

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Главный врач КУ «Ровенский  
областной онкологический  
диспансер»**

**Максимьяк Г.И.**

**« 2000205 » 2018 г.**

## **ОТЧЕТ**

**о клиническом исследовании**

**«Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости  
препарата Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм»,  
применяемого у пациентов с колоректальным раком на фоне  
химиотерапии в сравнении с группой пациентов, получающих  
только химиотерапию»**

**Фаза исследования - II**

**Код исследования - AF-DN-2/f .2/10.14**

**Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**

**Спонсор исследования - ООО НПФ «Аксомед ЛТД»**

**Место проведения исследования - КУ «Ровенский областной  
онкологический диспансер», проктологическое отделение  
33013, г. Ровно, ул. Александра Олеся, 12. Тел. (036) 268-36-69**

**Ответственный исполнитель  
исследования**

**Зав. отделением, д.мед.н.**

  
**Жильчук В.Е.**  
(подпись)

**Отчет клинического исследования  
Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.  
Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**

## СОДЕРЖАНИЕ

1. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ОТЧЕТА (РЕЗЮМЕ)	6
2. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ	13
3. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	14
3.1. Одобрение протокола официальными инстанциями	14
3.2. Этические аспекты исследования	14
3.3. Процедура получения информированного согласия	14
3.4. Конфиденциальность	15
3.5. Страхование	15
4. ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ	16
5. ВВЕДЕНИЕ	17
5.1. Описание исследуемого препарата	17
5.2. Доклинические исследования препарата Доновит-ВС®	19
5.3. Результаты I фазы клинического исследования препарата Доновит-ВС®	22
6. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	22
7. ОПИСАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	23
7.1. Дизайн исследования	23
7.2. Количество пациентов (запланированное и проанализированное)	23
7.3. Общее описание исследования	23
7.4. Рандомизация	25
7.5. Продолжительность участия пациента в исследовании	26
7.6. График процедур исследования	26
7.7. План визитов	28
7.8. Процедуры и методы исследования	30
8. КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ	35
8.1. Критерии включения пациентов в исследование	35
8.2. Критерии не включения пациентов в исследование	36
8.3. Критерии досрочного выбывания пациентов из исследования	36
9. ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ: МАРКИРОВКА, ПОЛУЧЕНИЕ, УЧЕТ И ХРАНЕНИЕ	37
9.1. Исследуемый препарат	37
9.2. Маркировка	37

9.3. Условия передачи, учета и возврата исследуемого препарата	38
9.4. Условия хранения	38
10. ЛЕЧЕНИЕ	38
10.1. Схема лечения	38
10.2. Сопутствующая терапия	39
10.3. Запрещенное лечение	39
10.4. Контроль за соблюдением пациентом схемы назначения исследуемого препарата	40
11. ПЕРЕМЕННЫЕ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ	40
12. ОЦЕНКА ПЕРЕНOSИМОСТИ	41
12.1. Перечень показателей переносимости	41
12.2. Методы и сроки оценки показателей переносимости	41
12.3. Шкала оценки переносимости	42
13. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ/РЕАКЦИИ (ПЯ/ПР)	42
13.1. Определение ПЯ/ПР	42
13.2. Оценка степени тяжести ПЯ/ПР	43
13.3. Связь ПЯ/ПР с исследуемым препаратом	43
13.4. Исход ПЯ/ПР	44
13.5. Мероприятия, предпринимаемые в случае возникновения ПЯ/ПР	44
13.6. Сообщения о ПР/ПЯ	44
14. МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ	45
14.1. Обоснование количества испытуемых	45
14.2. План статистического анализа	47
14.3. Анализ исходной однородности групп	48
14.4. Анализ эффективности в группах	48
14.5. Сравнение эффективности между группами	49
14.6. Анализ переносимости	50
14.7. Уровни значимости	50
14.8. Вывод о превышающей терапевтической эффективности	50
14.9. Испытуемые, включаемые в анализ, обработка пропущенных данных, обеспечение валидности данных	51
14.10. Программное обеспечение	51
15. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	51
15.1. Описание пациентов, включенных в исследование	51
15.2. Количество проанализированных пациентов	52

15.3. Анализ однородности групп на этапе скрининга	53
15.3.1. Анализ однородности групп по демографическим характеристикам	53
15.3.2. Анализ исходной однородности групп по локализации опухоли и общему состоянию больных по шкале ECOG	55
15.3.3. Анализ исходной однородности групп по данным объективного осмотра, показателям гемодинамики и температуры тела	56
15.3.4. Анализ исходной однородности групп по данным ЭКГ	57
15.3.5. Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям общего анализа крови	58
15.3.6. Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям биохимического анализа крови	60
15.3.7. Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям общего анализа мочи	61
15.4. Анализ данных клинического исследования	63
15.4.1. Анализ данных АД, ЧСС и температуры тела в динамике	63
15.4.2. Анализ динамики показателей общего анализа крови	67
15.4.3. Анализ сравнения динамики гематологических показателей между группами	81
15.4.4. Анализ динамики параметров биохимического анализа крови	91
15.4.5. Анализ сравнения динамики параметров биохимического анализа крови между группами	100
15.4.6. Анализ динамики параметров общего анализа мочи	102
15.5. Оценка эффективности по главной переменной	108
15.5.1. Анализ токсичности химиотерапии	108
15.5.2. Анализ гематологической токсичности в группах	109
15.5.3. Анализ токсичности по данным биохимического анализа крови в группах	110
15.5.4. Анализ токсичности химиотерапии по данным объективного обследования и субъективным жалобам	111
15.6. Оценка качества жизни	114
15.7. Анализ сравнения динамики качества жизни между группами	126
15.8. Оценка общего состояния пациентов по шкале ECOG	128
15.9. Оценка эффективности адъювантной химиотерапии	129

15.10. Вывод о превышающей эффективности	129
15.11. Анализ переносимости	130
15.12. Обсуждение результатов исследования	132
16. ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	136
17. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	137
Приложение А	140
Приложение В	152

## 1. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ОТЧЕТА (РЕЗЮМЕ)

**Название исследования:** «Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм», применяемого у пациентов с колоректальным раком на фоне химиотерапии в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию».

**Фаза исследования** – II.

**Код исследования** – AF–DN–2/f .2/10.14

**Версия протокола** – № 1 от 14.03.2015 г.

**Начало исследования:** 06.10.2015 г.

**Окончание исследования:** 04.09.2017 г.

**Цель исследования.** Оценка эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм», применяемого у пациентов с колоректальным раком на фоне химиотерапии в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию.

### **Задачи исследования:**

- изучить влияние исследуемого препарата на степень токсичности химиотерапии;
- изучить влияние исследуемого препарата на качество жизни;
- сравнить результаты лечения, полученные в основной и контрольной группах с целью установления превышающей эффективности лечения в группе пациентов, получающих химиотерапию + Доновит-ВС<sup>®</sup> в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию.

**Дизайн исследования:** открытое, сравнительное, рандомизированное, параллельное

**Продолжительность участия пациента в исследовании** – 3 месяца + (3-7) дней.

**Контингент испытуемых.** Пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет до 70 лет с диагнозом: колоректальный рак (рак прямой кишки T<sub>2-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>, рак ободочной кишки T<sub>3-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>) после радикального хирургического лечения.

### **Количество пациентов:**

Запланированное количество пациентов: 60 пациентов (30 пациентов — основная группа и 30 пациентов — контрольная группа).

Количество пациентов, рандомизированных в исследование – 60.

Количество пациентов, закончивших исследование по протоколу - 60.

### **Критерии включения:**

Отчет клинического исследования

Код исследования: AF–DN–2/f .2/10.14.

Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет;
- диагноз: колоректальный рак (рак прямой кишки T<sub>2-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>, рак ободочной кишки T<sub>2-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>);
- пациенты после хирургической резекции опухоли, которым назначена адьювантная химиотерапия по схеме FOLFOX-4;
- гистологическое подтверждение колоректального рака;
- прогнозируемая продолжительность жизни не менее 12 недель (3 месяца);
- функциональное состояние больного до операции 0-2 балла по шкале ECOG;
- для женщин репродуктивного возраста - отрицательный результат теста на наличие беременности, а также использование надежных средств контрацепции в период исследования;
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

***Критерии не включения:***

- известная гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата;
- беременность, лактация;
- число лейкоцитов < 2,0 x 10<sup>9</sup> кл/л;
- количество нейтрофилов < 1,5 x 10<sup>9</sup> кл/л;
- количество тромбоцитов < 100 x 10<sup>9</sup> кл/л;
- уровень гемоглобина < 100 г/л;
- креатинин превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,25 раза;
- трансаминазы (АсАТ, АлАТ) превышают верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза; общий билирубин превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза;
- любое нестабильное терапевтическое или психиатрическое состояние, которое, по мнению исследователя, может нарушить способность пациента завершить исследование или препятствовать участию в исследовании;
- необходимость приема нерекомендуемых препаратов (см. раздел 8.2);
- участие в любом другом клиническом испытании.

***Рандомизация и схема лечения:*** Все пациенты, включенные в исследование, методом простой рандомизации были распределены в 2 группы в соотношении 1:1 по 30 человек в каждой. Распределение пациентов в группы производилось на основании рандомизационной схемы, сформированной на основе таблицы случайных чисел, полученных при помощи генерации случайных чисел программы MS Excel.

Пациенты **основной и контрольной групп** получали полихимиотерапию в соответствии с международными стандартами лечения колоректального рака

по схеме FOLFOX- 4: Оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в (1-й день) + Лейковорин 200 мг/ м<sup>2</sup>/сут. в/в (1-й 2-й дни) + 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup>/сут. в/в (1-й 2-й дни) и 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>/сут. в/в в течение 22 час. (1-й 2-й дни). Терапию начинали с 14 дня после операции. Запланированное число курсов – 6, с интервалом в 14 дней.

Кроме этого, пациенты **основной группы** получали исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

#### ***Критерии оценки эффективности:***

##### Главная переменная:

- степень проявления токсичности химиотерапии в процессе лечения (оценка производится по шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC (СТС NCIC).

##### Вторичная переменная:

- уровень качества жизни пациента в процессе лечения (оценка производится по анкете Европейской организации исследования и лечения рака EORTC - QLQ - C 30)

#### ***Оценка переносимости:***

- наличие и характер нежелательных явлений, их связь с исследуемым препаратом;
- динамика жизненно важных показателей (АД, ЧСС, t тела);
- динамика данных ЭКГ;
- динамика лабораторных показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови).

#### ***Статистика.***

При анализе данных исследования применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись показатели – n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум, а для категориальных – частота и доля в %), графические методы, методы интервального оценивания (построение доверительных интервалов для средних арифметических или медиан в зависимости от согласования данных с нормальным законом распределения), методы двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением анализа контрастов. Критерий Манна - Уитни или критерий Стьюдента для независимых выборок (в зависимости от нормальности распределения данных) применялся для оценки значимости различий двух групп, критерий знаковых рангов Уилкоксона или критерий

**Отчет клинического исследования**

**Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.**

**Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**



Стьюдента для связанных выборок применялся для сравнения значений показателей до и после лечения. При выполнении сравнений, уровень значимости был взят равным 0,05. Для анализа согласованности распределения данных с нормальным законом распределения применялся критерий Шапиро – Уилка при уровне значимости 0,01.

### ***Программное обеспечение.***

Анализ данных проводился при помощи встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.1.

### ***Результаты оценки эффективности.***

1). В основной и контрольной группах выявлено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов после первого курса химиотерапии, эритроцитов и тромбоцитов, после третьего курса химиотерапии, гемоглобина, после четвертого курса химиотерапии по сравнению с исходными данными.

Изменения других гематологических показателей в обеих группах не были статистически и клинически значимыми на всем протяжении исследования.

2). Было выявлено достоверно более выраженное снижение:

- уровня лейкоцитов, после первого курса химиотерапии, у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной;
- уровня гемоглобина, после четвертого курса химиотерапии, у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной;
- уровня тромбоцитов, после третьего курса химиотерапии, у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной.

