fimetarum</i>	1-й	26,0	60,7	0,095
	29-й	14,7	16,6	
<i>Actinomyces viscosus</i>	1-й	316,5	599,2	0,729
	29-й	302,1	612,3	

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5
<i>Propionibacterium jensenii</i>	1-й	47,4	41,0	0,799
	29-й	21,9	5,9	
Общая микробная нагрузка	1-й	15381,8	26493,1	0,183
	29-й	15831,0	21387,4	
Плазмалоген (по 16а), мкг/мл	1-й	23,0	29,9	0,501
	29-й	24,9	29,0	
Эндотоксин (ЛПС), нмоль/мл	1-й	0,4	0,6	0,274
	29-й	0,44	0,5	

Примечание – \*  $p < 0,05$

При сравнении групп не было обнаружено статистически значимых различий в динамике количества метаболитов основных микроорганизмов, за исключением *Streptococcus mutans*.

Следует отметить, что у пациентов основной группы после курса метабиотической терапии уровень метаболитов бифидобактерий увеличился у 13 (65,0%) пациентов, в то время как в контрольной группе он увеличился только у 3 (33,3%) пациентов, а у 6 (66,7%) пациентов контрольной группы уровень метаболитов бифидобактерий снизился. У пациентов основной группы уровень метаболитов лактобактерий увеличился у 9 (45,0%) пациентов, а в контрольной группе он увеличился у 2 (22,2%) пациентов, а у 7 (77,8%) пациентов контрольной группы он продолжал снижаться.

Динамика уровней метаболитов бифидобактерий, лактобактерий и общей микробной нагрузки у пациентов основной и контрольной группы представлена на Рисунке 15 и Рисунке 16 соответственно.

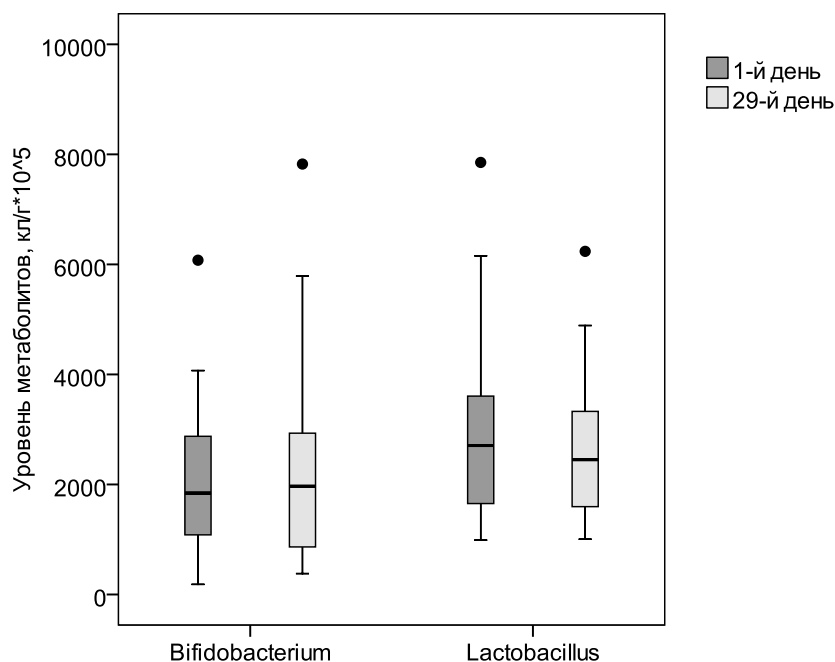


Рисунок 15. Динамика количественных показателей представителей микрофлоры кишечника у пациентов основной группы. По оси абсцисс – название микроорганизма. По оси ординат – уровень метаболитов,  $\text{кл}/\text{г} \times 10^5$ .

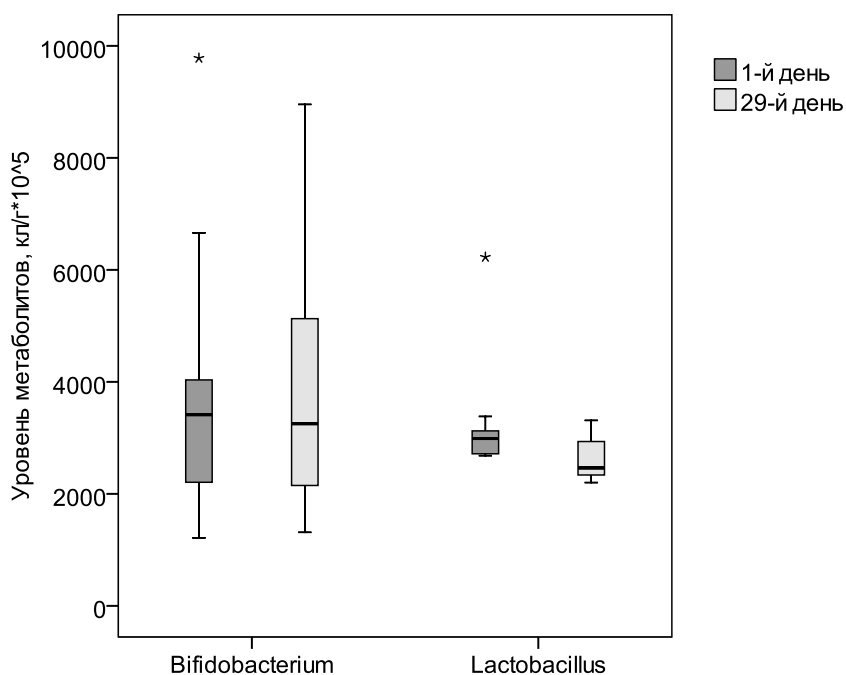


Рисунок 16. Динамика количественных показателей представителей микрофлоры кишечника у пациентов контрольной группы. По оси абсцисс – название микроорганизма. По оси ординат – уровень метаболитов,  $\text{кл}/\text{г} \times 10^5$ .

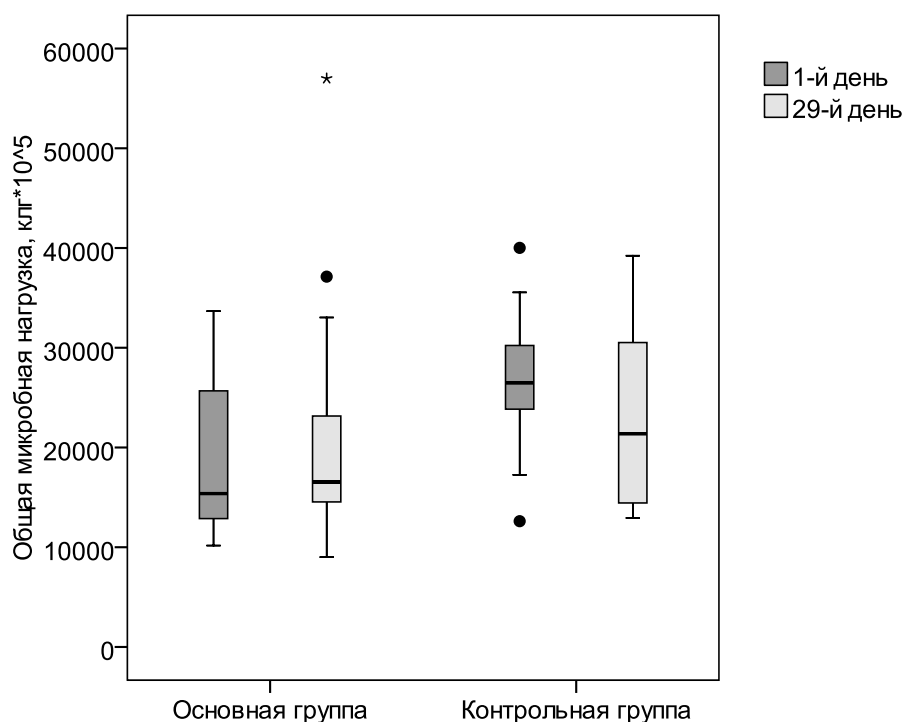


Рисунок 17. Динамика общей микробной нагрузки у пациентов основной и контрольной группы. По оси абсцисс – наименование группы. По оси ординат – уровень общей микробной нагрузки, кл/г×10<sup>5</sup>.

Отмечено, что у пациентов как основной, так и контрольной группы уровень метаболитов бифидобактерий практически не изменился, в то время как в группе контроля наблюдалась тенденция к снижению уровня метаболитов лактобактерий.

При парном сравнении значений на 1-й и на 29-й день наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение количества энтерококков у пациентов основной группы ( $z=-3,211$ ,  $p=0,001$ ), в то время как в контрольной группе статистически значимого увеличения количества энтерококков не наблюдалось.

