

Разработка и оценка клинической эффективности новых функциональных продуктов на основе кобыльего молока

д.б.н., профессор Синявский Ю.А.

- **Смертность от онкологических заболеваний в Казахстане занимает второе место в структуре смертности населения. Ежегодно от рака умирает порядка 17000 человек, из которых 42% - лица трудоспособного возраста.**
- **Нутритивная поддержка пациентов с онкологическими заболеваниями - важная часть комплексной терапии, позволяющая снизить риск осложнений.**

- В настоящий момент туберкулез остается одним из наиболее широко распространенных в мире инфекционных заболеваний, приводящих к высокой смертности. Всемирная организация здравоохранения объявила туберкулез угрожающей медико-социальной проблемой. В мире ежегодно регистрируется 8-10 млн. новых случаев туберкулеза и около 3 млн. заболевших погибает.

На сегодняшний день основные задачи и цели диетотерапии при туберкулеза можно свести к следующему:

- 1) диетотерапия должна способствовать повышению сопротивляемости организма;
- 2) обеспечить организм веществами, необходимыми для восстановления тканей и рубцевания дефекта тканей, вызванного туберкулезными палочками;
- 3) содействовать нормализации обменных процессов;
- 4) восстанавливать витаминный и минеральный баланс в организме;
- 5) обеспечивать достаточное поступление в организм полноценного белка, необходимого для восстановления тканевых белков и рубцевания очага; выработке противотуберкулезного иммунитета;
- 6) восстанавливать в организме уровень витаминов группы В и липотропных факторов.

• Целенаправленное применение специализированных продуктов питания на основе кобыльего молока в качестве методов нутрициональной поддержки стандартного протокола лечения больных туберкулезом легких и онкологических больных, вполне обоснованно можно рассматривать в качестве не используемого резерва реального повышения эффективности лечения таких заболеваний.

Основными показаниями к применению спецпродукта «Тулпар-2» в комплексной терапии больных туберкулезом легких и онкобольных являются:

- -профилактика дисбактериоза кишечника, нормализация функции желудочно-кишечного тракта в случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения;**
- -снижение всасывания токсических продуктов распада;**
- -снижение свободнорадикального окисления липидов:**
- -активация иммунологической реактивности и гемопоэтической функции организма.**

Рецептура кисломолочного продукта на основе кобыльего молока «Тулпар-2» из расчета на 100 л	
Ингредиенты	Количество, кг
Молоко кобылье	56,0
Закваска бактериальная	30,0
Сухие зародыши зерна пшеницы	1,0
Масло оливковое	2,0
Сироп черной смородины	3,0
Сироп шиповника	3,0
Сухое обезжиренное молоко	8,0
Витамины (г):	
А	0,2
Е	1,0
С	5,0
Вс (фолиевая кислота)	0,04
РР	2,0
Микроэлементы (г):	
Сульфат магния	50,0
Лактат железа	2,0
Сульфат цинка	2,0
Селенит натрия	0,01
Гинестеин, кг	0,02
Инулин, кг	2,0
Пектин цитрусовый, кг	2,0
Веторон Е (водорастворимая форма витаминов Е, С, бета-каротина), мл	20-30

Технология приготовления кисломолочного продукта на основе кобыльего молока «Тулпар-2»

- Для приготовления 100 г диетического продукта «Тулпар-2» необходимо взять 56 мл кобыльего молока с жирностью 2,5 %, предварительно подвергнутого стадии пастеризации при температуре не выше 75 °С, в течение 10-12 минут. Растворить 8г сухого обезжиренного молока в небольшом объеме кобыльего молока или воды, также пропастеризовать и охладить до комнатной температуры и смешать с кобыльим молоком. После охлаждения смеси до температуры заквашивания 37–40, °С, следует внести в смесь 2г оливково масла, 6г смеси сиропа шиповника и сиропа черной смородины, 1,0г сухих зародышей пшеницы, все тщательно перемешать. Отдельно в небольшом объеме кипяченой, охлажденной воды в соответствии с рецептурой приготовить раствор витаминов и микроэлементов, после чего растворы объединить, все тщательно перемешать до полного растворения компонентов, после чего внести 3,0 г бактериальной закваски, приготовленной на чистых культурах молочнокислых и бифидобактерий, а также 2,0 г цитрусового пектина 2,0 г инулина и 0,20 мг генистеина, предварительно растворенных в небольшом объеме кобыльего молока. После тщательного перемешивания смеси, ее помещают в термостат для сквашивания на 8-10 часов до образования сгустка. По истечении указанного времени продукт вынимали из термостата, гомогенизировали и охлаждали до температуры +4–6 0С. Продукт можно использовать в течение 72 часов после окончания технологического процесса.