По остальным гематологическим показателям группы значимо не отличались.

3). Выявлена достоверно большая частота развития лейкопении, у пациентов контрольной группы по сравнению с основной ( $p = 0,015$ ). Снижение количества лейкоцитов ( $<4,0 \times 10^9$  кл/л) наблюдалось у 6 (20,0%) пациентов основной группы и у 16 (53,3%) пациентов контрольной.

4). Отмечена большая частота развития анемии и тромбоцитопении у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной. Так, снижение уровня гемоглобина ( $<110$  г/л) наблюдалось у 2 (6,7%) пациентов основной группы и у 7 (23,3%) пациентов контрольной. Снижение количества тромбоцитов ( $< 100 \times 10^9$  кл/л) наблюдалось у 3 (10,0%) пациентов основной

группы и у 10 (33,3%) пациентов контрольной. Однако, разница между группами по этим показателям не достоверна.

5). В основной и контрольной группах выявлено статистически значимое повышение уровня АЛТ, АСТ начиная с 42 дня терапии (после третьего курса).

Изменения других биохимических показателей в обеих группах находились в пределах физиологической нормы и не были статистически и клинически значимыми.

6). Отмечено более высокое число больных с повышением уровня АЛТ, АСТ и билирубина в контрольной группе, по сравнению с основной, Однако, разница между группами по этим показателям не достоверна.

7). Выявлено достоверно большее число больных с тошнотой/рвотой в контрольной группе, по сравнению с основной ( $p = 0,0003$ ).

8). Установлено достоверно более значительное снижение качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30 у пациентов контрольной группы, по сравнению с пациентами основной группы по следующим шкалам:

- по шкале общего состояния здоровья;
- по шкале оценки качества жизни;
- по шкале физической функции;
- по шкале социальной функции;
- по симптоматическим шкалам: усталость, тошнота/рвота.

Вышеперечисленное свидетельствует в пользу превышающей эффективности в группе пациентов, принимавших, на фоне противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup> по сравнению с группой пациентов, принимавших только химиотерапию.

### ***Результаты оценки переносимости.***

Полученные в процессе исследования данные, также позволяют сделать заключение о хорошей переносимости исследуемого препарата. В процессе исследования, в группе пациентов, принимающих исследуемый препарат, не было зафиксировано аллергических и анафилактических реакций, значительных колебаний показателей гемодинамики. Ни у одного из пациентов, принимающих исследуемый препарат, не зарегистрированы серьезные ПЯ/ПР и ни один из пациентов не выбыл из исследования по причине ПЯ/ПР.

Все ПЯ/ПР, зарегистрированные в процессе исследования имели непосредственную связь с химиотерапией и соответствовали профилю

токсичности, применяемых химиотерапевтических препаратов. Ни в одном случае исследователем не была установлена связь, наблюдаемых ПЯ/ПР, с исследуемым препаратом. Следует учесть также, что в группе пациентов, принимающих исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, количество ПЯ/ПР было значительно меньшим, чем в группе пациентов, не принимающих Доновит-ВС<sup>®</sup> (количество ПЯ/ПР: 93 – в основной группе и 156 – в контрольной).

На основании вышеперечисленного можно считать, что переносимость исследуемого препарата Доновит-ВС<sup>®</sup> была хорошей у всех 100% пациентов.

#### ***Выводы и рекомендации.***

1. На основании данных клинического исследования была доказана превышающая эффективность лечения пациентов с колоректальным раком в группе пациентов, принимавших, на фоне противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм», в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию по главной переменной. Это проявлялось в снижении степени выраженности и частоте возникновения таких осложнений химиотерапии, как: лейкопения, анемия и тромбоцитопения, а также в снижении степени выраженности и частоте возникновения тошноты и рвоты.
2. Установлено, что у пациентов, принимавших исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup> наблюдалось более высокое качество жизни в процессе лечения химиотерапевтическими препаратами, по данным опросника EORTC QLQ-C30, по сравнению с пациентами, не принимавшими Доновит-ВС<sup>®</sup>.
3. Исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм» имел хорошую переносимость у всех 100% пациентов. В процессе исследования, в группе пациентов, принимающих препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, не было зафиксировано аллергических и анафилактических реакций, значительных колебаний показателей гемодинамики. Ни у одного из пациентов, принимающих исследуемый препарат, не зарегистрированы серьезные ПЯ/ПР и ни один из пациентов не выбыл из исследования по причине ПЯ/ПР. Следует отметить, что в группе пациентов, принимающих исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, количество ПЯ/ПР было значительно меньшим, чем в группе пациентов, не принимающих Доновит-ВС<sup>®</sup> (количество ПЯ/ПР: 93 – в основной группе и 156 – в контрольной).

4. На основании полученных в ходе клинического исследования данных, исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм», может быть рекомендован для медицинского применения у больных с колоректальным раком в качестве препарата сопровождения при проведении курса химиотерапии, с целью предотвращения и снижения степени выраженности токсических реакций и повышения качества жизни пациентов, принимающих химиотерапевтические препараты. Рекомендованная схема лечения: по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3-х месяцев.

Дата отчета:

*Отчёт содержит:* страниц – 153, таблиц — 79, рисунков — 18, библиография — 25 источников.

## 2. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

АД	- артериальное давление
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АСК	- ацетилсалициловая кислота
ВГН	- верхняя граница нормы
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ГЭЦ МЗУ	- Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ИРФ	- индивидуальная регистрационная форма
ДА	- дисперсионный анализ
МПД	- максимально переносимая доза
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
ОБП	- органы брюшной полости
ОГК	- органы грудной клетки
ПР	- побочная реакция
ПЯ	- побочное явление
ПХТ	- полихимиотерапия
КРР	- колоректальный рак
РН	- рандомизационный номер
САД	- систолическое артериальное давление
ДАД	- диастолическое артериальное давление
СН	- сердечная недостаточность
СНР	- стандартное нормальное распределение
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФВЛЖ	- фракция выброса левого желудочка
ХТ	- химиотерапия
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиография
ЦОИВ	- Центральный орган исполнительной власти
GCP	- Good Clinical Practice - Надлежащая клиническая практика
ICH	- International Conference on Harmonisation
t°	- температура тела
EORTC QLQ C-30	- анкета по оценке качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака
CTC NCIC	- Common Toxicity Criteria National Cancer Institute – шкала оценки токсичности Национального института рака

### **3. ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **3.1. Одобрение протокола официальными инстанциями**

До начала проведения исследования, Спонсор исследования предоставил протокол клинического исследования, образец ИРФ, письменную информацию для пациента и форму информированного согласия в Центральный орган исполнительной власти (ЦОИВ) и Комиссию по вопросам этики при КУ «Ровенский областной онкологический диспансер». Данное исследование было начато только после получения решения ЦОИВ о проведении клинического исследования и одобрения протокола Комиссией по вопросам этики.

#### **3.2. Этические аспекты исследования**

Данное клиническое исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации в ее последней редакции, принятой на 64-й Генеральной Ассамблее Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association — WMA), Форталезе, Бразилия, октябрь 2013 г., международными принципами проведения клинических испытаний (ICH GCP), действующими нормативными документами и законодательством Украины.

#### **3.3. Процедура получения информированного согласия**

Письменное информированное согласие было получено у каждого претендента на участие в исследовании до начала проведения любых процедур скрининга.

Информация по данному клиническому исследованию предоставлялась в доступной для пациента форме главным исследователем (или соисследователем) на основании письменной информации и формы информированного согласия. Содержание информации касалось характера клинического исследования, свойств исследуемого препарата, а также возможного риска, связанного с применением препарата, прав и обязанностей пациента, принимающего участие в исследовании.

Письменная информация предоставлялась пациенту, по его желанию, на русском или украинском языке.

Пациентов информировали, о том, что они в любой момент могли отказаться от участия в испытании, без ущерба для дальнейшего лечения.

Пациенты также были ознакомлены с условиями конфиденциальности и использования их персональных данных, в том числе, о необходимости доступа к ним со стороны уполномоченных лиц (в случае аудита, инспекции и т.п.).

Каждому пациенту было предоставлено достаточное количество времени для того, чтобы обдумать возможность своего участия в исследовании и задать исследователю, интересующие его вопросы. Исследователь не оказывал давление на пациента, с целью повлиять на его решение.

Если пациент принимал решение об участии в исследовании, он собственноручно, в 2-х экземплярах, заполнял и подписывал Форму информированного согласия, один экземпляр которой, выдавался пациенту на руки с информацией об участии в клиническом испытании, а также информацией о договоре обязательного страхования его жизни и здоровья, как участника клинического исследования. 2-й экземпляр данной формы оставался в исследовательском центре для последующего хранения в течение 15 лет.

#### **3.4. Конфиденциальность**

Вся документация исследования велась с соблюдением условий строгой конфиденциальности. Исследователь и Спонсор обеспечили защиту персональных данных пациентов, участвующих в исследовании. Необходимые персональные данные участников исследования (например, социо-демографические параметры) были использованы исключительно для достижения целей исследования.

#### **3.5. Страхование**

Данное клиническое исследование перед его началом было застраховано Спонсором исследования в соответствии с действующим законодательством Украины. Страховой защите подлежали все пациенты, которые подписали форму информированного согласия.

Условия и порядок выплаты страховой суммы в случае нанесения ущерба здоровью пациента вследствие лечения исследуемыми препаратами, изложены в договоре о страховании, копию которого предоставил исследователю Спонсор.

**4. ИССЛЕДОВАТЕЛИ И АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА  
ИССЛЕДОВАНИЯ**

<b><u>Спонсор исследования</u></b> ООО НПФ «Аксомед ЛТД» 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда 6, корпус 4. тел. (044) 537-78-41	
<b>Директор</b>	К.т.н., доцент, Аксенов Г.Н.
<b>Научный консультант</b>	Д.мед.н., заслуженный врач Украины Собецкий В.В.

<b>Место проведения исследования</b>	
КУ «Ровенский областной онкологический диспансер», проктологическое отделение 33013, г. Ровно, ул. Александра Олеся, 12 (036) 268-36-69	
<b>Ответственный исполнитель</b>	Зав. отделением, д.мед.н. Жильчук В.Е.
<b>Соисследователи</b>	Максимьяк Г.И. Жильчук А.В.



## 5. ВВЕДЕНИЕ

### 5.1. Описание исследуемого препарата

Исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм» является оригинальной разработкой научно-производственной фирмы «Аксомед ЛТД», представленной к клиническому изучению с целью решения вопроса о возможности регистрации препарата в Украине в качестве лекарственного средства.

Препарат Доновит-ВС<sup>®</sup> относится к противоопухолевым средствам. В состав препарата входит экстракт корнеклубня аконита (борца) – 1 таблетка содержит 10 мкг алкалоида аконитина, вспомогательные вещества – лактоза, кальция стеарат.

#### *Фармакологическое действие.*

По данным доклинических исследований, Доновит-ВС<sup>®</sup> проявляет противоопухолевую активность относительно солидных опухолей с ангиогенеззависимым ростом. Препарат также значительно подавляет процесс метастазирования, уменьшая, как количество метастазов, так и их объем. Противоопухолевый и антиметастатический эффекты носят дозозависимый характер и обусловлены реализацией двух механизмов: антивазкулярного (при суммарных дозах порядка МПД/2) и антиангиогенного (при суммарных дозах менее чем МПД/20). Антиангиогенный механизм действия обуславливает противоопухолевое и антиметастатическое действие только относительно злокачественных новообразований с ангиогенеззависимым ростом.

#### *Предполагаемые показания к применению.*

Препарат предполагается использовать при лечении онкологических заболеваний, как терапию «сопровождения» основного лечения; лечение последствий токсических и лучевых реакций, в качестве поддерживающей (симптоматической) терапии поздних осложнений опухолевых процессов.