По результатам определения уровней микробных метаболитов выявлена тенденция к снижению общей микробной нагрузки в контрольной группе, в то время как в основной группе она имела тенденцию к повышению (рисунок 17). Данный факт подтверждает обеднение представительства микрофлоры кишечника, которое развивается на фоне иммуносупрессивной терапии у пациентов с раком легкого, а назначенный метабиотический препарат, возможно, позволил

предотвратить дальнейшее уменьшение количества представителей микробиоты ЖКТ.

#### 4.4. Оценка влияния метабиотической терапии на качество жизни и психологические показатели пациентов, получающих химиотерапию

Оценка качества жизни в динамике на 1-й и 29-й день наблюдения была проведена у 21 пациента основной группы и у 20 пациентов контрольной группы.

Результаты оценки качества жизни пациентов основной и контрольной группы представлены в таблице 26.

Таблица 26 – динамика показателей качества жизни у пациентов основной и контрольной группы

Шкала	Момент наблюдения (день)	Средние значения, баллы				Значимость различий между группами, p
		Основная группа, n=21,		Контрольная группа, n=20		
		M±s	Me	M±s	Me	
Общее состояние здоровья (GH)	1-й	50,2±17,6	50,0	48,4±13,6	46,0	0,527
	29-й	47,2±17,3	45,0	51,5±13,8	55,0	
Физическое функционирование (PF)	1-й	55,5±22,1	60,0	70,5±16,6	75,0	0,341
	29-й	58,5±24,6	60,0	66,7±21,6	75,0	
Ролевое физическое функционирование (RP)	1-й	12,6±27,8	1,0	39,5±29,1	47,5	0,157
	29-й	17,4±22,5	10,0	39,2±33,8	45,0	
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	1-й	29,2±39,5	1,0	57,9±39,1	67,0	0,368
	29-й	23,7±30,2	10,0	48,5±38,5	53,5	
Социальное функционирование (SF)	1-й	54,5±16,8	50,0	53,7±16,4	50,0	0,681
	29-й	50,2±14,0	50,0	49,4±12,8	49,0	
Интенсивность боли (BP)	1-й	62,1±28,8	52,0	60,5±22,6	64,0	0,330
	29-й	61,2±24,0	60,0	65,7±24,5	64,0	
Жизненная активность (VT)	1-й	40,7±21,2	40,0	57,3±15,0	55,0	0,862
	29-й	42,9±19,8	45,0	60,0±11,6	57,5	
Психологическое здоровье (MH)	1-й	54,3±18,4	56,0	57,0±13,4	60,0	0,884
	29-й	57,8±14,2	56,0	60,1±12,3	60,0	

По результатам статистического анализа не было найдено различий между группами в отношении динамики количества баллов по шкалам опросника SF-36 и не было найдено различий при парном сравнении значений внутри каждой группы по-отдельности. Наблюдались лишь незначительные изменения значений, характеризующиеся как тенденция к улучшению показателей качества жизни пациентов основной группы. Результаты оценки психологического статуса пациентов основной и контрольной группы представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Динамика показателей психологического состояния у пациентов основной и контрольной группы

Шкала	Момент наблюдения (день)	Средние значения, баллы				Значимость различий между группами, p
		Основная группа, n=21,		Контрольная группа, n=20		
		M±s	Me	M±s	Me	
<b>Шкала самооценки Спилбергера–Ханина</b>						
Реактивная тревожность	1-й	38,6±10,0	39,0	36,3±12,2	33,5	0,261
	29-й	36,6±11,0	37,0	36,1±9,9	36,0	
Личностная тревожность	1-й	50,6±10,2	49,0	46,0±9,3	45,0	0,376
	29-й	49,2±9,2	48,0	46,4±9,3	44,5	
<b>Шкала Цунга</b>						
Депрессия	1-й	40,5±8,7	42,0	41,0±8,3	42,5	0,212
	29-й	39,7±7,6	41,0	42,1±5,9	42,5	
<b>Шкала астенического состояния</b>						
Астения	1-й	53,1±14,8	50,0	52,5±12,5	48,0	0,979
	29-й	51,6±14,7	48,0	50,6±10,6	47,0	

По результатам статистического анализа не было найдено различий между группами в отношении динамики количества баллов по шкалам реактивной тревожности, личностной тревожности, депрессии и астении, и не было найдено различий при парном сравнении значений внутри каждой группы по-отдельности (наблюдались лишь незначительные изменения значений показателей).

#### 4.5. Оценка переносимости и безопасности метабиотической терапии у пациентов, получающих химиотерапию

При оценке безопасности метабиотической терапии не отмечено изменений клинических и биохимических показателей крови и общего анализа мочи, которые могли бы указывать на негативное влияние исследуемого препарата на функцию соответствующих органов и систем. Динамика основных лабораторных показателей у пациентов основной и контрольной группы представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Динамика показателей качества жизни у пациентов основной и контрольной группы

Шкала	Момент наблюдения (день)	Средние значения				Значимость различий между группами, p
		Основная группа, n=21,		Контрольная группа, n=20		
		M±s	Me	M±s	Me	
Клинический анализ крови						
Гемоглобин, г/л	1-й	134,5±17,8	135,0	128,8±16,1	125,5	0,192
	29-й	129,6±13,8	129,0	127,0±14,9	127,0	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	1-й	4,5±0,7	4,7	4,2±0,7	4,1	0,479
	29-й	4,3±0,5	4,2	4,0±0,6	3,9	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1-й	7,6±4,2	5,8	8,4±2,5	8,6	0,465
	29-й	7,4±3,5	7,2	8,1±1,8	7,6	
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1-й	318,9±108,8	299,0	344,2±97,4	365,5	0,948
	29-й	306,1±118,9	273,0	315,1±105,7	306,0	
СОЭ, мм/ч	1-й	21,5±18,5	15,0	32,7±18,7	29,0	0,102
	29-й	18,6±9,6	17,0	25,5±14,9	22,5	
Биохимический анализ крови						
Билирубин общий, мкмоль/л	1-й	10,5±8,3	9,0	10,6±4,9	10,9	0,744
	29-й	9,1±6,0	7,3	9,4±3,5	9,5	
Общий белок, г/л	1-й	65,2±9,6	68,0	68,4±4,8	69,0	0,015*
	29-й	67,2±11,5	70,5	65,3±6,3	65,0	
АлАТ, Ед/л	1-й	19,4±13,5	15,0	28,1±12,6	27,0	0,657
	29-й	30,2±42,4	19,0	31,1±13,0	30,0	
АсАТ, Ед/л	1-й	24,3±9,9	20,0	37,3±23,6	30,5	0,794
	29-й	24,8±9,5	24,0	36,6±18,8	31,0	

Примечание – \* p < 0,05

Основные показатели общего анализа мочи оставались в пределах референтных значений у пациентов обеих групп.

При анализе основных лабораторных показателей крови были выявлены статистически значимые различия между группами в отношении динамики уровня общего белка крови – в основной группе уровень белка крови увеличился, в то время как в контрольной группе он снизился ( $p=0,015$ ).



## Глава 5

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования последних лет показали, что первичные микрoэкологические нарушения в значительной степени усложняются медикаментозной терапией. Несмотря на столетнюю историю развития методов микробиологической терапии, нацеленных на поддержание и восстановление микробной экологической системы, вопрос нозологии микрoэкологических нарушений остается нерешенным. До настоящего времени проблеме нарушения микробиоценоза кишечника у онкологических больных, получающих химиотерапию, а также оценке этих нарушений и разработке методов их коррекции не уделялось достаточное внимание. В научных исследованиях, посвященных изучаемой проблеме токсических поражений пищеварительного тракта, используется, в основном, принцип описания гастроинтестинальных проявлений и не уделяется должного внимания остальным осложнениям, связанным с подавлением колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника, снижением детоксикационной функции кишечной микрофлоры, нарушением иммунного статуса организма, связанных с подавлением нормального микробиоценоза кишечника [20, 46, 54, 89].

В нашем исследовании у онкологических пациентов на примере модели больных раком легкого осуществлена оценка особенностей клинических проявлений сопутствующей гастроинтестинальной патологии, показателей качества жизни, изучена микрофлора кишечника до и после дополнительного лечения метабитическими препаратами на фоне химиотерапии.

В результате исследования обнаружено, что до начала проведения химиотерапии помимо общих жалоб, и жалоб, ассоциированных с раком легкого, пациенты предъявляли жалобы гастроинтестинального характера. В структуре выявленных гастроинтестинальных жалоб преобладали явления кишечной диспепсии. При этом наибольшее значение имело нарушение регулярности акта дефекации, которое выражалось преимущественно склонностью к запорам, причем преобладали варианты 2 и 3 типов по Бристольской шкале форм стула. Среди жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ преобладали тошнота, отрыжка воздухом

и ощущение горечи во рту. Несмотря на высокую частоту выявления, данные жалобы не достигали той выраженности, которая могла бы значительно ухудшить качество жизни пациентов. После курса химиотерапии у пациентов с диагнозом рак легкого наблюдалось увеличение частоты регистрируемых жалоб, связанных с проявлениями гастроинтестинальной токсичности: преимущественно запоров, болей в животе, тошноты. Таким образом, выявленное усугубление явлений кишечной диспепсии после курса химиотерапии подтвердило гастроинтестинальную токсичность цитостатической терапии и ее негативное влияние на функцию ЖКТ у пациентов с диагнозом рак легкого.