Химический состав продукта «Тулпар- 2» из расчета на 100 г продукта	
Наименование показателя	Норма
Белок, г	8,5-9,0
Жир, г	4,0-4,5
Углеводы, г	8,0-9,0
Витамины, мг:	
С	90-95
РР	2,0-2,5
Е	10-12
А	2,0-2,2
β-каротин	4,0-5,0
Вс	0,040-0,045
В ₂	1,0-1,2
В ₆	0,2-0,25
Микроэлементы:	
Se, мкг	100-115
Ca, мг	102-123
Na мг	40-47
Fe, мг	1,3-1,6
Zn,мг	1,5-1,7
Mg	50-55
Калорийность, ккал	102-112

Оценка клинической эффективности
специализированного продукта «Тулпар-2» на основе
кобыльего молока в комплексном лечении больных с
впервые выявленном туберкулезом легких

Динамика исчезновения симптомов интоксикации

Группы больных	Из них с интоксикацией	Исчезновение интоксикации, дни			
		10	20	30	Всего
опытная	25	21	4	-	25
	100,0	84,0	16,0		100,0
контрольная	25	18	6	1	20
	100,0	72,0	24,0	4,0	100,0

Динамика печеночных показателей

Сроки	Группы больных	Общий билирубин	АЛТ	Тимоловая проба
В начале лечения	опытная n=15	14,1±5,0	1,44±0,05*	14,3±0,8*
	контрольная n=15	13,7±4,3	1,37±0,03*	12,5±0,5*
В конце лечения	опытная n=15	8,7±0,4	0,46±0,03	4,2±0,05
	контрольная n=15	8,1±0,3	0,47±0,04	3,5±0,03

* различия статистически достоверны

Динамика показателей гемограммы											
Сроки	Группы больных	Эр	Нв	Цп	Лейко- циты	Эозин- филы	П/я	С/я	Лимфо- циты	Моно- циты	СОЭ
В начале лечения	Осн. Гр. n=30	3,7 ±0,05	150,0 ±0,5	0,9 ±0,65	7,6±0,3	2,7±0,1	3,3±9,6	62,1 ±1,3	30,9 ±1,9	2,9±0,9	27,6 ±2,8*
	Кр.гр n=30	3,5±0,9	115±4,01	0,95 ±0,05	8,3 ±0,8*	0,9±0,3	3,9 ±0,7*	58,2 ±3,9	28,1 ±1,9	3,6±0,5	44,5 ±2,9*
При выписке	Осн. Гр. n=30	3,7±0,1	151±3,1	0,96 ±0,65	7,5 ±0,35	2,8 ±0,25	2,9±0,3	59,1 ±1,2	36,0 ±1,4	3,9±0,6	11,9 ±2,2
	Кр.гр n=30	3,8±0,3	129±6,7	0,99 ±0,17	5,9±0,6	1,2±0,4	2,0 ±0,36	60±2,1	39,2 ±2,9	3,8±0,5	11,2 ±2,1

Сроки конверсии мазка мокроты

Группы больных	Из них с БК (+)	Прекращение бактериовыделения, мес.		
		2	3	всего
опытная	25	22	2	24
	100,0	88,0	8,0	96,0
контрольная	25	21	3	24
	100,0	84,0	12,0	96,0