Препарат предполагается использовать при I-III стадии опухолевого процесса при:

- опухолях головного мозга (астроцитомы, глиобластомы, медуллобластомы, метастазы меланомы в головной мозг);
- опухолях молочной железы;
- раке предстательной железы;
- раке легких;
- раке матки;
- раке кишечника.

***Возможные противопоказания.***

Гиперчувствительность к компонентам препарата. Характер противопоказаний будет уточняться в процессе проведения клинических исследований.

***Особые предостережения.***

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек и/или печени следует уменьшить суточную дозу в два раза. Препарат включает в состав лактозу, потому его не следует назначать пациентам с редкостными наследственными формами непереносимости галактозы и дефицитом лактазы.

***Способ применения и дозы.***

Взрослым при I-II стадии опухолевого процесса назначают по 1 таблетке 2-3 раза в день в период предоперационной подготовки и через 5-7 дней после оперативного лечения. Послеоперационный курс лечения - 1-3 месяца, возможно сочетание с лучевой и химиотерапией.

Возможные схемы назначения исследуемого препарата будут уточняться в процессе проведения клинических исследований.

***Побочные реакции.***

Возможно появление реакции гиперчувствительности в виде высыпаний, крапивницы, чувства тяжести в эпигастральной области. Характер побочных реакций будет уточняться в процессе проведения клинических исследований.

***Передозировка.***

Применение слишком высоких доз препарата приводит к появлению тошноты, одышки, головной боли, гиперемии лица. Одним из первых признаков передозировки является онемение кончика языка и губ, иногда, ощущение онемения кожи головы.

***Особенности применения.***

Не следует применять препарат на ночь, поскольку у некоторых больных он может вызывать бессонницу.

***Использование при беременности и лактации.*** Данные отсутствуют.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами.*** Данные отсутствуют.

## 5.2. Доклинические исследования препарата Доновит-ВС

Доклинические исследования препарата «Доновит-ВС» (тест-агент ВС-1), проведены Институтом экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. Исследования были проведены на трех видах животных: мышах, крысах и на свиньях породы «вьетнамские вислобрюхие». В результате проведенных исследований были подготовлены следующие отчеты:

1. “Исследование специфической противоопухолевой активности агента ВС-1 (название препарата Доновит-ВС на этапе доклиники) по отношению к карциноме легких Льюис с низким метастатическим потенциалом (LLC/R9)”.

2. “Сравнительное исследование специфической противоопухолевой активности агента ВС-1 по отношению к вариантам карциномы Льюис LLC и LLC/R9 с разной зависимостью от ангиогенеза ”

3. “Исследование специфической фармакологической активности препарата ВС-1 по отношению к меланоме B16”

4. “Исследование специфической противоопухолевой активности агента ВС-1 по отношению к вариантам карциномы Герена крыс с высокими и низкими темпами опухолевого роста”

5. “Исследование противоопухолевой и антиметастатической активности ВС-1 по отношению к опухолевым моделям: карцинома легких Льюис LLC/R9, саркома (S 180) и лимфоидная лейкемия L1210”

6. “Исследование специфической противоопухолевой активности агента ВС-1 по отношению к глиоме головного мозга крыс”

7. “Влияние ВС-1 на длительность жизни мышей с карциномой Льюис”

8. “Сравнительное исследование противоопухолевой активности ВС-1 по отношению к асцитной и солидной формам саркомы Эрлиха”

9. “Определение максимально переносимой дозы (МПД) и анализ острой токсичности агента ВС-1 на мышах и крысах”

10. “Исследование кумулятивных свойств и хронической токсичности агента ВС-1 на мышах”

11. “Изучение иммунотоксичности ВС-1 на мышах”

12. “Исследование кумулятивных свойств и хронической токсичности агенту ВС-1 на свиньях породы вьетнамские вислобрюхие”

**Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:**

А) ВС-1 оказывает выраженное противоопухолевое действие в отношении злокачественных новообразований с ангиогенез-зависимым ростом и малоэффективен в отношении опухолей с невыраженной васкулярной сетью. Это указывает на антиангиогенный механизм противоопухолевого действия данного агента.

Б) ВС-1 оказывает противоопухолевое действие в отношении злокачественных новообразований головного мозга (на примере глиомы крыс), что выражается в увеличении продолжительности жизни более чем на 19 %.

В) ВС-1 не оказывает противоопухолевого действия в отношении асцитной формы карциномы Эрлиха. В то же самое время солидная форма этой опухолевой модели является чувствительной к действию ВС-1, что проявляется в выраженной стабилизации опухолевого роста, обеспечивающей торможение роста опухоли более чем на 77 %.

Г) Метронормальное введение ВС-1 в суммарной дозе МПД/2 приводит к увеличению продолжительности жизни мышей с карциномой Льюис на 73%.

Д) ВС-1 оказывает выраженное антиметастатическое действие в отношении опухолевых клеток LLC/R9 при пассивном и спонтанном метастазировании. В результате эксперимента установлено, что ВС-1 оказывает выраженное антиметастатическое действие по отношению к карциноме Льюис резистентной к cis-DDP. Процент торможения метастазирования, оцененного по среднему количеству метастазов в группе, составил 92,2%.

Е) Выдвинутая гипотеза о том, что ВС-1 оказывает высокое противоопухолевое действие в отношении быстрорастущих опухолей, подтвердилась в опытах на двух вариантах карциномы Герена.

Ж) Применение тест агента ВС-1 в дозе МПД/2 оказалось не эффективным в отношении опухолевой модели L1210 лимфоидного происхождения.

З) ВС-1 в дозе МПД/2 проявил противоопухолевую активность в отношении саркомы S 180, которая выражалась в торможении роста опухоли на 60% на 19 сутки, после перевивки опухоли.

И) Исследуемый тест-агент в дозе МПД/2 проявил противоопухолевую и антиметастатическую активность в отношении карциномы легких Льюис LLC, которая выражалась в излечении 40% животных и в отсутствии метастазов у 37% животных опытной группы.

Результаты доклинических исследований опубликованы в статье:

ANTICANCER ACTIVITY OF ACONITINE-CONTAINING HERBAL EXTRACT BC1. *Exp Oncol* 2004 26,4, 307-311.

Препарат Доновит-ВС в 2003 году был зарегистрирован в Украине как биологически активная добавка (БАД). На протяжении ряда лет в Главном военном клиническом госпитале МО Украины, Киевском городском онкодиспансере и клинике «Медиком» Доновит-ВС использовался в составе комплексной терапии иммунодефицитных состояний, персистирующих вирусных инфекций, а также опухолевых заболеваний III-IV клинической стадии в качестве монотерапии и терапии сопровождения - после ПХТ и лучевой терапии опухолей различного генеза.

При лечении онкологических заболеваний III-IV клинической стадии, Доновит-ВС включался в схемы лечения, как терапия «сопровождения» основного лечения; лечение последствий токсических и лучевых реакций, поддерживающая (симптоматическая) терапия поздних осложнений опухолевых процессов. Сроки лечения составили от 2-х месяцев до 2,5 лет. Улучшение определялось по общему самочувствию пациентов, стабилизации показателей гемодинамики, уменьшению проявлений компрессионного, отека и диспепсического синдромов. Сроки наступления первичных эффектов - от 2-х недель до 1 месяца. Курсы лечения носили непрерывный характер с периодической консолидацией эффекта. Особенно отчетливый эффект, с пролонгированием сроков выживаемости, отмечался у больных с опухолями головного мозга и легких. Так, число позитивных реакций на лечение составило 70%, а у больных с опухолями указанных локализаций – 82%.

Использование БАД Доновит-ВС при ХОЗЛ, бронхиальной астме, остеохондрозах, депрессивных синдромах усиливало действие базисных препаратов, уменьшалась их доза, что позволяло достичь клинического эффекта за более короткие сроки.

Побочных действий при использовании препарата Доновит-ВС не отмечалось ни в одном случае. Уход от лечения не сопровождался синдромом отмены. Более подробные сведения о клинических наблюдениях препарата представлены на сайте НПФ «Аксомед» [www.aksomed.kiev.ua](http://www.aksomed.kiev.ua) и [donovit.com](http://donovit.com)

### 5.3. Результаты I фазы клинического исследования препарата Доновит-ВС®.

I фаза клинического исследования препарата Доновит-ВС®, таблетки производства ООО «Астрафарм» была проведена на базе Ровенского областного онкологического диспансера. В исследование были включены 20 пациентов мужского и женского пола, в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом: колоректальный рак, T<sub>2-4</sub> N<sub>0-2</sub> M<sub>0</sub> после хирургической резекции опухоли и 4-х курсов полихимиотерапии. Все включенные пациенты, методом простой рандомизации были распределены в соотношении 1:1 в 2 группы по 10 человек. Пациенты каждой из групп получали исследуемый препарат по различным схемам: I группа – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 28 дней; II группа – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 28 дней. Задачами исследования являлись: оценка переносимости и выявление возможных побочных реакций на исследуемый препарат, и сравнение переносимости двух различных схем лечения исследуемым препаратом.

Данные, полученные в исследовании, позволили сделать вывод о хорошей переносимости исследуемого препарата во всех изучаемых схемах лечения. Препарат не оказал отрицательного влияния на результаты объективных клинических и лабораторных исследований, что позволило выразить обобщенную оценку переносимости лечения, как «хорошую» в обеих сравниваемых группах.

## 6. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Целью** данного исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС®, таблетки производства ООО «Астрафарм», применяемого у пациентов с колоректальным раком на фоне химиотерапии в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию.

### **Задачи исследования:**

- изучить влияние исследуемого препарата на степень токсичности химиотерапии (по шкале токсичности CTC NCIC);
- изучить влияние исследуемого препарата на качество жизни пациента (по шкале EORTC QLQ - C 30);

- сравнить результаты лечения, полученные в основной и контрольной группах с целью установления превышающей эффективности лечения в группе пациентов, получающих химиотерапию + Доновит-ВС® в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию.

## **7. ОПИСАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **7.1. Дизайн исследования**

Данное исследование проводилось, как открытое сравнительное рандомизированное в параллельных группах.

### **7.2. Количество пациентов (запланированное и проанализированное)**

Запланированное количество пациентов: 60 пациентов (30 пациентов — основная группа и 30 пациентов — контрольная группа).

Количество пациентов, рандомизированных в исследование – 60.

Количество пациентов, закончивших исследование по протоколу - 60.

### **7.3. Общее описание исследования**

В исследовании приняли участие 60 пациентов, находящихся на лечении в проктологическом отделении Ровенского областного онкодиспансера и, соответствующих критериям включения/исключения, описанным в протоколе исследования. У пациентов, включенных в исследование, был диагностирован: рак прямой кишки, стадия заболевания T<sub>2-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>, или рак ободочной кишки, стадия заболевания T<sub>3-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>. Диагноз был подтвержден данными морфологического исследования. Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена хирургическая резекция опухоли и назначена химиотерапия по схеме FOLFOX-4.

После клинической оценки, подходящим кандидатам предоставляли устную и письменную информацию об исследуемом препарате и исследовании. Всем потенциальным участникам исследования предоставлялось время для обдумывания своего участия в исследовании и возможность задать вопросы исследователю. У всех потенциальных участников исследования было получено письменное информированное согласие перед началом любых процедур исследования.

Потенциальные пациенты проходили скрининговые процедуры на Визите 1. Скрининг проводился на 5-7 день после операции и длился до 7 дней.