При исследовании состояния кишечного микробиоценоза у больных раком легкого был выявлен скудный рост облигатных микроорганизмов в фекалиях и выявлены дисбиотические изменения, что согласуется с литературными данными [38, 53, 54, 146, 151, 152, 156]. На фоне патологического увеличения количества лактобактерий, было выявлено уменьшение количества бифидобактерий, практически полное отсутствие бактериоидов, уменьшение количества энтерококков, уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью и увеличение количества кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью, присутствие условно–патогенных и гемолитических микроорганизмов, увеличение количества грибов рода *Candida*.

Значительное снижение количества облигатных и факультативных представителей микрофлоры кишечника у пациентов, получающих химиотерапию, подтверждается снижением общей микробной нагрузки у 90% включенных в исследование пациентов и общим снижением метаболической активности микроорганизмов. Обнаружено снижение уровня метаболитов *Streptococcus spp.*, *Cl. Hystolyticum*, *Lactococcus*, *Cl. propionicum*, *Actinomyces*, *Pseudonocardia*, *Cl. ramosum*, *Alcaligenes*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus*, *Eubacterium*, *Enterococci*. При этом отмечалось появление в крови метаболитов патогенных микроорганизмов, уровень которых не должен превышать нулевое значение, в том числе *Peptostreptococcus anaerobius*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium* / *Haemophilus*, *Cl. perfringens*, *Moraxella/Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*.

Согласно результатам исследования, у больных раком легкого выявлены низкие показатели качества жизни по всем оцениваемым параметрам. Полученные результаты соответствуют литературным данным [54, 132, 133]. По шкале самооценки тревожности Спилбергера-Ханина у пациентов отмечалась повышенная личностная тревожность и умеренно–выраженная реактивная тревожность. Для больных раком легкого оказалось характерным наличие слабо выраженной астении и отсутствие клинически выраженной депрессии.

Назначение онкологическим пациентам на фоне химиотерапии сорбционно–метабиотического комплекса на основе метаболитов штамма *Bacillus subtilis* в течение 28 дней по 2 капсулы 2 раза в день во время приема пищи, позволило предотвратить дальнейшее уменьшение количества представителей кишечной микробиоты, снизить выраженность основных гастроинтестинальных жалоб – запоров и абдоминальных болей, улучшить качество жизни пациентов, получающих химиотерапию.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с диагнозом рак легкого отмечаются умеренно выраженные симптомы кишечной диспепсии, связанные с нарушениями процесса дефекации, частоты и характера стула. Диспептические проявления и выраженность синдрома обстипации имеют тенденцию к усилению после курса химиотерапии.
2. У пациентов с диагнозом рак легкого выявлено общее снижение метаболической активности микроорганизмов и увеличение роста патогенной микрофлоры кишечника на фоне выраженного снижения облигатных и факультативных представителей кишечной микробиоты.
3. На фоне химиотерапии качественные и количественные изменения интестинального биотопа усугубляются за счет прогрессирующего снижения количества бифидобактерий и бактероидов, и в меньшей степени – лактобактерий.
4. При дополнительном назначении сорбционно–метабиотического комплекса у пациентов снижается частота и выраженность субъективных проявлений запора (чувство неполного опорожнения кишечника, необходимость натуживания при дефекации), увеличивается частота дефекаций.
5. Своевременное назначение сорбционно-метабиотического комплекса предотвращает негативные изменения в микробиоценозе кишечника за счет поддержания исходного количества облигатных микроорганизмов кишечника пациентов, получающих химиотерапию.
6. У пациентов с диагнозом рак легкого отмечены низкие показатели качества жизни. При назначении препарата сорбционно-метабиотического действия дополнительно к схемам лечения основного заболевания отмечается тенденция к улучшению показателей качества жизни пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях оптимизации последующего лечения пациентов, получающих химиотерапию, рекомендуется учитывать наличие сопутствующей гастроинтестинальной патологии и выраженные дисбиотические проявления, имеющие тенденцию к нарастанию по мере воздействия на организм цитостатических препаратов.
2. Пациентам, получающим химиотерапию, следует назначать препараты с метабиотическим действием дополнительно к терапии основного заболевания, независимо от степени выраженности гастроинтестинальных проявлений, учитывая нарастание дисбиотических изменений под действием цитостатических препаратов. Целесообразно назначение сорбционно–метабиотического комплекса на основе штамма *Bacillus subtilis* по 2 капсулы 2 раза в день во время приема пищи в течение не менее 28 дней от начала курса иммуносупрессивной терапии.

## УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

GSRС – Gastrointestinal Symptom Rating Scale

ГХ– газовая хроматография

ГХ–МС – газовая хроматография в сочетании с масс–спектрометрией

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно–кишечный тракт

ЖК – жирные кислоты

КЖ – качество жизни

МРЛ – мелкоклеточный рак легких

НМРЛ – немелкоклеточный рак легких

НЯК – неспецифический язвенный колит

ОКИ – острые кишечные инфекции

ПЦР – полимеразной цепной реакции

РЛ – рак легкого

РНК – рибонуклеиновая кислота

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ШАС – шкала астенического состояния

## Литература

1. Аксель, Е.М. Заболеваемость и смертность от рака легкого в России / Е.М. Аксель // Новое в терапии рака легкого (терапия рака легкого начала XXI века) / под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. – М., 2003. С. 8–15.
2. Ардатская, М.Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2006. №2. С. 4–18.
3. Ардатская, М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // Поликлиника. – 2009. – №2. – С. 38–40.
4. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012. № 2. С. 45–49.
5. Батаршев, А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. – СПб.: Речь, 2005. С. 44–49.
6. Белоусова, Е.А. Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микробиоты / Е.А. Белоусова, Н.В. Никитина, Т.С. Мишуровская и соавт. // Consilium Medicum. 2005. №9. С. 13.
7. Белоусова, Е.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему. // Фарматека. 2009. №2. С. 8–16.
8. Бельмер, С. В. Дисбактериоз кишечника и роль пробиотиков в его коррекции / Бельмер С. В., Малкоч А. В. // Лечащий Врач. 2006. №6. С. 18–23.
9. Богданова, Е.А. Состав пристеночного микробиоценоза при дисбактериозах / Богданова Е.А., Несвижский Ю.В. // Науки о человеке: материалы VIII конгресса молодых ученых и специалистов, Томск, 17 – 18 мая, 2007. С. 172 – 173.
10. Богуш, Т.А. Уменьшение токсичности противоопухолевых препаратов путь к повышению эффективности лечения злокачественных опухолей / Богуш Т.А., Богуш Е.А. // Вопросы онкологии. 1995. Т.41. №2. С. 52–53.

11. Бойцов, А.Г. Дисбактериоз: проблемы и возможные пути решения / Бойцов А.Г., Нилова Л.Ю., Оришак Е.А. // Современные проблемы медицинской микробиологии: материалы Всероссийской научной конференции (XXXX юбилейная конференция «Хлопинские чтения»). – СПб. ГНУ ИОВ РАО, 2007. С. 33–38.
12. Бойцов, А.Г. Дисбиотические нарушения микрофлоры толстого кишечника: проблемы диагностики и коррекции / Бойцов А.Г., Нилова Л.Ю., Оришак Е.А. // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2008. №3. С. 120–123.
13. Бондаренко, В.М. Дисбактериоз кишечника как клиничко–лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич. // М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2007. С. 304.
14. Бондаренко, В.М. Пробиотики и механизмы их лечебного действия / Бондаренко В.М., Чупринина Р.П., Аладышева Ж.И., Мацулевич Т.В. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. №3. С. 83–87.
15. Бычков, М.Б. Мелкоклеточный рак легкого / Бычков М.Б., Э.Н. Дгебуадзе, С.А. Большакова // Практическая онкология. Т.6. № 4. 2005. С. 213–219.
16. Видаль Специалист // Справочник «Онкология». 2006. 480 с.
17. Воробьев, А. А. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно–кишечного тракта у человека в норме и при патологии / Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Липницкий Е. М. и др. // Вестник РАМН. 2004. №2. С. 43–47.
18. Воробьев, А.А. Особенности микробиоценоза пристеночного муцина желудочно–кишечного тракта крыс / Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Корнеев М.Л. // Журнал микробиологии. 2005. №6. С. 3–7.
19. Воробьев, А.А. Микробное сообщество пристеночного муцина различных отделов желудочно–кишечного тракта человека / Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Липницкий Е.М. и др.// Вестник РАМН. 2004. № 4. С. 23–28.
20. Гайдамака, Е.В. Профилактика и лечение интерстициальных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию. Автореферат диссертации на соискание



ученой степени к.м.н.: 14.00.14 / Гайдамака Екатерина Владимировна. – Москва, 2009. 20 с.