Динамика показателей Т-системы иммунитета при назначении кисломолочного продукта «Тулпар-2» ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	Группы	CD3+ %	CD4+ %	CD8+ %	CD4+/CD8+
до лечения	Осн.гр. n=21	54,17±5,57	30,58±2,71	21,42±4,33	1,42±1,83
	К-гр. n=21	46,0±2,70	40,00±0,38	27,6±0,75	1,40±0,04
после лечения	Осн.гр. n=21	56,42±5,09	33,58±3,47	21,83±2,44	1,61±0,29
	К-гр. n=21	46,3±1,52	40,1±0,31	28,3±0,45	1,3±0,13
норма		64,0±3,8	39,5±3,3	30,4±3,6	1,42±0,06

Динамика показателей В-системы иммунитета при назначении «Тулпара-2» ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	Группы больных	В-лимф. %	Сывороточные иммуноглобулины (г/л)		
			G	A	M
до лечения	Осн.гр. n=21	17,0 $\pm$ 8,58	12,30 $\pm$ 0,92	3,67 $\pm$ 0,64	2,62 $\pm$ 0,05
	К-гр. n=21	27,5 $\pm$ 1,2	12,80 $\pm$ 0,83	2,5 $\pm$ 0,26	1,4 $\pm$ 0,11
после лечения	Осн.гр. n=21	8,58 $\pm$ 5,63*	15,92 $\pm$ 0,75*	4,07 $\pm$ 0,42	1,50 $\pm$ 0,45
	К-гр. n=21	29,9 $\pm$ 0,5	12,4 $\pm$ 0,03	2,3 $\pm$ 0,32	1,4 $\pm$ 0,07
норма		12,6 $\pm$ 0,8	16,2 $\pm$ 1,4	2,2 $\pm$ 0,12	1,4 $\pm$ 0,06

* - различия статистически достоверны между результатами до и после лечения

Изменение показателей крови до и после приема кисломолочного продукта на основе кобыльего молока «Тулпар-2» ($M \pm m$)

Показатели	До приема	После приема
Лейкоциты, абс	$6,47 \pm 1,78$	$7,33 \pm 1,93$
нейтрофилы п/я, %	$3,58 \pm 2,19$	$5,58 \pm 4,76$
нейтрофилы с/я, %	$59,5 \pm 6,96$	$54,58 \pm 9,61$
Моноциты, %	$5,83 \pm 2,08$	$6,83 \pm 2,41$
Эозинофилы, %	$3,92 \pm 3,18$	$3,75 \pm 2,60$
лимфоциты, абс	$1,71 \pm 0,52$	$2,10 \pm 0,86$

Изменение показателей НСТ-теста и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до и после приема кисломолочного продукта «Тулпар-2» на основе кобыльего молока ($M \pm m$)

Показатели	До приема	После приема
НСТ-тест спонтанный, %	$1,71 \pm 0,52$	$10,42 \pm 5,16$
НСТ-тест индуциров, %	$19,17 \pm 12,63$	$18,75 \pm 11,10$
ЦИК, отн.ед.	$55,33 \pm 33,56$	$38,67 \pm 19,46$

Динамика показателей ПОЛ-АОЗ в плазме крови контрольной и опытной групп больных туберкулезом легких ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	Группы больных	Показатели				
		МДА мкмоль/мл	ДК, мкмоль/л	ГП ед. акт./мл крови	КТ ед. акт./мл крови	СОД ед. акт./мл крови
до лечения	Осн.гр. n=21	4,6±0,5	26,5±2,8	2,8±0,5	64,3±2,7	202,3±11,1
	К-гр. n=21	4,3±0,5	25,6±1,7	3,0±2,7	68,7±2,2	208,3±10,2
после лечения	Осн.гр. n=21	3,6±0,4	20,4±0,3	3,5±0,2	73,2±3,3	270,3±13,0
	К-гр. n=21	4,0±0,4	25,0±1,5	3,2±0,2	65,1±0,46	227,8±9,7