Если пациент отвечал всем критериям включения/невключения, его распределяли, методом простой рандомизации, в одну из групп лечения: основную или контрольную. Пациенты основной и контрольной групп, начиная с 14 дня после операции, получали полихимиотерапию по схеме FOLFOX-4, в виде 6 курсов с интервалом 14 дней. Кроме этого, пациенты основной группы, начиная с 14 дня после операции, на фоне химиотерапии получали исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

**Таблица 1 - План терапии в основной и контрольной группе**

<b>В<sub>1</sub></b>	<b>В<sub>2</sub></b>	<b>В<sub>3</sub></b>	<b>В<sub>4</sub></b>	<b>В<sub>5</sub></b>	<b>В<sub>6</sub></b>	<b>В<sub>7</sub></b>	<b>В<sub>8</sub></b>
<b>Д (-7-0)</b>	<b>Д<sub>0</sub></b>	<b>Д 14</b>	<b>Д 28</b>	<b>Д 42</b>	<b>Д 56</b>	<b>Д 70</b>	<b>Д 90(±3)</b>
<b>Скрининг</b>	<b>Рандоми- зация</b>						<b>Заклю- ч. визит</b>
<b><u>Основная группа</u></b>							
<b>Химиотерапия + Доновит-ВС<sup>®</sup></b>							
	<b>1-й курс ХТ</b>	<b>2-й курс ХТ</b>	<b>3-й курс ХТ</b>	<b>4-й курс ХТ</b>	<b>5-й курс ХТ</b>	<b>6-й курс ХТ</b>	
	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓
<b><u>Контрольная группа</u></b>							
<b>Химиотерапия</b>							
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
<b>В - визит</b>							
<b>Д - день</b>							

Каждому больному планировали проведение 6 курсов химиотерапии. Пациенты, принявшие менее 6 курсов химиотерапии, продолжали участие в исследовании, не зависимо от того в какую группу, основную или контрольную, они входили.

Регистрация данных обследования пациентов (Визиты) производилась в следующие временные точки: до лечения, затем каждые 14 дней (за 1-2 дня до проведения очередного курса ХТ) в течение 3-х месяцев. Последний, заключительный визит выполнялся на 90 день от начала лечения, не зависимо от того, сколько курсов ХТ принял пациент.

Перед началом испытания каждому больному проводили: физическое обследование, рентгенографию грудной клетки, общий развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, определяли функциональное состояние по шкале ECOG. Дополнительные оценки до испытания включали КТ или МРТ органов брюшной полости, проведенных до оперативного вмешательства.



Все, включенные в исследование пациенты, имели функциональный статус по шкале ECOG от 0 до 2 баллов и ожидаемую продолжительность жизни не менее 12 недель. Дополнительные критерии включали достаточный резерв костного мозга (содержание лейкоцитов  $\geq 2,0 \times 10^9$  кл/л, нейтрофилов  $\geq 1,5 \times 10^9$  кл/л; тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$ /л, уровень гемоглобина  $\geq 100$  г/л), а также достаточную функцию печени и почек (АСТ, АЛТ не превышали верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза; общий билирубин не превышал верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза; креатинин не превышал верхнюю границу нормы более чем в 1,25 раза). Больных не включали в исследование в случае активной инфекции, а также любого нестабильного терапевтического или психиатрического состояния, которое, по мнению исследователя, могло нарушить способность пациента завершить исследование или препятствовать участию в нем. Не могли участвовать в исследовании беременные или кормящие грудью женщины.

В процессе исследования, больным, перед каждым курсом химиотерапии проводили физическое обследование, регистрировали субъективные жалобы, проводили общий развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи, ЭКГ, проводили оценку токсичности химиотерапии согласно критериям ВОЗ по шкале CTC NCIC, определяли функциональное состояние по шкале ECOG, Кроме этого, больные на 2, 4, 6 и 8 визитах заполняли анкету качества жизни EORTC - QLQ - C 30.

Все больные, получившие, по крайней мере, два курса лечения, считались пригодными для оценки эффективности лечения исследуемым препаратом. Все рандомизированные больные, принявшие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, оценивались в отношении переносимости.

Результаты всех проводимых обследований пациента, регистрировались в первичной и вторичной медицинской документации (ИРФ).

#### **7.4. Рандомизация**

Распределение пациентов в группы лечения производилось на основании рандомизационной схемы, сформированной на основе таблицы случайных чисел, полученных при помощи генерации случайных чисел программы MS Excel.

Для проведения процедуры распределения в группы лечения, Спонсор предоставил исследователю конверты, пронумерованные в соответствии с рандомизационной схемой. На конвертах обозначался рандомизационный

номер пациента (от 01 до 60), в конверте – группа, в которую должен быть распределен пациент. Рандомизационные номера присваивались пациентам в хронологической последовательности в соответствии с присвоением им скрининговых номеров. На конверте исследователь указывал инициалы пациента и дату рандомизации. В процессе исследования велся журнал скрининга/рандомизации пациентов.

#### **7.5. Продолжительность участия пациента в исследовании**

Продолжительность участия пациента в исследовании составила 3 месяца + (3-7) дней, из них: 3 -7 дней составлял скрининг и 3 месяца – лечение.

#### **7.6. График процедур исследования**

Регистрация изучаемых показателей производилась до начала лечения, затем через каждые 12 дней после каждого курса ХТ (после 6-го курса - через 20 дней) в течение 3-х месяцев.

Периодичность обследования пациентов и регистрация полученных данных производились в соответствии со следующим графиком:

**Таблица 2 - График процедур исследования**

Точки регистрации данных	Скрининг	Лечение после операции (6 курсов ХТ с интервалом в 14 дней по схеме FOLFOX-4)						
		1-й курс ХТ <sup>1</sup>	2-й курс ХТ <sup>1</sup>	3-й курс ХТ <sup>1</sup>	4-й курс ХТ <sup>1</sup>	5-й курс ХТ <sup>1</sup>	6-й курс ХТ <sup>1</sup>	Через 20 дней после окончания 6-го курса ХТ
<b>Дни</b>	<b>Д (-7-0)</b>	<b>Д0</b>	<b>Д 14</b>	<b>Д 28</b>	<b>Д 42</b>	<b>Д 56</b>	<b>Д 70</b>	<b>Д 90</b>
<b>Визиты</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Анамнез	*							
Получение письменного Информированного согласия	*							
Тест на беременность	*							
МРТ или КТ ОБП <sup>2</sup>	*							
R-графия ОГК <sup>2</sup>	*							
ЭКГ в покое	*		*	*	*	*	*	*
Клиническое обследование	*	*	*	*	*	*	*	*
- общий анализ мочи - общий анализ крови - б/х анализ крови	*		*	*	*	*	*	*
Оценка функционального состояния по шкале ECOG	*		*	*	*	*	*	*
Оценка степени токсичности терапии по шкале CTC NCIC			*	*	*	*	*	*
Оценка качества жизни по шкале EORTC - QLQ - C 30		*		*		*		*
Оценка соответствия пациента критериям включения/не вкл.		*						
Рандомизация, назначение лечения		*						
Выдача исследуемого препарата		*		*		*		
Выявление и регистрация возможных ПЯ/ПР			*	*	*	*	*	*

<sup>1</sup> Обследование пациентов и регистрации данных производилось за 1-2 дня до начала каждого курса ХТ.

<sup>2</sup> Если R-графия ОГК и МРТ или КТ ОБП была проведена не ранее, чем за 4 недели до скрининга, повторное исследование у данного пациента в процессе скрининга не проводилось.

**Отчет клинического исследования**

**Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.**

**Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**

## **7.7. План визитов**

### **Визит 1 (скрининг):**

- регистрация демографических и физических данных (возраст, рост, масса тела);
- сбор анамнеза (оценка всех систем организма, характеристика опухоли, вид и объем операции, терапия в течение последних 3-х месяцев);
- тест на беременность (для женщин репродуктивного возраста);
- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- МРТ или КТ ОБП;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациента шкале ECOG;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови.

### **Визит 2 (за 1-2 дня перед 1-м курсом ХТ):**

- определение соответствия пациента критериям включения/не включения по результатам скрининга;
- рандомизация;
- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- оценка качества жизни пациента по шкале EORTC - QLQ - C 30;
- назначение лечения;
- выдача исследуемого препарата.

### **Визит 3 (перед 2-м курсом ХТ):**

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациента шкале ECOG;
- оценка степени токсичности терапии по шкале CTC NCIC ;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;

**Отчет клинического исследования**

**Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.**

**Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**

- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР.

**Визит 4 (перед 3-м курсом ХТ):**

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациента шкале ECOG;
- оценка степени токсичности терапии по шкале CTC NCIC ;
- оценка качества жизни пациента по шкале EORTC QLQ - C 30;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР;
- выдача/учет исследуемого препарата.

**Визит 5 (перед 4-м курсом ХТ):**

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациента шкале ECOG;
- оценка степени токсичности терапии по шкале CTC NCIC;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР.

**Визит 6 (перед 5-м курсом ХТ):**

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациента шкале ECOG;
- оценка степени токсичности терапии по шкале CTC NCIC;
- оценка качества жизни пациента по шкале EORTC - QLQ - C 30;
- общий анализ крови;

- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР;
- выдача/учет исследуемого препарата.

**Визит 7 (перед 6-м курсом ХТ):**

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациента шкале ECOG;
- оценка степени токсичности терапии по шкале CTC NCIC;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР.

**Визит 8 (заключительный):**

- объективное обследование;
- измерение АД, ЧСС, t тела;
- регистрация проводимой терапии, включая сопутствующую;
- ЭКГ в покое;
- оценка функционального состояния пациентки шкале ECOG;
- оценка степени токсичности терапии по шкале CTC NCIC;
- оценка качества жизни пациента по шкале EORTC QLQ - C 30;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- регистрация ПЯ/ПР.

**7.8. Процедуры и методы исследования**

**1). Получение Информированного согласия.**

До начала каких-либо диагностических и лечебных процедур, связанных с данным исследованием, у всех потенциальных участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Каждый пациент собственноручно, в 2-х экземплярах заполнил и подписал Форму информированного согласия, один экземпляр которой был выдан на

**Отчет клинического исследования**  
**Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.**  
**Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**

руки пациенту, другой - оставался в исследовательском центре для последующего хранения в течение 15 лет.

Факт обсуждения информированного согласия должен был зафиксирован в истории болезни и ИРФ с указанием даты подписания.

## **2). Сбор анамнеза.**

Анамнез жизни и заболевания проводился по общепринятой методике и включал: характеристику опухоли, стадию заболевания, вид и объем операции, результаты R-графии ОГК и КТ или МРТ ОБП до оперативного вмешательства, сопутствующие заболевания, терапию, которую пациент принимал в течение последних 3-х месяцев. Анамнез жизни и заболевания пациента был отражен в первичной документации и ИРФ.

## **3). Тест на беременность.**

Проводился у женщин репродуктивного возраста, при помощи тест-полосок в моче. Женщины репродуктивного возраста, на момент включения в исследование, использовали адекватные методы контрацепции и были согласны продолжить их применение в течение всего исследования и 30 дней после последнего приема исследуемого препарата. Приемлемыми методами контрацепции считались: внутриматочная спираль, барьерный метод (презерватив, противозачаточный колпачок, шеечный колпачок либо спермицид), гормональная контрацепция, выполненная ранее хирургическая стерилизация.

## **4). Объективный осмотр.**

Включал в себя оценку общего состояния пациента, осмотр по органам и системам. В первичной документации и ИРФ отмечался результат обследования каждой системы на первом визите. На последующих визитах в первичную документацию и ИРФ вносили данные об изменениях, зафиксированных в ходе осмотра. Выявленным изменениям давалась краткая оценка на предмет их соответствия ПЯ/ПР.

## **5). Измерение ЧСС, АД и температуры тела.**

Измерение ЧСС, АД и температуры тела производились на каждом визите в процессе исследования. Измерение артериального давления производили по стандартной методике, после 15-минутного отдыха пациента, трехкратно с перерывами между измерениями не менее 10 минут. В ИРФ фиксировали средние значения результатов трехкратного измерения. ЧСС измеряли однократно.

**Отчет клинического исследования**  
**Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.**  
**Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**

Температуру тела измеряли в подмышечной впадине, ртутным термометром.

**6). ЭКГ в покое** проводилось до начала лечения, затем перед каждым курсом ХТ и на заключительном визите.

В случае значимых изменений по результатам ЭКГ проводилась консультация кардиолога.