21. Гайдеров, А.А. Изучение свойств штаммов *Escherichia Coli* M–17 b *Bacillus subtilis* 1719 на модели экспериментального дисбиоза. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук: 03.00.07 / Гайдеров, Андрей Александрович, – Москва, 2007. 91 с.

22. Гарин, А.М. / Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей // Гарин А.М., Базин И.С. – М. изд. МГУ, 2007. 300 с.

23. Гатауллин, А.Г. Изменение состава пристеночной микрофлоры как показатель эффективности применения лечебных препаратов при экспериментальном дисбиозе / Гатауллин А.Г., Блинкова Л.П., Михайлова Н.А., Елкина С.И., Гайдеров А.А., Калина Н.Г., Горобец О.Б. // *Анали Мечниківського інституту*. Харків. 2004. №6. С. 10–13.

24. Гатауллин, А.Г. Свойства выделенных штаммов *Bacillus subtilis* и их влияние на интестинальную микрофлору экспериментальных животных / Гатауллин А.Г., Михайлова Н.А., Блинкова Л.П., Романенко Э.Е., Елкина С.И., Гайдеров А.А., Калина Н.Г. // *Журнал микробиология*. 2004. №2. С. 91–94.

25. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М. Медицина, 1982. 224 с.

26. Гершанович, М.Л. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей / Гершанович М.Л., Филлов В.А., Акимов М.А., Акимов А.А. // СПб. Сотис, 1999. 143 с.

27. Гинцбург, А.Л. "Quorum sensing" или социальное поведение бактерий / Гинцбург А.Л., Ильина Т.С., Романова Ю.М. // *Журнал микробиология*. 2003. №5. С. 86–93.

28. Глушанова, Н. А. Возможность индивидуализации применения пробиотиков для профилактики и коррекции дисбиозов / Глушанова Н. А., Блинов А. И. // *Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 175–летию со дня рождения С. П. Боткина*. СПб. 2007. С.28–29.

29. Горбунова, В.А. Ингибиторы топоизомеразы 1 в химиотерапии больных с мелкоклеточным раком легкого // Онкология. 2002. №4. С. 285–287.
30. Грачева, Н.М. Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника / Грачева Н.М., Бондаренко В.М. // Инфекц. бол. 2004. № 2. С. 53–58.
31. Гржибовский, А.М. Анализ количественных данных для двух независимых групп / А.М. Гржибовский // Экология человека. 2008. № 2. С. 54–61.
32. Гржибовский, А.М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез / А.М. Гржибовский // Экология человека. 2008. № 11. – С. 48–57.
33. Гржибовский, А.М. Доверительные интервалы для частот и долей / А.М. Гржибовский // Экология человека. 2008. № 5. С. 56–70.
34. Гржибовский, А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика / А.М. Гржибовский // Экология человека. 2008. № 1. С. 52–58.
35. Давыдов, М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями России и стран СНГ в 2006 г. / Давыдов М.И., Аксель, Е.М. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Т. 19. № 2. 2008. С. 52–90.
36. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / Под редакцией проф. Е.И.Ткаченко, проф. А.Н.Суворова. – СПб. СпецЛит, 2007. 238 с.
37. Долль, М. Пробиотики и их значение для организма // Биологическая медицина. 2007. Т. 13. №1. С. 11–15.
38. Ефремова, Н.В. Клиническая и микробиологическая характеристики поражения толстой кишки у больных лимфомами в ранний и отдаленный периоды клиничко–гематологической ремиссии / Ефремова Н.В., Солдатова Г.С., Виноградов С.П., Бурундукова М.В. // Бюллетень СО РАМН. 2011. том 31. № 2. С. 41–47.
39. Зайцева, Е.В. Место коррекции дисбиозов в терапии ряда хронических заболеваний пищеварительного тракта / Зайцева Е.В., Антоненко О.М. // Гастроэнтерология. Приложение Consilium medicum. 2011. №1. С. 60–63.
40. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). – М. ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. 253 с.

41. Ионова, Т.И. Исследование качества жизни у больных лимфомами / Ионова Т.И., Новик А.А. // Вестн. Межнац. центра исследования КЖ. 2006. №7–8. С. 121–137.
42. Ионова, Т.И. Качество жизни онкологических больных / Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. // Вопросы онкологии. 1998. Т. 44, № 6. С. 749 – 752.
43. Казюлин, А.Н. Факторы риска и частота токсического поражения желудочно–кишечного тракта при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы / Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Гайдамака Е.В. // Газета «Новости медицины и фармации». 2007. №226. С. 15–17.
44. Калмыкова, А.И. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков / Калмыкова А.И., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Богатова Н.П. // Новосибирск: Новосибирское книжное из-во, 2007. 280 с.
45. Карелин, А. А. Большая энциклопедия психологических тестов. – М.: Эксмо, 2007. – 416 с. (с. 32–34) Исследование тревожности (Ч.Д.Спилбергер, адаптация Ю.Л.Ханин) / Диагностика эмоционально–нравственного развития. Ред. и сост. Дерманова И.Б. СПб. 2002. С.124–126.
46. Карпинская, Н.П. Колонизационная резистентность слизистой оболочки полости рта у больных раком легкого в условиях противоопухолевой химиотерапии: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.16 / Карпинская Наталья Павлиновна. Томск, 2006. 18 с.
47. Кафарская, Л.И. Терапевтический потенциал пробиотиков: оптимизация иммунного ответа и восстановление экосистемы кишечника / Кафарская Л.И., Инжеваткина С.М., Володин Н.Н., Ефимов Б. // Вопросы детской диетологии. 2005. том 3. №1. С.72–95.
48. Климко, Н.Н. Микозы легких // Пособие для врачей. – М.: Премьер МТ, 2005. 96 с.
49. Кононов, А.В. Возможности гистобактериоскопического и бактериологического методов исследования колонобиоптатов у больных с синдромом раздраженного кишечника / Кононов А.В., Миронова О.Н. // Тезисы 2–

го съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов. М. 1999. С. 199–201.

50. Корниенко, Е.А. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей / Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебряная Н.Б. // Фарматека. 2005. №7. С.68–70.

51. Лабораторные методы диагностики. Актуальные вопросы коррекции микробиоценоза кишечника. Учебно–методическое пособие. – СПб, 2012. 27 с.

52. Лоранская, И.Д. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно–кишечного тракта / Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. // РМЖ. 2011. №14. С.2–5.

53. Максимов, И.К. Изменение микрофлоры кишечника и способы ее коррекции у больных опухолевыми заболеваниями системы крови при проведении полихимиотерапии // автореф. дис. ... канд мед. наук: 14.00.05 / Максимов Илья Константинович. М. 2004. 26 с.

54. Максимов, И.К. Нарушения микробиоценоза на фоне полихимиотерапии у больных опухолевыми заболеваниями системы крови: новые методы диагностики и коррекции / Максимов И.К., Ардатская М.Д. // Фарматека. 2004. № 13. С. 79–84.

55. Малкова, Л.Д. Шкала астенических состояний / Малкова Л.Д., Чертова Т.Г. // Компендиум психодиагностических методик России. URL: <http://www.ht.ru>.

56. Маренич, А.Ф. Таксол в лечении немелкоклеточного рака легкого / Маренич А.Ф., Горбунова В.А., Пчелин Ю.Ю. // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. №23. С. 1531–1537.

57. Мерабишвили, В.М. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) / Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. // Практическая онкология. 2000. №3. С. 3–7.

58. Миллер, С.В. Неoadъювантная химиотерапия таксанами в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого / С.В. Миллер и др. // Российский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 4–8.

59. Михайлова, Н.А. Дисбиоз как интегральный показатель побочного действия препаратов / Михайлова Н.А., Блинкова Л.П., Елкина С.И., Гатауллин А.Г., Горобец О.Б., Гайдеров А.А., Калина Н.Г. // Сообщение 2. Материалы II

Московского Международного Конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития». Москва. 2003. С.162.

60. Михайлова, Н.А. Иммуномодулирующее влияние культуры *B. subtilis*. Сб. материалов Международной конференции. «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Современное состояние и перспективы» / Михайлова Н.А., Годков М.А., Гатауллин А.Г., Зинкин Ю.В., Ветошкин А.И., Харитонов А.В., Гайдеров А.А. // М. 2004. С. 204–205.

61. Моисеенко, В.М. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы / Моисеенко В.М., Семиглазов В.В., Тюлядин С.А. // СПб. Грифон, 1997. 254 с.

62. Моисеенко, Ф.В. Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология. Т. 11. №3 2010. С.151–161.

63. Наследов, А.Д. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных // СПб.: Питер, 2011. 400 с.