- В результате применения кисломолочного продукта «Тулпар-2» в качестве патогенетического средства нами отмечено повышение эффективности лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких, которое выразалось более быстрыми темпами устранения интоксикационного синдрома, нормализацией лейкограммы, повышением иммунного статуса и нормализацией процессов системы ПОЛ-АОЗ. Полученные изменения были связаны не только с благоприятным влиянием кобыльего молока на основные показатели антиоксидантной защиты и иммунитета, но и с положительным влиянием витаминов-антиоксидантов, селена, ПНЖК, соевых изофлавонов, биофлавоноидов, пектина, инулина, макро- и микроэлементов на иммунитет, антиоксидантный статус, систему детоксикации организма, состояние микробиоценоза кишечника и на обменные процессы в целом. Данный продукт может быть рекомендован для широкого использования во фтизиатрической практике.

**Оценка клинической эффективности
специализированного продукта «Тулпар-2»
на основе кобыльего молока в
комплексном лечении больных со
злокачественными гемобластозами**

Гематологическая токсичность полихимиотерапии в основной и контрольной группах у больных с НХЛ II-IV А и В стадий				
Показатели	Основная группа (ПХТ+КМП на основе кобыльего молока)		Контрольная группа (ПХТ)	
	До лечения	После 4-6 курсов	До лечения	После 4-6 курсов
Эритроциты, млн	4,7±0,05	5,0±0,06	4,5±0,05	2,8±0,05
Лейкоциты, тыс.	9,4±0,7	3,0±0,06	10,6±0,2	1,5±0,03
Тромбоциты, тыс.	278±1,2	210±1,3	210±3,4	86,0±2,0
СОЭ, мм/час	60±3,0	22,6±2,3	56,0 ±4,9	32,6±4,0
Лимфоциты,%	48±4,0	26,0±2,7	38,0± 3,0	12,1±2,0

Показатели биохимического анализа крови больных с гемобластозами в основной и контрольной группах				
Показатели	Основная группа (ПХТ+ КМП)		Контрольная группа (ПХТ)	
	До лечения	После 6-8 курсов	До лечения	После 6-8 курсов
Общий белок, г/л	51,0±3,4	62,0± <u>3</u> 26	53±3,2	60,8±4,0
Общий билирубин, мкмоль/л	14,8±1,5	8,0± <u>1</u> ,0	18,0±2,3	14,2±2,0
АлТ, U/Lед/л	7,1±0,8	1,76±0,08	8,0±0,9	4,3±0,8
АсТ, U/L	6,6±0,05	1,9±0,03	7,0±0,08	2,5±0,03
ЛДГ, U/L	354±4,0	120±10,0	321±3,0	180±2,0
Креатинин, мкмоль/л	130±1,6	80± <u>1</u> ,7	140±1,6	100+1,0

Показатели лейкограммы до и после приема больными
кисломолочного продукта на основе кобыльего молока
«Тулпар-2» ($M \pm m$)

Сроки	Группы больных	Лейкоциты , абсх10 ⁹	Эозино- филы, %	Нейтроф- илы п/я, %	Нейтрофи- лыс/я, %	Лимфоци- ты, %	Моноци- ты, %
До приема	Осн.гр n=20	<u>28,64±14,64</u>	<u>1,88±0,52</u>	<u>4,27±1,23</u>	<u>54,85±8,13</u>	<u>32,69±8,76</u>	<u>4,00±0,89</u>
	Кр.гр n=20	12,56±1,23	2,05±0,02	3,98±0,2	55,21±5,21	36,28±2,84	5,02±0,98
После приема	Осн.гр n=20	<u>4,46±0,56</u>	<u>2,50±0,37</u>	<u>2,67±0,89</u>	<u>48,00±4,78</u>	<u>36,00±2,35</u>	<u>8,43±1,98</u>
	Кр.гр n=20	9,32±0,98	2,96±0,11	3,24±0,41	52,36±4,69	41,53±3,65	7,45±1,2
норма		4,9x10 ⁹	1-5	1-4	55-69	19-37	1-8

Динамика показателей Т-системы иммунитета до и после приема специализированного продукта на основе кобыльего молока «Тулпар-2» (M±m)