**7). R-графия ОГК и МРТ или КТ органов брюшной полости** проводились на этапе скрининга или учитывались результаты исследований, проведенных не ранее, чем за 4 недели до скрининга.

**8). Оценка функционального состояния по шкале ECOG**, предназначенной для определения работоспособности онкологических больных по степеням от 0 до 4, где 0 — больной сохраняет полную активность; 4 — не может выполнять самообслуживание.

**Таблица 3 - Шкала ECOG**

Балл	Признак
0	Нет симптомов
1	Есть симптомы, но повседневная активность сохранена
2	Проводит менее половины дневного времени в постели
3	Проводит в постели половину дневного времени и более
4	Не встает, требует ухода

**9). Оценка токсичности химиотерапии проводилась по шкале оценки токсичности, Common Toxicity Criteria NCIC, (CTC NCIC).**

В шкале приведены объективные и субъективные проявления различных видов токсичности химиотерапии по 5 градациям: 0 — нет токсичности, 1 — малая токсичность, 2 — средняя токсичность, 3 — тяжелая токсичность и 4 — угрожающая жизни токсичность.

Оценка токсичности химиотерапии по шкале проводилась, начиная с 3-го визита за 1-2 дня до очередного курса ХТ, а также на заключительном визите.

**Таблица 4 – Шкала оценки токсичности химиотерапии**

Показатель	Степень токсичности				
	0	1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	>110 г/л	95-109 г/л	80-94 г/л	65-79 г/л	<65 г/л
Лейкоциты 10 <sup>9</sup> /л	>4,0	3-3,9	2-2,9	1,0-2,0	<1,0
Нейтрофилы 10 <sup>9</sup> /л	>2	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
Тромбоциты	>100	75-99	50-74	25-49	<25



<b>10<sup>9</sup>/л</b>					
<b>Кровотечение</b>	Отсутствует	Слабые петехии	Не требуют лечения, или перелив. крови	Выраженное, требует перелив. крови до 4 раз по 500 мл	Необходимо перелив. крови >, чем 4 раза по 500 мл
<b>Билирубин</b>	<1,25 x N <sup>a</sup>	1,25-2,5 x N <sup>a</sup>	1,25-5,0 x N <sup>a</sup>	5,1-10,0 x N <sup>a</sup>	> 10,0 x N <sup>a</sup>
<b>АСТ, АЛТ</b>	<1,25 x N <sup>a</sup>	1,25-2,5 x N <sup>a</sup>	1,25-5,0 x N <sup>a</sup>	5,1-10,0 x N <sup>a</sup>	> 10,0 x N <sup>a</sup>
<b>Диарея</b>	Отсутствует	Исчезает меньше, чем за 2 суток	Терпима больше 2 суток	Нетерпима, требует лечения	Геморрагии и дегидратация, требует в/в вливания жидкости
<b>Тошнота, рвота</b>	Отсутств.	Тошнота	Рвота, которая проходит	Рвота, которая требует лечения	Нестерпимая рвота
<b>Состояние полости рта</b>	Без изменений	Зуд, изжога, эритема	Эритема, язвы, прием пищи свободный	Язвы, тяжело принимать пищу, необходима только жидкая еда	Принимать пищу невозможно
<b>Протеинурия</b>	Отсутств.	1+<0,3 г/л	2-3+<3-10 г/л	4+<10 г/л	Нефротический синдром
<b>Гематурия</b>	Отсутств.	Микроскопическая	Макроскопическая	Макроскопическая+сгустки	Обструкционная уропатия
<b>Легочные изменения</b>	Отсутств.	Рентгенологические изменения минимальны	Умеренные симптомы, которые не требуют специального лечения	Периодическая одышка в покое	Одышка постоянная, требует постоянного нахождения в постели
<b>Температура</b>	Нормальная	Меньше 38°C	38°C-40°C	Больше 40°C	Повышение температуры со снижением АД/коллапс
<b>Аллергические реакции</b>	Отсутств.	Дерматит или отек	Бронхоспазм, не требующий лечения	Бронхоспазм, требующий лечение	Анафилактический шок
<b>Кожные проявления</b>	Отсутств.	эритема	Сухое шелушение, везикулы, зуд	Мокрое шелушение, язвы	Некрозы, требующие оперативного вмешательства, дерматит со слущиванием
<b>Волосы</b>	Без изменений	Минимальная потеря волос	Умеренная гнездовая алопеция	Полная, но восстанавливаемая алопеция	Полная, но невосстанавливаемая алопеция
<b>Инфекция</b>	Отсутств.	Местная	Средней степени	Тяжелая	Угрожающая, сепсис
<b>Нарушения сердечного ритма</b>	Отсутств.	Синусовая тахикардия > 100 уд/мин в	Однофокусная желудочковая экстрасистолия,	Многофокусная экстрасистолия	Желудочковая тахикардия

		покое	мерцательная аритмия		
<b>Нарушения функции сердца</b>	Отсутств.	Бессимптомные нарушения сердечной деятельности	Проходящая симптоматическая дисфункция, не требующая лечения	Симптоматическая дисфункция, коррегируемая лечением	Симптоматическая дисфункция, не коррегируемая лечением
<b>Перикардит</b>	Отсутств.	Бессимптомное накопление жидкости	Симптоматические нарушения, не требующие лечения	Тампонада, требующая лечения, функции миокарда	Тампонада, требующая хирургического вмешательства
<b>Нейротоксичность: состояние</b>	Настороженность	Проходящая сонливость	Сонливость/время, которое нет сна <50%	Сонливость/время, которое нет сна >50%	Кома
<b>Периферические нейропатии</b>	Отсутств.	Парестезии/или снижение сухожильных рефлексов	Тяжелые парестезии, умеренная слабость	Непереносимые парестезии, потеря двигательных реакций	Паралич
<b>Запоры<sup>б</sup></b>	Отсутств.	Редкие	Умеренные	Зуд живота	Вздутие живота, рвота
<b>Боль<sup>в</sup></b>	Отсутств.	Слабая	Умеренная	Сильная	Непереносимая, требующая применения наркотиков

N<sup>а</sup> – верхняя граница нормальных показателей.

б - запоры, которые не связаны с применением наркотиков.

в - боль, связанная с лечением, а не с болезнью.

**10). Оценка качества жизни производилась при помощи анкеты Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ - C 30 (Приложение В).**

Анкета EORTC QLQ - C 30 состоит из 9 основных шкал: 5 функциональных шкал, отражающих физическое, ролевое, познавательное, эмоциональное, социальное функционирование; 3 симптоматических шкалы, включающих утомляемость, боль, тошноту и рвоту; шкала общего состояния здоровья и уровня качества жизни. Также в анкету включены дополнительные симптомы (одышка, нарушение сна, снижение аппетита, запор, понос и денежные затруднения, которые вызвало само заболевание и его лечение). Состояние по каждой из шкал оценивали в пределах 4 градаций: нет – 1 балл; скорее нет, чем нет – 2 балла; скорее да, чем нет – 3 балла; да – 4 балла.

Анкету пациент заполнял самостоятельно на 2, 4, 6 и 8 визитах. Исследователь подсчитывал сумму баллов и вносил данные в ИРФ.

**11). Лабораторные исследования** проводились на скрининге, затем перед каждым курсом химиотерапии (начиная со 2-го курса) и на заключительном визите.

Лабораторные исследования проводились по следующим показателям:

- общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ);
- общий анализ мочи (рН, удельный вес, белок, сахар, лейкоциты, эритроциты, эпителиальные клетки, соли);
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза).

В случае изменения какого-либо из лабораторных показателей, врач-исследователь делал заключение о его клинической значимости.

### **12). Выявление и регистрация возможных ПЯ/ПР**

Выявление ПЯ/ПР производилось на основании жалоб пациента, данных объективного осмотра и данных лабораторных исследований.

Опрос пациента на предмет возникновения ПЯ/ПР производился исследователем на каждом визите в процессе исследования.

### **13). Дополнительные методы обследования.**

В процессе проведения исследования, врач-исследователь, при необходимости, мог использовать любые другие лабораторные, инструментальные и клинические методы обследования для диагностики и оценки состояния пациентов.

## **8. КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ**

### **8.1. Критерии включения пациентов в исследование**

В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет;
- диагноз: колоректальный рак (рак прямой кишки T<sub>2-4</sub> N<sub>0-2</sub> M<sub>0</sub>, рак ободочной кишки T<sub>3-4</sub> N<sub>1-2</sub> M<sub>0</sub>);
- пациенты после хирургической резекции опухоли, которым назначена адьювантная химиотерапия по схеме FOLFOX-4;
- гистологическое или цитологическое подтверждение колоректального рака;

Отчет клинического исследования

Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.

Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.

- прогнозируемая продолжительность жизни не менее 12 недель (3 месяца);
- функциональное состояние больного до операции 0-2 балла по шкале ECOG;
- для женщин репродуктивного возраста - отрицательный результат теста на наличие беременности, а также использование надежных средств контрацепции в период исследования;
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

### **8.2. Критерии не включения пациентов в исследование**

В исследование не включались пациенты, имеющие хотя бы один из следующих критериев:

- известная гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата;
- беременность, лактация;
- предшествующая полихимиотерапия менее чем за 2,5 месяца до включения в данное исследование;
- число лейкоцитов  $< 2,0 \times 10^9$  кл/л;
- количество нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9$  кл/л;
- количество тромбоцитов  $< 100 \times 10^9$  кл/л;
- уровень гемоглобина  $< 100$  г/л;
- креатинин превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,25 раза;
- трансаминазы (АСТ, АЛТ) превышают верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза; общий билирубин превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза;
- любое нестабильное терапевтическое или психиатрическое состояние, которое, по мнению исследователя, может нарушить способность пациента завершить исследование или препятствовать участию в исследовании;
- необходимость приема нерекомендуемых препаратов (см. раздел 8.2);
- участие в любом другом клиническом испытании.

### **8.3. Критерии досрочного выбывания пациентов из исследования**

Любой пациент мог отозвать информированное согласие и прекратить участие в исследовании в любое время и по любой причине. Кроме того, пациенты могли быть отстранены исследователем от приема исследуемого препарата и от исследования в целом при следующих обстоятельствах:

- возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных ПЯ/ПР, требующих отмены препарата;
- значительное ухудшение общего состояния пациента в период исследования;
- необходимость назначения пациенту препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования;
- несоблюдение пациентом режима лечения;
- несоблюдение пациентом процедур, предусмотренных протоколом.

В случае досрочного выбывания пациента из исследования, исследователю рекомендовалось, для оценки безопасности исследуемой терапии, выполнить пациенту процедуры Визита 8.

## **9. ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ: МАРКИРОВКА, ПОЛУЧЕНИЕ, УЧЕТ И ХРАНЕНИЕ**

### **9.1. Исследуемый препарат**

*Название:* Доновит-ВС®.

*Лекарственная форма:* таблетки.

*Состав:* экстракт корнеклубня аконита (борца) – 1 таблетка 10 мкг алкалоида аконитина, вспомогательные вещества – лактоза, кальция стеарат.

*Фармакотерапевтическая группа.* Противоопухолевые средства.

*Физико-химические свойства:* Таблетки светло-коричневого цвета, плоскоцилиндрической формы со скошенными краями или двояковыпуклые.

*Упаковка:* по 30 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке.

*Производитель:* ООО «Астрафарм».

### **9.2. Маркировка**

На этикетке/упаковке исследуемого препарата была приведена следующая информация: название производителя, адрес; название препарата; состав; форма выпуска; номер серии; условия хранения; дата выпуска, дата конечного срока использования (число, месяц, год); обозначение: «Хранить в недоступном для детей месте»; обозначение: «Для клинического исследования».

### **9.3. Условия передачи, учета и возврата исследуемого препарата**

Исследуемый препарат был предоставлен клинической базе Спонсором (ООО НПФ «Аксомед ЛТД»). Передача препарата была подтверждена актом передачи. В акте указывалось количество исследуемого препарата, серия и дата передачи.