64. Нидюлин, В.А., Эрдниева Б.В. Об эпидемиологии рака легких // Медицинский вестник Башкортостана. 2009. Т. 4. № 1. С. 66–71.

65. Николаев, Ю.Н. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма / Николаев Ю.Н., Плакунов В.К. // Микробиология. 2007. № 2. С. 149–163.

66. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Новик А.А., Ионова Т.И. // СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: «ОЛМА–ПРЕСС Звездный мир». 2002. 320с.

67. Орел, Н.Ф. Возможности использования паклитаксела, этопозиды, цисплатина, метотрексата и 5–фторурацила у больных с солидными опухолями // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. №19. С. 1101–1107.

68. Оришак, Е.А. Условно–патогенные микроорганизмы при дисбактериозе кишечника / Оришак Е.А., Нилова Л.Ю., Авалуева Е.Б., Бойцов А.Г. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. 2010. Т. 17 № 2. С. 24–27.

69. Осипов, Г.А. Количественный *in situ* микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой

хроматографии – масс спектрометрии / Осипов Г.А, Федосова Н.Ф., Лядов К.В. // *Здравоохранение и медицинские технологии*. 2007. № 5. С. 20–23.

70. Осипов Г.А. Сравнительное хромато–масс–спектрометрическое исследование состава химических маркеров микроорганизмов в крови и биоптатах слизистой оболочки кишечника / Осипов Г.А., Парфенов А.И., Богомолов П.О. // *Российский гастроэнтерологический журнал*. 2001. №1. С. 54–69.

71. Осипов, Г.А. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально–биохимическим и хромато–масс–спектрометрическим методами / Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В., Ручкина И.Н., Курчавов В.А., Бойко Н.Б., Рогатина Е.Л.// *Эксп. Клин. Гастроэнтерология*. 2003. Т. 4. С. 59–67.

72. Осипов, Г.А. Хромато–масс–спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах // *Химический анализ в медицинской диагностике*. – М.: Наука. 2010. С. 293–368.

73. Островская, М.А. Экспериментальная оценка противоопухолевой активности сочетанного применения нитрозоалкилмочевины и таксанов / Островская М.А. Корман Д.Б., Фомина М.М. // *Российский биотерапевтический журнал*. 2007. №1. С.38.

74. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004–2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». – Приказ Министерства здравоохранения РФ №231 от 09.06.2003.

75. Парфенов, А.И. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии. / А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина, Г.А. Осипов // *Трудный пациент*. 2007. №5. С. 32–34.

76. Парфенов, А.И. Регуляция соотношения между нормальной и патологической микрофлорой кишечника / А.И. Парфенов, В.М. Бондаренко // *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2009. №2. С. 67–70.

77. Переводчикова, Н.И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики // *Современная онкология*. 2001. Т.3. №2. С. 66–69.

78. Переводчикова, Н.И. Обеспечение качества жизни больных в процессе противоопухолевой терапии // Терапевтический архив – 1996. №10. С. 37–41.
79. Переводчикова, Н.И. Современная терапевтическая тактика при мелкоклеточном раке легкого / Переводчикова Н.И., Бычков М.Б. // Новое в терапии рака легкого. М. 2003. С. 54–68.
80. Петров, Л.Н. Бактериальные пробиотики: биотехнология, клиника, алгоритм выбора / Петров Л.Н. с соавт. // СПб: ФГУП Гос. НИИ ОЧБ. 2008. 136 с.
81. Поддубная, И.В. Достижения современной химиотерапии // Современная онкология. 2003. Т.5. №2. С.49–58.
82. Поддубная, И.В. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой терапии и борьба с ними / Поддубная И.В., Орел Н.Ф., Смирнова Н.Б., Егоров Г.Н. // Химиотерапия онкологических заболеваний. М., 2000. С. 336–359.
83. Психофизиология. Словарь / Авт. М.М. Безруких, Д.А. Фарбер // Психологический лексикон. Энциклопедический словарь в шести томах / Ред.–сост. Л.А. Карпенко. Под общ. ред. А.В. Петровского. М.: ПЕР СЭ, 2006. 128 с.
84. Радченко, В.Г. Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени // Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. СПб. 2010; 36 с.
85. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний // Под ред. Н.И. Переводчиковой. 2–е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. 704 с.
86. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний: руководство / Под ред. Н.И. Переводчиковой. 3–е изд., перераб. и доп. – М.: Практическая медицина, 2011. 518 с.
87. Ручкина, И. Н. Иммунологические аспекты применения пробиотиков / Ручкина И. Н., Парфенов А. И., Царегородцева Т. М // Гастроэнтерология Санкт–Петербурга. 2007. №1–2. С. 11–14.
88. Сереброва, С.Ю. Ятрогенный дисбиоз кишечника у гастроэнтерологических больных. РМЖ. 2006. №29. С. 27–31.
89. Солдатова, Г.С. Клинико–функциональные и морфологические изменения гастроинтестинальной системы при гемобластозах в период клинико–

гематологической ремиссии: автореф. дис. ... д-ра наук: 14.00.14 / Г.А. Солдатова. Новосибирск, 2001. 46 с.

90. Телетаева, Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. Т. 8, № 4. 2007. С.211–218

91. Ткаченко, Е.И. Микробиота здорового и больного: причины изменений, пути оптимизации Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. №5. С. 176.

92. Ткаченко, Е.И. Некоторые аспекты микробиоты и «терапевтических инфекций» / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Е.Б. Авалуева // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2011. № 1 (55). С. 11–19.

93. Ткаченко, Е.И. Человек и его симбионтная микрофлора: общебиологические аспекты проблемы / Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Захарченко М.М., Захарченко В.М., Барышникова Н.В., Балукова Е.В., Льявина В.М. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. № 3. С. 38–42.

94. Трахтенберг, А.Х. Клиническая онкопульмонология. / Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. // Москва: ГЭОТАР, Медицина, 2000. 600 с.

95. Трахтенберг, А.Х. // Рак легкого / Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. // Руководство, атлас. Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2009. 656 с.

96. Тюляндин, С.А. Таксаны. Новые цитостатики в терапии злокачественных опухолей / Тюляндин С.А., Стенина М.Б. // Под ред. В. А. Горбуновой. М., 1998. С. 97–118.

97. Унгурияну, Т.Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т.Н. Унгурияну, А.М. Гржибовский // Экология человека. 2011. № 5. С. 55–60

98. Успенский Ю.П. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза пробиотиком на основе природного адсорбента / Успенский Ю.П., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Барышникова Н.В., Льявина В.М., Захарченко М.М., Волков М.Ю. // Методические рекомендации (издание второе, дополненное). СПб. 2006. 16 с.

99. Чернин, В.В. Дисбактериоз мукозной микрофлоры гастродуоденальной зоны при воспалительно-язвенных поражениях, его диагностика и классификация /



В.В.Чернин, В.М.Бондаренко, В.М.Червинец и соавт. //Терапевтический архив. – 2008. №2. С. 21–26.

100. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году / Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. // М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2010. 196 с.

101. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.

102. Шевяков, М.А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы / М.А. Шевяков // Лечащий врач. 2007. №6. С. 10–14.

103. Шендеров, Б.А. Пробиотики, пребиотики и синбиотики. Общие и избранные разделы проблемы // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. 2005. № 2. С. 24

104. Шитов, Л. Н. Влияние цитостатиков на биологические свойства условно-патогенных бактерий микрофлоры кишечника в эксперименте: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.02.03 / Шитов Леонид Николаевич. Москва. 2010. 166 с.

105. Шпарык, Я.В. Таксены: надежда клинической онкологии 90–х годов // Вопросы онкологии. 1995. Т.41. №1. С. 7–10.

106. Щекина, М.И. Роль пробиотиков в коррекции дисбиотических нарушений. // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2009. №2. С. 36–42.

107. Aggarwa S. Biomarkers with Predictive and Prognostic Function in Non–Small Cell Lung Cancer: Ready for Prime Time? / S. Aggarwa [et al.] // J of the National Comprehensive Cancer Network. 2010. Vol. 8, № 7. P. 822–832.

108. Arumugam M. [et al.] / Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. – 2011 May. Vol. 473, N 7346. P. 174–180.

109. Amiri–Kordestani L. Targeting MDR in breast and lung cancer: discriminating its potential importance from the failure of drug resistance reversal studies / L. Amiri–Kordestani [et al.] // Drug Resist Update. 2012. Vol. 15. P. 50–61.

110. Brownson D. Flavonoid effects relevant to cancer / Brownson D., Azios N., Fuqua B. et al. // The Journal of Nutrition. 2002. Vol.132. P.3482S–3489S.