Сроки наблюден ия	Группы	CD3+ %	CD4+ %	CD8+ %	CD4+/CD8+
до лечения	Осн.гр. n=20	<u>56,77±3,65</u>	<u>33,31±2,62</u>	<u>23,08±2,22</u>	<u>1,49±0,089</u>
	К-гр. n=20	69,21±4,58	35,65±3,21	22,15±2,11	1,52±0,26
после лечения	Осн.гр. n=20	<u>52,43±1,23[*]</u>	<u>30,57±0,84[*]</u>	<u>21,79±0,81[*]</u>	<u>1,42±0,04[*]</u>
	К-гр. n=20	70,53±5,27	36,21±1,45	24,32±1,78	1,85±0,07
норма		52-76	31-46	23-40	1,2-20

* - различия статистически достоверны по сравнению с данными до лечения

Динамика показателей В-системы иммунитета до и после приема кисломолочного продукта на основе кобыльего молока «Тулпар-2» ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	Группы больных	В-лимф. %	Сывороточные иммуноглобулины (г/л)		
			G	A	M
до лечения	Осн.гр. n=20	17,00±3,09	15,38±0,62	3,45±0,24	1,88±0,12
	К-гр.n=20	17,59±2,41	12,36±0,35	2,89±0,11	2,53±0,14
после лечения	Осн.гр. n=20	9,64±1,39	9,45±0,22	2,69±0,13	1,36±0,04
	К-гр.n=20	17,01±2,13	13,57±0,42	1,46±0,2	1,95±0,11
норма		6-18	7-18	0,9-4,5	0,6-2,5

Изменение показателей НСТ-тест и ЦИК до и после приема специализированного продукта на основе кобыльего молока «Тулпар-2» ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	Группы	НСТ-тест спонтанный, %	НСТ-тест индуциров, %	ЦИК, отн.ед.
до лечения	Осн.гр. n=20	<u>14,69±4,05</u>	<u>16,23±4,81</u>	<u>41,69±5,19</u>
	К-гр. n=20	13,24±1,45	19,85±2,54	39,56±2,58
после лечения	Осн.гр. n=20	<u>35,07±5,37</u>	<u>41,57±6,06</u>	<u>29±1,87*</u>
	К-гр. n=20	15,63±1,26	25,26±2,85	44,57±1,93
норма		15-25	39-60	До 55

* - различия статистически достоверны по сравнению с данными до лечения

Изменение антиоксидантной активности до и после приема кисломолочного продукта на основе кобыльего молока «Тулпар-2» ($M \pm m$)

Показатели	До клинических испытаний		После клинических испытаний	
	Опытная группа	Контрольная группа	Опытная группа	Контрольная группа
СОД, %	63,20 $\pm$ 5,60	54,27 $\pm$ 4,29	70,74 $\pm$ 5,18	55,23 $\pm$ 4,23
Каталаза, мкМ/мин/мл	1,97 $\pm$ 0,71	1,21 $\pm$ 0,54	2,06 $\pm$ 1,87	1,89 $\pm$ 0,23
МДА, нМ/мл	6,52 $\pm$ 0,21	7,87 $\pm$ 0,54	6,18 $\pm$ 0,48	7,51 $\pm$ 0,98

ВЫВОДЫ:

1. С учетом статуса питания больных и основных патогенетических моментов онкопатологии и туберкулеза легких на основе кобыльего молока обоснованы основные принципы конструирования и биотехнологические подходы к созданию нового специализированного продукта питания для нутрициональной поддержки стандартного протокола лечения больных.
2. На фоне специализированного продукта «Тулпар-2» отмечались более ускоренные темпы устранения интоксикационного синдрома, который был устранен в 100,0% к 20 дню, тогда как в контрольной группе ускорение данного синдрома было отмечено только к 30 дню наблюдения.
3. Анализ динамики показателей гемограммы до и после окончания интенсивной фазы показал, что на фоне приема специализированного продукта «Тулпар-2» количество лейкоцитов снизилось достоверно с $8,3 \pm 0,8$ до $5,9 \pm 0,6$, тогда как в контрольной группе данные изменения не носили достоверного характера. Снижен был также достоверно показатель СОЭ как в основной с $27,6 \pm 2,8$ до $17,9 \pm 2,2$, так и в контрольной группах (с $44,5 \pm 2,9$ до $11,2 \pm 2,1$).
4. Конверсия мазка наступила у 24 (96,0%) больных опытной и контрольной групп, однако темпы конверсии мазка мокроты в опытной группе были несколько быстрее, так, ко второму месяцу негативация мокроты произошла у 22 (88,0%) больных опытной группы и у 21 (84,0%) контрольной.
5. Эффективность продукта «Тулпар-2» в комплексном лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких проявлялась выраженным корригирующим действием в отношении иммунной системы (увеличение индекса $CD4^+/CD8^+$ до $1,61 \pm 0,29$, уменьшение высоких значений В-клеток до $8,58 \pm 5,63$).
6. В комплексном лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких отмечалось корригирующее действие специализированного продукта в отношении процессов перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы (снижение уровня МДА и ДК в плазме крови, повышение активности глутатионпероксидазы, каталазы и супероксиддисмутаза эритроцитов крови больных).

ВЫВОДЫ:

7. По показателям лимфоцитоза можно заключить, что при проведении полихимиотерапии на фоне кисломолочного продукта на основе кобыльего молока токсический эффект химиопрепаратов был выражен в меньшей степени по сравнению с контрольной группой, а переносимость кисломолочного продукта пациентами была удовлетворительной.
8. Количество лейкоцитов в опытной группе снизилось на 84,43%, до пределов нормы (с $28,64 \pm 14,64$ до $4,46 \pm 0,56$), по сравнению с контрольной группой, где данный показатель снизился на 25,8% (с $12,56 \pm 1,23$ до $9,32 \pm 0,98$) и остался выше нормы. Уровень палочкоядерных нейтрофилов снизился как в опытной, так и в контрольной группах на 37,47% (с $4,27 \pm 1,23$ до $2,67 \pm 0,89$) и 18,59% (с $3,98 \pm 0,2$ до $3,24 \pm 0,41$) соответственно. То же самое можно сказать и о сегментоядерных нейтрофилах, которые были достоверно снижены в обеих группах: в опытной - на 12,49% и контрольной - на 5,16%.
9. По количественным параметрам Т-лимфоцитам и циркулирующим В-лимфоцитам установлен иммунокорректирующий эффект продукта на основе кобыльего молока «Тулпар-2», который выражался в уменьшении исходных значений В-клеток с $17,00 \pm 3,09$ до $9,64 \pm 1,39$, по сравнению с контрольной группой, где не выявлено изменений данного показателя в контрольной и опытной группах.
10. Уровень ЦИК в сыворотке крови пациентов после приема специализированного кисломолочного продукта «Тулпар-2» свидетельствовал о нормализации усредненного показателя в опытной группе (данный показатель снизился с $41,69 \pm 5,19$ до $29 \pm 1,87$), а у пациентов контрольной группы средняя концентрация ЦИК практически оставалась на одном уровне.
11. В крови больных со злокачественными гемобластозами уровень МДА снизился как в контрольной на 5,21%, так и в опытной на 4,57%. По истечении 2-х месячного срока приема продукта в опытной группе отмечалось повышение активности супероксиддисмутазы на 11,93% и каталазы на 4,56%, по сравнению с данными до лечения.
12. Повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы, на фоне избыточного накопления в крови конечных и промежуточных продуктов ПОЛ, нивелировалось после двухмесячного приема больными специализированного продукта "Тулпар-2", обогащенного факторами антиоксидантной защиты.
13. Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о целесообразности включения специализированного продукта на основе кобыльего «Тулпар-2» в комплексную медикаментозную терапию больных туберкулезом легких и широкого использования данных алиментарных средств в фтизиатрической практике и лечении онкобольных, в частности больных с гемобластозами и широкого использования данных алиментарных средств в онкологической практике.

Спасибо за внимание!