Исследуемый препарат использовался только в целях проведения данного клинического исследования в строгом соответствии с протоколом.

Исследуемый препарат выдавался пациенту в соответствии со схемой рандомизации на 2, 4 и 6 визитах в количестве, необходимом для лечения в течение 1 месяца. Пациенты во время каждого последующего визита в клинику приносили все использованные и неиспользованные упаковочные материалы, а также неиспользованные таблетки.

Исследователь вел журнал выдачи/возврата исследуемого препарата. В журнале указывалось количество выданного/возвращенного препарата, дата выдачи/возврата, рандомизационный номер и инициалы пациента, а также ФИО лица, выдавшего препарат.

Подсчет исследуемых препаратов документировался на протяжении всего исследования. После завершения исследования, исследователь предоставил Спонсору отчет об использовании исследуемого препарата.

### **9.4. Условия хранения**

Исследуемый препарат хранился в защищенном от света месте, при температуре до 25°C, в помещении, доступ к которому имеется только у ответственного исследователя и уполномоченного им лица.

Пациенты, получавшие исследуемый препарат, были проинструктированы об условиях его хранения.

## **10. ЛЕЧЕНИЕ**

### **10.1. Схема лечения.**

Пациенты основной и контрольной групп получали химиотерапию в соответствии с международными стандартами лечения колоректального рака по схеме FOLFOX-4, начиная с 14 дня после операции с интервалом в 14 дней:

Оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в (1-й день)

Лейковорин 200 мг/ м<sup>2</sup>/сут. в/в (1-й 2-й дни)

5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в (1-й 2-й дни) струйно

**Отчет клинического исследования**

**Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.**

**Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**

5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>/сут. в/в в течение 22 час. (1-й 2-й дни).

Кроме этого, пациенты основной группы, на фоне химиотерапии, начиная с 14 дня после операции, получали исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

Каждому больному планировали проведение 6 курсов химиотерапии. При проведении каждого последующего курса химиотерапии использовали стандартные критерии начала и продолжения лечения: содержание лейкоцитов  $\geq 2,0 \times 10^9$  кл/л, нейтрофилов  $\geq 1,5 \times 10^9$  кл/л; тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$ /л, уровень гемоглобина  $\geq 100$  г/л), трансаминазы не превышают ВГН более чем в 2,5 раза; общий билирубин не превышает ВГН более чем в 1,5 раза; креатинин не превышает ВГН более чем в 1,25 раз, диарея и стоматит отсутствуют или не более, чем 1-й степени, другая токсичность - не более 2-й степени. При несоответствии вышеперечисленным критериям, проведение химиотерапии откладывали до снижения токсичности до 1-й степени или отменяли.

Пациенты, принявшие менее 6 курсов химиотерапии, продолжали участие в исследовании, не зависимо от того в какую группу, основную или контрольную, они входили. Последний, заключительный визит выполнялся на 90 день от начала лечения, не зависимо от того, сколько курсов ХТ принял пациент.

### **10.2. Сопутствующая терапия**

С целью профилактики тошноты и рвоты, проводилась премедикация противорвотными препаратами, в частности 5-НТЗ блокаторами, такими, как ондансетрон, в комбинации с дексаметазоном или метилпреднизолоном.

В качестве сопутствующей терапии пациентам по показаниям назначали также гепатопротекторы и кардиопротекторы.

В процессе исследования также разрешался прием препаратов, постоянно принимаемых пациентом для лечения сопутствующих заболеваний.

### **10.3. Запрещенное лечение**

В процессе исследования пациентам не разрешалось применение следующих групп препаратов:

- средств, обладающих иммуномодулирующим действием;
- иммуносупрессоров;

**Отчет клинического исследования**  
**Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.**  
**Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**

- биостимуляторов, биоингибиторов, адаптогенов.

При необходимости назначения «запрещенных» препаратов, исследователь обязан был исключить пациента из исследования.

#### **10.4. Контроль за соблюдением пациентом схемы назначения исследуемого препарата.**

Контроль за соблюдением пациентом схемы назначения исследуемого препарата, осуществлялся исследователем путем подсчета количества выданных и возвращенных (неиспользованных) пациентом таблеток.

Пациенты во время каждого визита в клинику приносили все использованные и неиспользованные упаковочные материалы, а также неиспользованные таблетки. Данные о каждой выдаче и о каждом возврате исследуемого препарата вносились в журнал учета исследуемых препаратов.

После окончания курса лечения исследователь определял коэффициент «приверженности лечению» пациента по формуле:

$$K_{\text{прив.лечению}} = \frac{(A - B)}{A} \times 100\% ,$$

где:

A – количество таблеток, которые необходимо было принять,

B – количество возвращенных таблеток.

«Приверженность лечению», составляющая менее 80%, расценивалась исследователем, как «неудовлетворительная» и данный пациент не должен был включаться в анализ эффективности.

В данном исследовании коэффициент «приверженности лечению» у всех пациентов был более 80%.

## **11. ПЕРЕМЕННЫЕ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

### **Главная переменная:**

- степень проявления токсичности химиотерапии в процессе лечения (по шкале токсичности СТС NCIC (Common Toxicity Criteria NCIC)).

Оценка токсичности химиотерапии производилась по соответствующим, для применяемой ХТ, клиническим и лабораторным показателям (по каждому в отдельности), таким как: лейкопения, анемия, тромбоцитопения, нарушение функции печени, диарея, тошнота, рвота, состояние полости рта, кожные проявления, алоpecia, нарушения сердечной деятельности и др.

**Отчет клинического исследования**

**Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.**

**Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**



### **Вторичная переменная**

- уровень качества жизни пациента в процессе лечения (по анкете Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ - C 30).

## **12. ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ**

### **12.1. Перечень показателей переносимости**

При оценке переносимости исследуемого препарата учитывались:

- наличие и характер нежелательных явлений, их связь с исследуемым препаратом;
- динамика жизненно важных показателей (АД, ЧСС, t тела);
- динамика данных ЭКГ;
- динамика лабораторных показателей.

### **12.2. Методы и сроки оценки показателей переносимости**

В процессе исследования проводился тщательный мониторинг состояния пациентов. С этой целью во время каждого визита исследователь задавал пациенту вопросы, касающиеся его самочувствия, производил физикальный осмотр пациента, измерение АД, ЧСС и t тела. Заболевания, признаки или симптомы и/или не соответствующие норме лабораторные показатели, которые наблюдались у пациента до включения в исследование, не считались побочными реакциями, если они проявлялись в ходе испытания, за исключением тех случаев, когда происходило ухудшение по интенсивности или частоте их проявления. Изменения лабораторных показателей расценивались, как нежелательные явления в том случае, если они, по мнению исследователя, не являлись следствием, применяемой химиотерапии.

Сбор информации о ПЯ/ПР начинался после того, как пациент подписал форму информированного согласия и у него был применен исследуемый препарат и продолжался до завершения пациентом участия в исследовании.

Информация обо всех, возникших в процессе исследования нежелательных явлениях, связанных и не связанных с процедурами протокола, а также обо всех клинически значимых изменениях лабораторных показателей, регистрировалась в истории болезни и в ИРФ. Для каждого случая ПЯ/ПР оценивалась: его продолжительность, выраженность, серьезность, причинно-следственная связь с исследуемым препаратом. Описывались предпринятые действия, проведенное сопутствующее лечение и исход явления, а также,

**Отчет клинического исследования**  
**Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.**  
**Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.**

явилось ли данное ПЯ/ПР причиной досрочного прекращения пациентом участия в исследовании.

### 12.3. Шкала оценки переносимости

Переносимость препарата оценивалась исследователем по следующей категориальной шкале:

**Таблица 5 – Шкала оценки переносимости**

Категория	Описание категории
<b>Хорошая</b>	При объективном осмотре в динамике не выявляются какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения; пациент не отмечает появления ПЯ/ПР.
<b>Удовлетворительная</b>	При объективном осмотре в динамике выявляются незначительные изменения, которые носят преходящий характер и не требуют проведения дополнительных медицинских мероприятий и/или наблюдаются незначительные ПЯ/ПР, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата.
<b>Неудовлетворительная</b>	При объективном осмотре в динамике выявляются патологические изменения, требующие отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий и/или имеет место ПЯ/ПР, оказывающее значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующее отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий.

## 13. ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ/РЕАКЦИИ (ПЯ/ПР)

### 13.1. Определение ПЯ/ПР

**Побочная реакция (ПР)** - к побочным реакциям следует отнести все отрицательные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы лекарственного средства (ЛС), при условии, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между ЛС и побочной реакцией, т.е. взаимосвязь нельзя исключить.

**Побочное явление (ПЯ)** – любое нежелательное медицинское проявление у исследуемого субъекта, которое не обязательно имеет причинную связь с применением лекарственного средства (изменения лабораторных данных, симптом или заболевание, которые совпадают по времени с применением исследуемого препарата).

Отчет клинического исследования  
Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.  
Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.

**Серьезная побочная реакция или серьезное побочное явление** - любое нежелательное медицинское проявление при применении исследуемого препарата (независимо от дозировки), которое приводит: к смерти, представляет угрозу жизни, требует госпитализации или увеличения срока госпитализации; к длительной или значительной потере трудоспособности или инвалидности; к врожденным аномалиям или недостаткам развития.

**Несерьезная побочная реакция** - это нежелательная реакция, не попадающая под категорию серьезной.

**Непредвиденная побочная реакция** – побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о лекарственном средстве (с брошюрой исследователя для незарегистрированного лекарственного средства или листом-вкладышем/краткой характеристикой для зарегистрированного препарата).

### 13.2. Оценка степени тяжести ПЯ/ПР

- **легкая** - явления транзиторны, не влияют на повседневную активность пациента;
- **средняя** - явления причиняют пациенту некоторое неудобство и могут повлиять на его повседневную активность;
- **выраженная** - явления причиняют пациенту неудобство и мешают выполнению повседневной активности.

### 13.3. Связь ПЯ/ПР с исследуемым препаратом

Оценка причинно-следственной связи наблюдаемых ПЯ/ПР с исследуемым препаратом производилась по следующей шкале:

- **не поддается оценке** – невозможно дать оценку в связи с недостаточностью или противоречивостью имеющихся данных, а также в тех случаях, когда их нельзя верифицировать или дополнить;
- **отсутствует** - нежелательное клиническое проявление или изменения лабораторных показателей не связаны с применением лекарственного средства;
- **возможная** – имеется определенная временная взаимосвязь с приемом лекарственного средства, однако развитие ПЯ/ПР может быть объяснено также и сопутствующим заболеванием и/или приемом другого лекарственного средства;

- **вероятная** – имеется определенная временная взаимосвязь с приемом лекарственного средства, однако вероятность того, что развитие ПЯ/ПР обусловлено сопутствующим заболеванием и/или приемом другого лекарственного средства низка;
- **несомненная** - побочная реакция возникает через определенный промежуток времени после введения препарата, реакция стихает после отмены препарата, симптомы вновь появляются после повторного введения препарата.

#### **13.4. Исход ПЯ/ПР**

- **выздоровление без последствий** - побочное явление купировалось (симптомы отсутствуют и пациенту не проводится лечение для устранения данного ПЯ/ПР);
- **выздоровление с последствиями** - ПЯ/ПР купировалось, однако остались его последствия;
- **без изменений** - ПЯ/ПР не исчезло, симптомы сохранились, не смотря на медицинские мероприятия, предпринятые для его устранения;
- **ухудшение** – произошло усиление симптомов ПЯ/ПР;
- **летальный исход** - пациент умер в результате данного ПЯ/ПР.
- **данные отсутствуют** - утрачена связь с пациентом, вследствие чего невозможно получить надежные данные о состоянии пациента.