111. Cancer Statistics, 2009 / A. Jemal, R. Siegal, E. Ward, Y. Hao, J. Xu, M. Thun // CA Cancer J. clin. 2009. № 59. P. 275–249.
112. Chang A. Chemotherapy, chemoresistance and the changing treatment landscape for NSCLC / A. Chang // Lung Cancer. 2011. Vol. 71. P. 3–10.
113. Chen Z.J. Lung resistance protein and multidrug resistance protein in nonsmall cell lung cancer and their clinical significance / Z.J. Chen [et al.] // J Int Med Res. 2011. Vol. 39. P. 1693–1700.
114. D. Bosscher Microbiota and colonic cancer effects / D. Bosscher et al. // J. of Physiology and Pharmacology. 2009. Vol. 60, Suppl. 6. P. 9–13.
115. Davey M.E. Microbial Biofilms: from Ecology to Molecular Genetics / Davey M.E. and O'Tool G.A. // Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2000. № 64(4). P. 847–867.
116. De Champs C. Persistence of colonization of intestinal mucosa by a probiotic strain after oral consumption / De Champs C. et al. // J. Clin. Microbiol. 2003. № 41. P. 1270–1273.
117. Di Giacinto C. Probiotics ameliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF-beta-bearing regulatory cells / Di Giacinto C, Marinaro M, Sanchez M, Strober W, Boirivant M. // J Immunol. 2005. №174. P. 3237–3246.
118. Donlan R.M. Costerton. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms / Donlan R.M. and J. William // Clinical Microbiology Reviews. 2002. №15 (2). P. 167–193.
119. Doyle SL, O'Neill LA Toll-like receptors: from the discovery of NFkappaB to new insights into transcriptional regulations in innate immunity / Doyle SL, O'Neill // Biochem Pharmacol. 2006. № 72. P. 1102–1113.
120. Eric Chun Yong Chan Metabolic Profiling of Human Colorectal Cancer Using High-Resolution Magic Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance (HR-MAS NMR) Spectroscopy and Gas Chromatography Mass Spectrometry (GC/MS) / Eric Chun Yong Chan, Poh Koon Koh, Mainak Mal, Peh Yean Cheah, Kong Weng Eu, Alexandra

Backshall, Rachel Cavill, Jeremy K. Nicholson, and Hector C. Keun // *Journal of Proteome Research*. 2009. №8. P 352–361.

121. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, Diederichs B, Dmytrash A, et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function / Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, Diederichs B, Dmytrash A, et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008. № 295. P. G1025–G1034.

122. Fang H. Modulation of humoral immune response through probiotic intake / Fang H., Elina T., et al. // *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000. № 29. P. 47–52.

123. Garside P. The anatomy of mucosal immune responses / Garside P, Millington O, Smith KM. // *Ann N Y Acad Sci*. 2004. № 1029. P. 9–15.

124. Gasbarrini A. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment / Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M. et al. // *Dig Dis*. 2007. Vol. 25 (3). P. 237–240.

125. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options: probiotics, prebiotics and synbiotics / Geier MS, Butler RN, Howarth GS. // *Int J Food Microbiol*. 2007. №115. P. 1–11.

126. Gillet J.P. Mechanisms of multidrug resistance in cancer / J.P. Gillet, M.M. Gottesman // *Methods Mol Biol*. 2010. Vol. 596. P. 47–76.

127. Goodacre R. Metabolomics of a Superorganism. The Journal of Nutrition. International Research Conference on Food, Nutrition, and Cancer held in Washington, DC, July. № 13–14. 2006. 259S–266S.

128. Grossi F. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach / Grossi F., Aita M., Defferrari C. et al. // *Oncologist*. 2009. Vol.14. P. 497–510.

129. Hamer H.M. Review article: the role of butyrate on colonic function / Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2008. № 27. P. 104–119.

130. Hattori M., Taylor T. D. The Human Intestinal Microbiome: A New Frontier of Human Biology / Hattori M., Taylor T. D. // *DNA Research*. 2009. №16. P. 1–12.

131. Hoffman AJ. Relationships among pain, fatigue, insomnia, and gender in persons with lung cancer / Hoffman AJ, Given BA, von Eye A, Gift AG, Given CW. // *Oncol Nurs Forum*. 2007 Jul. №34 (4). P. 785–92.
132. Hooper LV. Commensal host–bacterial relationships in the gut / Hooper LV, Gordon JI. // *Science*. 2001. № 292. P. 1115–1118.
133. Husebye E. The Pathogenesis of Gastrointestinal Bacterial Overgrowth.// *Chemotherapy*. 2005. Vol.51. P. 1–22.
134. Ibrahim N.K. Colitis associated with docetaxel–based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer / Ibrahim N.K., Sahin A.A., Dubrow R.A. et al. // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 281–283.
135. Kelly D. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear–cytoplasmic shuttling of PPAR–gamma and RelA Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, et al. // *Nat Immunol*. 2004. №5. P. 104–112.
136. Kerckhoffs AP. Critical evaluation of diagnosing bacterial overgrowth in the proximal small intestine / Kerckhoffs AP, Visser MR, Samsom M. et al. // *J Clin Gastroenterol*. 2008. Nov–Dec. №42 (10). P. 1095–1102.
137. Khoshini R. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth / Khoshini R, Dai SC, Lezcano S. et al. // *Dig Dis Sci*. 2008. Jun. №53 (6). P. 1443–1454.
138. Kinross J. The gut microbiota as a target for improved surgical outcome and improved patient care / Kinross J., von Roon A.C., Penney N., Holmes E., Silk D., Nicholson J.K., and Darzi A. // *Curr Pharm Des*. 2009. №15 (13). P. 1537–1545.
139. Kobayashi KS. Nod2–dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract / Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, et al. // *Science*. 2005. Vol. 307. P. 731–734.
140. Koning CJ. The effect of a multispecies probiotic on the composition of the faecal microbiota and bowel habits in chronic obstructive pulmonary disease patients treated with antibiotics / Koning CJ, Jonkers D, Smidt H, Rombouts F, Pennings HJ, Wouters E, Stobberingh E, Stockbrügger R. // 2010 May. №103 (10). P. 1452–1460.

141. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non–small cell lung cancer: where is it going? / T. Le Chevalier // *Ann Oncol.* 2010. Vol. 21, Suppl. 7. P. vii196–vii198.
142. Lewis SJ. «Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time» / Lewis SJ, Heaton KW. // *Scand. J. Gastroenterol.* 1997. 32 (9). P. 920–924.
143. Liong MT. Safety of probiotics: translocation and infection // *Nutr Rev.* 2008. Vol. 66. P. 192–202.
144. Litviakov N.V. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response / N.V. Litviakov [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2013. Vol. 71. P. 153–163.
145. Lutgens LC. Lactobacillus acidophilus bacteraemia after use of a probiotic in a patient with AIDS and Hodgkin's disease / Lutgens LC, Blijlevens NM, Deutz NE, Donnelly JP, Lambin P, et al. Ledoux D, Labombardi VJ, Karter D // *Int J STD AIDS.* – 2005. №17. P. 280–282.
146. Macfarlane, S. Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis / Macfarlane S, Furrie E, Cummings JH, Macfarlane GT. // *Clin Infect Dis.* 2004. Vol. 38. P. 1690–1699.
147. Macfarlane, S. Composition and Metabolic Activities of Bacterial Biofilms Colonizing Food Residues in the Human Gut / Macfarlane, S., and Macfarlane, G.T. // *Appl. Environ. Microbiol.* 2006. Vol.72. P. 6204–6211.
148. Macfarlane, S. Bacterial growth and metabolism on surfaces in the large intestine / Macfarlane, S., Hopkins M.J., and Macfarlane G.T. // *Microbial Ecology in Health and Disease.* 2006. S2. P. 64–72.
149. Mack DR. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro / Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. // *Gut.* 2003. Vol. 52. P. 827–833.
150. Man AL. Macrophage migration inhibitory factor plays a role in the regulation of microfold (M) cell–mediated transport in the gut / Man AL, Lodi F, Bertelli E, et al. // *J Immunol.* 2008. Vol. 181. P. 5673–5680.

151. Manichanh C. The gut microbiota predispose to the pathophysiology of acute postradiotherapy diarrhea / Manichanh C, Varela E, Martinez C, Antolin M, Llopis M, et al. // *Am J Gastroenterol*. 2008. Vol. 103. P. 1754–1761.
152. Matsumoto M, Benno Y. The relationship between microbiota and polyamine concentration in the human intestine: a pilot study / Matsumoto M, Benno Y. // *Microbiol Immunol*. 2007. Vol. 51. P. 25–35.
153. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // *Nature*. 2007. Vol. 449. P. 819–826.
154. Michel J. van Vliet The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy–Induced Mucositis / Michel J. van Vliet, Hermie J.M. Harmsen // *Journal PLoS Pathog*. 2010. Vol. 6. P. 1045–1060.
155. Muller CA. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier / Muller CA., Autenrieth IB., Peschel A. // *Cell Mol Life Sci*. 2005. Vol. 62. P. 1297–1307.
156. O’Hara AM. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius* / O’Hara AM., O’Regan P., Fanning A., O’Mahony C., Macsharry J., et al. // *Immunology*. 2006. Vol. 118. P. 202–215.
157. Ong Z.Y. Pro–inflammatory cytokines play a key role in the development of radiotherapy–induced gastrointestinal mucositis / O’Hara AM., O’Regan P., Fanning A., O’Mahony C., Macsharry J., et al. // *Radiat Oncol*. 2010 Mar 16. №5. P. 22.
158. Pergam M. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer / Pergam M.D., Konecny G.E., O’Callaghan C. // *J. Natl Cancer Inst*. 2004. Vol. 96. №10. P. 739–749.
159. Qin H.L. Effect of lactobacillus on the gut microflora and barrier function of the rats with abdominal infection / Qin H.L., Shen T.Y., Gao Z.G., Fan X.B., Hang X.M., et al. // *World J Gastroenterol*. 2005. Vol. 11. P. 2591–2596.
160. Quigley, E.M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: What It Is and What It Is Not / E. M. Quigley // *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014 Mar. Vol. 30, N 2. P. 141–146.