#### **13.5. Мероприятия, предпринимаемые в случае возникновения ПЯ/ПР**

В случае возникновения ПЯ/ПР, исследователь должен был предпринять меры медицинского характера, купирующие реакцию. В случае возникновения у пациента ПЯ/ПР, угрожающих здоровью и/или жизни, прием исследуемого препарата должен был быть немедленно прекращен.

За всеми пациентами, у которых в период проведения исследования зарегистрированы ПЯ/ПР, необходимо было осуществлять наблюдение до исчезновения реакции или ее клинически значимых признаков.

#### **13.6. Сообщения о ПР/ПЯ**

При возникновении непредвиденной и/или серьезной ПР/ПЯ, исследователь должен был в течение 24 часов сообщить об этом Спонсору исследования по телефону: (044) 537-78-41 и в письменном виде e-mail: [agn1942@gmail.com](mailto:agn1942@gmail.com). Полный отчет, в котором изложены все подробности

ПР/ПЯ, должен был быть предоставлен в течение 5 дней Спонсору и в течение 15 дней в Комиссию по вопросам этики при ЛПУ.

Исследователь должен был также в течение 5 календарных дней от даты, когда это стало ему известно, сообщать Спонсору обо всех других ПЯ/ПР и/или отклонениях от нормы лабораторных показателей.

В случае смерти испытуемого или возникновения угрозы для жизни, вследствие приема исследуемого препарата, исследователь должен был в течение 7 календарных дней от даты, когда это стало ему известно, предоставить информацию в Комиссию по вопросам этики при ЛПУ. Дополнительная информация относительно этих случаев должна была быть предоставлена в Комиссию по вопросам этики в течение следующих 8 календарных дней.

## 14. МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ

### 14.1. Обоснование количества испытуемых

Данное испытание параллельное, двухгрупповое, с одинаковыми размерами групп проводилось для доказательства превышающей эффективности терапии, включающей химиотерапию + Доновит-ВС® по сравнению с группой пациентов, получающих только химиотерапию.

Планируемая мощность испытания — 80 % (вероятность совершения ошибки второго рода равна 0,2), двусторонняя вероятность совершить ошибку 1-го рода равна 0,05.

В данном испытании такие главные переменные:

- уровень токсичности ХТ для соответствующих клинических и лабораторных показателей согласно шкале СТС NCIC .

Так как все главные переменные, оценивающие токсичность, являются количественными, то для доказательства превышающей эффективности (если предположить, что данные распределены нормально) для каждой главной переменной будет проверяться следующая нулевая гипотеза:

$H_0: \varepsilon \leq \delta$  против  $H_a: \varepsilon > \delta$ , (4),

где:  $\delta \geq 0$ , — величина клинически значимых различий, при которой можно считать, что схема лечения, которая включает ХТ+Доновит-ВС® превышает по эффективности только ХТ);  $\varepsilon$  — различия между группами, которые, как предполагается, будут наблюдаться по данному показателю. В случае количественной главной переменной:

$\varepsilon = \mu$  (основная группа) –  $\mu$  (контрольная группа), (5), где  $\mu$  (основная группа) — среднее арифметическое соответствующей главной переменной для схемы лечения, включающей Доновит-ВС<sup>®</sup>, а  $\mu$  (контрольная группа) — для контрольной группы (без Доновит-ВС<sup>®</sup>).

Предполагается, что любое уменьшение уровня токсичности по каждой из главных переменных является клинически важным. Потому, в данном исследовании, для доказательства превышающей эффективности в основной группе по сравнению с контрольной группой  $\delta$  было взято равным 0 ( $\delta = 0$ ).

Согласно [3] размер выборки для исследования превышающей эффективности может быть оценен при помощи следующего выражения (для каждой главной переменной):

$$n_{\text{контрольная}} = k \cdot n_{\text{основная}}$$

$$n_{\text{основная}} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \times \sigma^2 \times (1 + 1/k)}{(\varepsilon - \delta)^2}, \quad (6)$$

где:  $z_{\alpha}$  и  $z_{\beta}$  — соответствующие процентные точки СНР;  $\delta$  — величина клинически важных различий;  $\varepsilon$  — различия между группами по определенной главной переменной (разность средних арифметических в группах при предположении, что данные распределены нормально);  $\sigma^2$  — дисперсия;  $k$  — коэффициент при разном количестве пациентов в группах (подгруппах);  $n_{\text{основная}}$  и  $n_{\text{контрольная}}$  количество пациентов, которые планируется включить в основную и контрольную группы соответственно;  $\alpha$  — граничная величина ошибки 1-го рода (уровень значимости);  $\beta$  — граничная величина ошибки 2-го рода.

В данном исследовании предполагается, что количество пациентов в сравниваемых группах будет одинаковым ( $k = 1$ ).

Двусторонний уровень значимости  $\alpha$  взят равным 0,05 (5%).

Граничная величина ошибки второго рода  $\beta = 0,2$  (что позволяет достигнуть 80% статистической мощности исследования).

Расчет размера выборки по формуле (6) приведен в таблице ниже:

**Таблица 6 — Исходные данные и результаты оценки размера выборки**

Статистический показатель	Значения
Уровень значимости $\alpha$	0,05
Величина $\beta$	0,2

Статистический показатель	Значения
Процентная точка СНР для $\alpha$	1,96
Процентная точка СНР для $\beta$	0,84
Оцененное ранее стандартное отклонение $s$	1,3*
Оцененная ранее дисперсия $\sigma^2$	1,69
Величина $\delta$	0
Величина $\varepsilon$	1
Рассчитанный размер выборки	27
Скорректированный размер выборки с учетом возможного выбывания пациентов из исследования	30
Стандартное отклонение взято на основании правила $3\sigma$ , исходя из предположения, что оценки будут распределены нормально в диапазоне от 0 до 4 баллов.	

Таким образом, для доказательства превышающей эффективности схемы лечения, применяемой в основной группе, по сравнению со схемой лечения, применяемой в контрольной группе по главной переменной (уровень токсичности ХТ для соответствующих клинических и лабораторных показателей согласно шкале СТС NCIC) достаточно включить по 30 пациентов в каждую группу.

Основываясь на вышеизложенном, в данном исследовании запланировано включение 60 пациентов (30 пациентов в основную группу и 30 пациентов в контрольную группу).

#### 14.2 План статистического анализа

- описание пациентов, включенных в исследование;
- число испытуемых, выбывших из исследования;
- анализ исходной однородности групп;
- анализ эффективности в группах;
- сравнение эффективности между группами;
- анализ переносимости;
- число нежелательных/побочных явлений;
- оценка превышающей эффективности;

— статистические выводы.

### **14.3. Анализ исходной однородности групп**

Анализ однородности групп по возрасту, полу, возрасту, диагнозу, тяжести заболевания, сопутствующим заболеваниям, показателям эффективности и безопасности. Для этого:

а) Использовали методы описательной статистики для описания исходного состояния основной и контрольной групп (для количественных переменных:  $n$ , среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения; для категориальных — частота и доля в процентах).

б) Для оценки однородности основной и контрольной групп по количественным переменным:

— проверялась гипотеза о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе при помощи критерия Шапиро-Уилка. Если данные для какого-либо показателя распределены нормально в обеих группах, то выполнялось сравнение групп по этому показателю посредством критерия Стьюдента для независимых выборок, иначе выполняли сравнение групп по данному показателю, при помощи критерия Манна—Уитни.

в) Для оценки однородности групп по категориальным переменным, выполнили их сравнение посредством критерия хи-квадрат Пирсона. Если предпосылки применения критерия хи-квадрат не выполнялись, то применяли точный критерий Фишера (проверить двустороннюю гипотезу).

г) Сделаны статистические выводы касательно исходной однородности групп по указанным переменным.

### **14.4. Анализ эффективности в группах**

а) Для количественных показателей эффективности оценивали показатели описательной статистики ( $n$ , среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения) в каждой группе для каждого визита.

Для оценки динамики этих показателей выполнялся дисперсионный анализ по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная — значение анализируемого показателя, фактор «визит» — фиксированный)



фактор «субъекты» — случайный. Сравнивались значения на визитах, начиная с последующего с исходным визитом для анализируемой переменной при помощи контрастного анализа (использовались простые контрасты, исходный уровень — референтный). Проверялась нормальность распределения остатков дисперсионного анализа. Если остатки были не распределены нормально, то выполнялось преобразование соответствующего показателя в ранги и выполнялся анализ в рангах.

Динамика анализируемых параметров представлена графически.

#### **14.5. Сравнение эффективности между группами**

а) Для главной переменной, оценивающей токсичность (в баллах), выполняли сравнение между группами на каждом соответствующем визите (в соответствии со схемой обследования пациентов) при помощи критерия Манна – Уитни или критерия Стьюдента для независимых выборок, в зависимости от нормальности распределения сравниваемых наборов данных. Проверку нормальности выполняли при помощи критерия Шапиро – Уилка.

б) Для остальных количественных показателей эффективности (вторичных переменных, измеряемых количественно), сравнивали группы по  $dT_{\text{визит } i} = T_{\text{визит } i} - T_{\text{визит } 1}$ .

Вычислялись для каждого испытуемого по каждому параметру индивидуальные разности  $dT_{\text{визит } i}$ .

Если группы статистически значимо не различались в исходном состоянии, то выполняли сравнение групп по  $dT_{\text{визит } i}$  при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна – Уитни в зависимости от нормальности распределения сравниваемых наборов данных.

Если группы статистически значимо различались в исходном состоянии, то для сравнения групп по  $dT_{\text{визит } i}$  с учетом возможных исходных различий между группами, выполняли ковариационный анализ в каждый момент времени  $T_i$  по схеме: зависимая переменная —  $dT_i$  для соответствующего параметра, фактор «Группа» — фиксированный (уровни: основная и контрольная), ковариата — значение этого параметра на момент времени  $T_{\text{визит } 1}$ . Выполнялся контрастный анализ при помощи простых контрастов между уровнями фактора «Группа». Проверялась нормальность распределения остатков ковариационного анализ при помощи критерия Шапиро-Уилка. Если

остатки не распределены нормально, то выполнялся указанный анализ в рангах. Сделаны выводы относительно различий между группами.

#### **14.6. Анализ переносимости**

а) Результаты лабораторных исследований (показатели общего анализа крови, общего анализа мочи, б/х анализа крови).

Показатели описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения) для каждой группы и визита в соответствии со схемой обследования пациентов. Сравнивались результаты для каждого визита между группами.

Преобразовали каждый показатель в категориальную переменную с категориями: «норма», «вне нормы». Вычислялась для преобразованных переменных в каждой группе и для каждого визита, в соответствии со схемой обследования пациентов, частота и доля в % и оценивалась их динамика в каждой группе.

*б) Результаты измерения ЧСС, АД, температуры тела.*

Показатели описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения) для каждой группы и визита в соответствии со схемой обследования пациентов.

*в) Данные о ПЯ/ПР.*

Показатели описательной статистики (частота и доля в процентах для каждой группы).

*г) Переменная общей переносимости.*

Показатели описательной статистики (частота и доля в процентах для каждой группы).

#### **14.7. Уровни значимости**

Уровень значимости для критерия Шапиро-Уилка — 0,01, а для остальных критериев — 0,05.

#### **14.8. Вывод о превышающей терапевтической эффективности**

Вывод о превышающей эффективности терапии, включающей исследуемый препарат (основная группа), по сравнению с терапией без исследуемого препарата (контрольная группа) сделан на основании наличия

статистически значимых различий при сравнении по главным переменным, оценивающим степень токсичности.

#### **14.9. Испытуемые, включаемые в анализ, обработка пропущенных данных, обеспечение валидности данных**

В анализ эффективности включались пациенты, принявшие не менее 2-х курсов ХТ. Лечение пациентов, которые выбыли из исследования в силу возникновения ПЯ/ПР, считалось не эффективным. Пациенты, у которых были допущены какие-либо нарушения требований данного протокола (критерии включения/исключения, схема лечения, назначение «запрещенной» сопутствующей терапии и др.) не включались в анализ эффективности. В анализ переносимости включались все пациенты, принявшие хотя бы одну дозу 1 исследуемого препарата и выбывшие из исследования по причине возникновения ПЯ/ПР.