161. Rakoff–Nahoum S. Recognition of commensal microflora by toll–like receptors is required for intestinal homeostasis / Rakoff–Nahoum S., Paglino J., Eslami–Varzaneh F., Edberg S., Medzhitov R. // *Cell*. 2004. Vol. 118. P. 229–241.
162. Rangwala F. Gastrointestinal symptoms in cancer patients with advanced disease: new methodologies, insights, and a proposed approach / Rangwala F., Zafar S.Y., Abernethy A.P. // *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012, Mar. 6 (1). P. 69–76.
163. Rath C.M. Molecular analysis of model gut microbiotas by imaging mass spectrometry and nanodesorption electrospray ionization reveals dietary metabolite transformations / Rath C.M., Alexandrov T., Higginbottom S.K., Song J., Milla M.E., Fischbach M.A., Sonnenburg J.L., Dorrestein P.C. // *Anal Chem*. 2012, Nov 6. Vol. 84 (21). P. 9259–9267.
164. Reid G. Potential uses of probiotics in clinical practice / Reid G., Jass J., Sebulsky M.T., McCormick J.K. // *Clin. Microbiol. Rev*. 2003. Vol. 16. P. 658–672.
165. Sachdev A.H. / Gastrointestinal Bacterial Overgrowth Pathogenesis and Clinical Significance / A. H. Sachdev, M. Pimentel // *Ther. Adv. Chronic Dis*. 2013 Sep. Vol. 4, N 5. P. 223–231.
166. Sánchez–Lara K. Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy / Sánchez–Lara K, Ugalde–Morales E, Motola–Kuba D, Green D. // *Br J Nutr*. 2012, Jun. 1. Vol. 2. P. 1–4.
167. Sculier J.P. Third\_generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non–small cell lung cancer: a meta–analysis / Sculier J.P., Meert A.P. // *J. Thorac. Oncol*. 2008. Vol.3. P. 320–322.
168. Senok A.C. Probiotics: facts and myths / Senok A.C. et al. // *Clin. Micr. And Inf*. 2005. № 11, 12. P. 958–966.
169. Siegel R. Cancer Statistics, 2012 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // *CA Cancer J Clin*. 2013. Vol. 63. P. 11–30.
170. Sonis ST. The pathobiology of mucositis // *Nat Rev Cancer*. 2004. № 4. P. 277–284.

171. Sonis ST. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem–cell transplantation / Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, et al. // *J Clin Oncol*. 2001. № 19. P. 2201–2205.
172. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. / Ахим Бююль, Петер Цёфель – СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2005. 608 с.
173. Stemmler H.J. Gastrointestinal toxicity associated with weekly docetaxel treatment / Stemmler H.J., Kenngotte S., Diepolder H., Heinemann V. // *Ann. Oncol*. 2002. Vol. 13. P. 978–981.
174. Stringer A.M. Irinotecan–induced mucositis manifesting as diarrhoea corresponds with an amended intestinal flora and mucin profile / Stringer A.M., Gibson R.J., Bowen J.M., Logan R.M., Ashton K., et al. // *Int J Exp Pathol*. 2009. Vol. 90. P. 489–499.
175. Stringer A.M. Gastrointestinal microflora and mucins may play a critical role in the development of 5–Fluorouracil–induced gastrointestinal mucositis / Stringer A.M., Gibson R.J., Logan R.M., Bowen J.M., Yeoh A.S., et al. // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2009. Vol. 234. P. 430–441.
176. Svedlund J. GSRS—a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease / Svedlund J., Sjodin I., Dotevall G. // *Dig Dis Sci*. 1988. №33. P. 129–134.
177. Swidsinski A. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease / Swidsinski A., Weber J., Loening–Baucke V., Hale L.P., Lochs H. // *J. Clin. Microbiol*. 2005. № 43. P. 3380–3389.
178. Timothy F., Peiwen F., Kimberly A. Silencing of the Novel p53 Target Gene Snk/Plk2 Leads to Mitotic Catastrophe in Paclitaxel (Taxol)–Exposed cells / Timothy F., Peiwen F., Kimberly A. // *Mol. Cell. Biol*. 2003. №16. P. 5556–5571.
179. van Vliet M.J. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut / van Vliet M.J., Tissing W.J., Dun C.A., Meessen N.E., Kamps W.A., de Bont E.S., Harmsen H.J. // *Clin. Infect. Dis*. 2009. Vol. 49 (2). P. 262–270.



180. Wada M. Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies / Wada M., Nagata S., Saito M., Shimizu T., Yamashiro Y., Matsuki T., Asahara T., Nomoto K. // *Support Care Cancer*. 2010, Sep. Vol. 18 (9). P. 1235–1236.
181. Wang Z. The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats / Wang Z., Xiao G., Yao Y., Guo S., Lu K., et al. // *J. Trauma*. 2006. Vol. 61. P. 650–657.
182. Weiyi Gong. RRM1 expression and clinical outcome of gemcitabine-containing chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis / Weiyi Gong [et al.] // *Lung Cancer*. 2012. Vol. 75. P. 374–380.
183. Wiklund GSRS—a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease / Wiklund, 1998 г. Svedlund J., Sjodin I., Dotevall G. // *Dig Dis Sci*. 1988. № 33. P. 129–134.
184. Wilson M. / *Bacteriology of humans*. 2008 by Blackwell Publishing Ltd, 331 p.
185. *World cancer report 2008* / Ed. by P. Boyle, B. Levin –WHO, Lyon, IARC: 2008. 511 p.
186. Yan F. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth / Yan F., Cao H., Cover T.L., Whitehead R., Washington M.K., et al. // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. P. 562–575.
187. Yan F. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells / Yan F., Polk D.B. // *J. Biol. Chem*. 2002. 277 (52):50959–65.
188. Zaidel O. The Impact of Small Intestinal Bacterial Overgrowth on Nutritional Status / Zaidel O., Lin H.C. // *Practical Gastroenterology*. 2003. Vol. 27. P. 27–34.
189. Zung W.W.K. A self-rating depression scale / Zung W.W.K., Durham N.C. // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1965. №12. P. 63–70.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

#### Опросник клинического состояния

Симптомы	Да, 1 балл	Нет, 0–баллов
слабость		
недомогание		
кашель		
кровь в мокроте		
затрудненное дыхание		
сонливость		
трудности при засыпании		
раннее пробуждение		
раздражительность		
изменение настроения		
головокружение		
снижение аппетита		
повышение аппетита		
тошнота		
отрыжка воздухом		
отрыжка кислым		
горечь во рту		
сухость кожи, ломкость волос		
заеды		
тяжесть в эпигастрии		
газы		
вздутие живота		
урчание в животе		
периодические диффузные схваткообразные боли в животе		
проходят после стула		
боли по ходу толстой кишки		
проходят после стула		
ложные позывы на дефекацию		
патологические примеси в кале		
неполное опорожнение кишечника		
склонность к послаблениям		
склонность к запорам		
частота стула раз/день мин		
частота стула раз/день макс		
снижение работоспособности		
головная боль		
нарушение сна		
натуживание при дефекации		

## Опросник клинического состояния (продолжение)

высыпания на теле		
кратность питания (раз в день)		
курение		
употребление алкоголя		
аллергия		
сопутствующие заболевания ЖКТ		
потеря веса		



5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
а. Пришлось сократить <u>количество времени</u> , затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. <u>Выполнили меньше</u> , чем хотели	1	2
в. Выполняли свою работу или другие дела не так <u>аккуратно</u> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности (обведите одну цифру)  
Совсем не мешало –1; Немного –2; Умеренно –3; Сильно –4; Очень сильно –5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а).....1	Умеренную.....4
Очень слабую.....2	Сильную.....5
Слабую.....3	Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей работой (включая работу вне дома и по дому)? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала.....1	Сильно.....4
Немного.....2	Очень сильно.....5
Умеренно.....3	

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

Как часто в течение последних 4 недель... (обведите одну цифру в каждой строке)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
а. Вы чувствовали себя бодрым	1	2	3	4	5	6
б. Вы сильно нервничали	1	2	3	4	5	6
в. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить	1	2	3	4	5	6
г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)	1	2	3	4	5	6
д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии	1	2	3	4	5	6
е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)	1	2	3	4	5	6
ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)	1	2	3	4	5	6
з. Вы чувствовали себя счастливым(ой)	1	2	3	4	5	6
и. Вы чувствовали себя уставшим(ей)	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)? (обведите одну цифру)

Все время.....1	Редко.....4
Большую часть времени.....2	Ни разу.....5
Иногда.....3	

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определен но неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

**ОПРОСНИК GSRS**

1. Беспокоила ли Вас боль в верхней части живота или под ложечкой в течение прошедшей недели? (подразумеваются все виды болей).

- не беспокоили
- почти не беспокоили
- немного беспокоили
- беспокоили умеренно
- беспокоили значительно
- беспокоили сильно
- беспокоили очень сильно

2. Беспокоила ли Вас изжога в течение прошедшей недели? (Под изжогой подразумевается ощущение жжения в груди).

- не беспокоила
- почти не беспокоила
- немного беспокоила
- беспокоила умеренно
- беспокоила значительно
- беспокоила сильно
- беспокоила очень сильно

3. Беспокоила ли Вас отрыжка с кислым или горьким привкусом в течение прошедшей недели?

- не беспокоила
- почти не беспокоила
- немного беспокоила
- беспокоила умеренно
- беспокоила значительно
- беспокоила сильно
- беспокоила очень сильно

4. Беспокоили ли Вас за прошедшую неделю боли в животе натошак, сопровождающиеся желанием поесть?

- не беспокоили
- почти не беспокоили
- немного беспокоили
- беспокоили умеренно
- беспокоили значительно
- беспокоили сильно
- беспокоили очень сильно

5. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю тошнота? (Под тошнотой понимается неприятное ощущение, которое может привести к рвоте).

- не беспокоила
- почти не беспокоила
- немного беспокоила
- беспокоила умеренно
- беспокоила значительно
- беспокоила сильно
- беспокоила очень сильно

6. Беспокоило ли Вас в течение последней недели урчание в животе?

- не беспокоило
- почти не беспокоило
- немного беспокоило
- беспокоило умеренно
- беспокоило значительно
- беспокоило сильно
- беспокоило очень сильно

7. Беспокоило ли Вас чувство распирания, переполнения, вздутие живота за прошедшую неделю?
- не беспокоило
  - почти не беспокоило
  - немного беспокоило
  - беспокоило умеренно
  - беспокоило значительно
  - беспокоило сильно
  - беспокоило очень сильно
8. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю отрыжка воздухом? (Эта отрыжка часто сочетается с уменьшением чувства вздутия, переполнения в животе).
- не беспокоила
  - почти не беспокоила
  - немного беспокоила
  - беспокоила умеренно
  - беспокоила значительно
  - беспокоила сильно
  - беспокоила очень сильно
9. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели отхождение газов через кишечник, которое сопровождается уменьшением чувства вздутия живота?
- не беспокоило
  - почти не беспокоило
  - немного беспокоило
  - беспокоило умеренно
  - беспокоило значительно
  - беспокоило сильно
  - беспокоило очень сильно
10. Беспокоили ли Вас запоры в течение прошедшей недели (затруднение при попытках опорожнить кишечник)?
- не беспокоили
  - почти не беспокоили
  - немного беспокоили
  - беспокоили умеренно
  - беспокоили значительно
  - беспокоили сильно
  - беспокоили очень сильно
11. Беспокоило ли Вас учащение стула за прошедшую неделю?
- не беспокоило
  - почти не беспокоило
  - немного беспокоило
  - беспокоило умеренно
  - беспокоило значительно
  - беспокоило сильно
  - беспокоило очень сильно
12. Беспокоил ли Вас в течение прошедшей недели неоформленный (кашицеобразный, размягченный, разжиженный) стул? Если у Вас бывает чередование неоформленного и жесткого стула, то при ответе на этот вопрос оцените только то, насколько Вас беспокоил неоформленный стул.
- не беспокоил
  - почти не беспокоил
  - немного беспокоил
  - беспокоил умеренно
  - беспокоил значительно
  - беспокоил сильно
  - беспокоил очень сильно
13. Беспокоил ли Вас в течение прошедшей недели жесткий (крепкий, твердый) стул? Если у Вас бывает чередование неоформленного и жесткого стула, то при ответе на этот вопрос оцените только то, насколько Вас беспокоил жесткий стул.
- не беспокоил



- почти не беспокоил
- немного беспокоил
- беспокоил умеренно
- беспокоил значительно
- беспокоил сильно
- беспокоил очень сильно

14. Беспокоила ли Вас за прошедшую неделю потребность безотлагательно опорожнить кишечник (желание немедленно сходить в туалет, которым Вам трудно управлять)?

- не беспокоила
- почти не беспокоила
- немного беспокоила
- беспокоила умеренно
- беспокоила значительно
- беспокоила сильно
- беспокоила очень сильно

15. Беспокоило ли Вас в течение прошедшей недели ощущение того, что Вы не можете полностью опорожнить кишечник?

- не беспокоило
- почти не беспокоило
- немного беспокоило
- беспокоило умеренно
- беспокоило значительно
- беспокоило сильно
- беспокоило очень сильно

## Шкала самооценки (Ч.Д. Спилбергер, Ю.Л. Ханин)

№	Вопросы	Нет, совсем не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно Верно
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряжения	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4
21	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22	Я быстро устаю	1	2	3	4
23	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие	1	2	3	4
25	Бывает, что я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26	Я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Ожидание трудностей очень меня тревожит	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я принимаю все близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я бываю доволен	1	2	3	4
37	Всеякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает сильнейшее беспокойство, когда я думаю о своих делах заботах	1	2	3	4

Шкала Цунга  
(The Zung self-rating scale)

	крайне редко	редко	часто	большую часть времени или постоянно
1. Я чувствую угнетенность, подавленность				
2. Я лучше всего чувствую себя утром				
3. Я много плачу				
4. Я плохо сплю ночью				
5. Я ем столько же, сколько и раньше				
6. Я получаю удовольствие от того, что нахожусь среди привлекательных мужчин/женщин или общаюсь с ними				
7. Я заметно теряю в весе				
8. Меня беспокоят запоры				
9. Мое сердце бьется чаще, чем обычно				
10. Я чувствую усталость без видимой причины				
11. Я мыслю так же четко, как и раньше				
12. Мне легко выполнять привычную работу				
13. Я беспокоен и не нахожу себе места				
14. Я полон светлых надежд на будущее				
15. Я более раздражителен, чем раньше				
16. Мне легко принимать решения				
17. Я чувствую, что полезен и нужен людям				
18. Я живу полной и интересной жизнью				
19. Я считаю, что другим было бы лучше, если бы я умер				
20. Я по-прежнему получаю удовольствие от того, что мне нравилось и раньше				

## Шкала ШАС

№	Утверждение	Нет, неверно	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я работаю с большим напряжением	1	2	3	4
2	Мне трудно сосредоточиться на чем-либо	1	2	3	4
3	Моя половая жизнь не удовлетворяет меня	1	2	3	4
4	Ожидание нервирует меня	1	2	3	4
5	Я испытываю мышечную слабость	1	2	3	4
6	Мне не хочется ходить в кино или театр	1	2	3	4
7	Я забывчив	1	2	3	4
8	Я чувствую себя усталым	1	2	3	4
9	Мои глаза устают при длительном чтении	1	2	3	4
10	Мои руки дрожат	1	2	3	4
11	У меня плохой аппетит	1	2	3	4
12	Мне трудно быть на вечеринке или в шумной компании	1	2	3	4
13	Я уже не так хорошо понимаю прочитанное	1	2	3	4
14	Мои руки и ноги холодные	1	2	3	4
15	Меня легко задеть	1	2	3	4
16	У меня болит голова	1	2	3	4
17	Я просыпаюсь утром усталым и не отдохнувшим	1	2	3	4
18	У меня бывают головокружения	1	2	3	4
19	У меня бывают подергивания мышц	1	2	3	4
20	У меня шумит в ушах	1	2	3	4
21	Меня беспокоят половые вопросы	1	2	3	4
22	Я испытываю тяжесть в голове	1	2	3	4
23	Я испытываю общую слабость	1	2	3	4
24	Я испытываю боли в темени	1	2	3	4
25	Жизнь для меня связана с напряжением	1	2	3	4
26	Моя голова как бы стянута обручем	1	2	3	4
27	Я легко просыпаюсь от шума	1	2	3	4
28	Меня утомляют люди	1	2	3	4
29	Когда я волнуюсь, то покрываюсь потом	1	2	3	4
30	Мне не дают заснуть беспокойные мысли	1	2	3	4