Работа с данными осуществлялась в соответствии с базовыми принципами управления данными, с целью обеспечения их целостности и валидности. Для этого ввод данных осуществлялся в предварительно спроектированные электронные таблицы EXCEL с использованием принципа «двойного ввода» и последующей перекрестной валидации.

#### **14.10. Программное обеспечение**

Анализ данных проводился при помощи встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.1.

### **15. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

#### **15.1. Описание пациентов, включенных в исследование**

В исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом: рак прямой кишки, стадия заболевания  $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ ; рак ободочной кишки, стадия заболевания  $T_{2-4}N_{1-2}M_0$ . Наличие опухоли у всех пациентов до начала лечения было верифицировано МРТ или КТ. Всем пациентам была проведена радикальная хирургическая резекции опухоли. Диагноз у всех пациентов был подтвержден данными морфологического исследования.

До начала любых процедур исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все, включенные в исследование пациенты, имели функциональный статус по ECOG от 0 до 2 баллов и ожидаемую продолжительность жизни не менее 12 недель.

Пациенты, подписавшие письменное информированное согласие и, соответствующие критериям отбора в данное исследование, были рандомизированы, в одну из групп лечения: основную или контрольную по 30 пациентов в каждой. Схема рандомизации приведена в Приложении А, табл. А.1.

Пациенты основной и контрольной групп, начиная с 14 дня после операции, получали полихимиотерапию по схеме FOLFOX-4, в виде 6 курсов с интервалом 14 дней. Кроме этого, пациенты основной группы, начиная с 14 дня после операции, получали исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм» по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

Среднее число курсов, полученных больными в процессе данного исследования, составило в основной группе - 5,93, в контрольной группе - 5,87. Уменьшение длительности лечения у 2-х пациентов контрольной группы было обусловлено токсичностью химиотерапии (РН18- тромбоцитопения 2-й степени после 4-го курса химиотерапии; РН26 - диарея 2-й степени, тошнота рвота на протяжении лечения). В основной группе уменьшение длительности лечения у 1 пациента (РН07) было обусловлено отказом от продолжения лечения после 4-го курса химиотерапии.

В исследование были включены пациенты в возрасте от 39 до 69 лет ( $M = 56,8 \pm 8,9$ ) с массой тела от 54 до 112 кг ( $M = 74,6 \pm 15,8$ ). В исследование было включено 36 (60,0 %) мужчин и 24 (40,0 %) женщины. Описание пациентов по возрасту и массе тела приведено в табл. 7.

**Таблица 7 - Характеристика пациентов по возрасту и массе тела**

Параметр*	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Возраст, лет	60	56,8	55	8,899	39	69
Масса тела, кг*	60	74,6	76	15,819	54	112

## 15.2. Количество проанализированных пациентов

В данном исследовании не было случаев выбывания пациентов из исследования в связи с возникшей серьезной или непредвиденной побочной реакцией или по какой-либо другой причине.

Пациенты, принявшие менее 6 курсов химиотерапии, продолжали участие в исследовании, не зависимо от того в какую группу, основную или контрольную, они входили. Последний, заключительный визит выполнялся на 90 день от начала лечения, не зависимо от того, сколько курсов ХТ принял пациент.

Все рандомизированные пациенты закончили исследование по протоколу. В анализ эффективности и переносимости были включены 60 пациентов.

### 15.3. Анализ однородности групп на этапе скрининга

#### 15.3.1. Анализ однородности групп по демографическим характеристикам

Основная группа включала 17 мужчин и 13 женщин, контрольная группа - 19 мужчин и 11 женщин. Показатели описательной статистики (частота и доля в %), отображающие распределение групп по половому признаку и результаты проверки значимости различий между группами приведены в табл.8. Проверка значимости различий между группами выполнена при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса (см. табл.9).

**Таблица 8 — Распределение испытуемых по полу (абс/%)**

Пол	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30	
	n	%	n	%
Мужской	17	56,7	19	63,3
Женский	13	43,3	11	36,7
Всего	30	100,0	30	100,0

**Таблица 9 — Результаты сравнения групп по полу при помощи критерия хи-квадрат Пирсона**

Статистический показатель	Значение
Рассчитанное значение критерия хи-квадрат	0,069
Число степеней свободы	1
Заданный уровень значимости (альфа)	0,05
Критическое значение критерия хи-квадрат	3,84
Достигнутый уровень значимости (p)	0,7921

**Вывод.** Согласно результатам применения критерия хи-квадрат Пирсона (табл.9) можно сделать вывод, что сравниваемые группы по полу статистически значимо не различались ( $p = 0,7921$ ).

Средний возраст пациентов основной группы составил 56,52 года, в контрольной группе – 57,11 года.

Оценка распределения пациентов в группах по возрастным категориям, методами описательной статистики приведена в **табл.10**.

**Таблица 10 — Распределение испытуемых по возрастным категориям, абс/%**

Возраст, лет	Основная группа n = 30	Контрольная группа n = 30
30-39	0	1 (3,3%)
40-49	4 (13,3 %)	4 (13,3%)
50-59	8 (26,7 %)	5 (16,7%)
60 -70	18 (60,0 %)	20 (66,7%)

Как следует из данных, представленных в **табл.10**, наибольшую долю в обеих группах (более 60%) составили испытуемые в возрасте старше 60 лет.

Анализ пациентов, включенных в анализ, по возрасту и массе тела на момент включения в исследование методами описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум) приведен в **табл.11**. Результаты проверки нормальности распределения данных при помощи критерия Шапиро – Уилка приведены в **Приложении А, табл. А.2**.

**Таблица 11 — Результаты описательного анализа пациентов по возрасту и массе тела на момент включения в исследование**

Показатель	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Возраст, лет	Основная группа	30	56,52	55	6,550	43	69
	Контрольная группа	30	57,11	58	7,314	39	69
Масса тела (кг)	Основная группа	30	73,95	75	12,079	53	98
	Контрольная группа	30	75,24	76	17,890	54	112

Для сравнения групп по возрасту и массе тела был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (**табл.12**), так как данные были распределены нормально в обеих группах (**Приложение А, табл. А2**).

**Таблица 12 — Результаты сравнения групп по возрасту и массе тела при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок**

Показатель	t-статистика	df	p-значение	Разность средних	Вывод об однородности групп*
Возраст	-0,329	58	0,743	-0,59	однородны
Масса тела	-0,327	58	0,745	-1,29	однородны

\* При уровне значимости 0,05.

Таким образом, в основную группу были включены пациенты в возрасте от 43 до 69 лет (M =56,5 года; CO = 6.5 года), с массой тела от 53 кг до 98 кг (M = 73,9 кг; CO =12,1 кг).

В контрольную группу были включены пациенты в возрасте от 39 до 69 лет (M = 57,1 года; CO = 7,3 года), с массой тела от 54 кг до 112 кг (M = 75,2 кг; CO =17,9 кг).

**Вывод.** На основании полученных результатов анализа можно сделать вывод, что группы статистически значимо не различались по полу, возрасту и массе тела.

### **15.3.2. Анализ исходной однородности групп по локализации опухоли и общему состоянию больных по шкале ECOG**

У всех пациентов был диагностирован рак прямой кишки, стадия заболевания T<sub>2-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> или рак ободочной кишки, стадия заболевания T<sub>2-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>. Распределение больных в группах в зависимости от локализации опухоли представлено в табл.13.

**Таблица 13 — Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли в группах (абс. кол-во, %)**

Локализация	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	P-значение*
Прямая кишка	6 (20,0%)	8 (26,7 %)	0,7602
Поперечно-ободочная кишка	24 (80,0%)	22 (73,3 %)	

\* Оценен при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса.

Как видно из табл.13, большинство больных имели опухоль ободочной кишки, при этом достоверных различий между сравниваемыми группами не выявлено.

Всем пациентам, до включения в исследование, были выполнены операции по радикальному удалению опухоли прямой и ободочной кишки.

Общее состояние больных до лечения соответствовало 1 - 2 баллам по шкале ECOG. Больные вели нормальный, физически активный образ жизни, обслуживали себя самостоятельно.

Характеристика общего состояния больных по шкале ECOG представлена в табл.14.

**Таблица 14 — Характеристика общего состояния больных по шкале ECOG до лечения (абс. кол-во, %)**

Общее состояние (баллы)	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	P-значение*
0	-	-	0,4376
1	14 (46,7%)	18 (60,0 %)	
2	16 (53,3 %)	12 (40,0 %)	
3	-	-	
4	-	-	

\*Сравнение выполнено при помощи критерия хи-квадрат Пирсона

**Вывод.** Согласно результатам статистического анализа данных, приведенных в табл. 13-14, можно констатировать, что изначально группы статистически значимо не различались по нозологическим формам, степени тяжести заболевания и общему состоянию.

### ***15.3.3 Анализ исходной однородности групп по данным объективного осмотра, показателям гемодинамики и температуры тела***

До начала исследования проводился объективный осмотр испытуемых, включающий осмотр кожи и видимых слизистых; пальпацию и перкуссию живота, аускультацию сердца и легких. Данные объективного осмотра свидетельствовали об отсутствии обострения хронических заболеваний, препятствующих участию испытуемых в исследовании. Гемодинамические показатели (ЧСС, АД) испытуемых обеих групп находились в пределах возрастной нормы или незначительно превышали норму. Характер сопутствующей патологии исключал возможность существенного влияния на результат исследования.

Гемодинамические параметры и t тела существенно не отличались между группами пациентов до лечения. Результаты сравнительного анализа групп до



лечения по этим параметрам методами описательной статистики приведены в табл.15.

**Таблица 15 — Результаты анализа исходной однородности групп по показателям АД, ЧСС и t тела методами описательной статистики**

Показатель	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
САД, мм рт. ст.	Основная группа	30	134,45	135	9,114	110	145
	Контрольная группа	30	136,28	132	9,503	110	145
ДАД, мм рт. ст.	Основная группа	30	81,72	80	5,224	70	90
	Контрольная группа	30	81,69	82	5,558	65	90
ЧСС, уд./мин.	Основная группа	30	77,32	78	5,248	62	87
	Контрольная группа	30	75,34	75	5,404	66	89
t тела (°C)	Основная группа	30	36,72	36,6	0,303	36,0	37,1
	Контрольная группа	30	36,84	36,7	0,287	36,1	37,0

Так как данные САД, ДАД, ЧСС и температуры тела были распределены нормально (**Приложение А, табл. А.3**), то для сравнения групп по данным параметрам был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (**табл. 16**).

**Таблица 16 — Результаты сравнения групп по ЧСС при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок**

Показатель	t-статистика	df	p-значение	Разность средних	Вывод об однородности групп*
САД	-0,761	58	0,449	-1,83	однородны
ДАД	0,021	58	0,983	0,03	однородны
ЧСС	1,439	58	0,155	1,98	однородны
t тела	-1,575	58	0,121	-0,12	однородны

\* При уровне значимости 0,05.

**Вывод.** На основании результатов анализа, представленных в **табл. 16**, можно констатировать, что группы в исходном состоянии по показателям АД, ЧСС и t тела статистически значимо не различались.

#### **15.3.4 Анализ исходной однородности групп по данным ЭКГ**

Согласно протоколу всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось стандартное ЭКГ исследование в 12 отведениях. У части пациентов по данным ЭКГ наблюдались изменения: признаки гипертрофии

левого желудочка, диффузно-дистрофические изменения в миокарде. Результаты анализа распределения пациентов с наличием/отсутствием патологии по данным ЭКГ в группах при помощи методов описательной статистики приведены в **таблице.17**.

**Таблица 17 — Распределение пациентов в группах по наличию патологии по данным ЭКГ**

Диагностический критерий	Наличие патологии	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30		p-значение*
		n	%	n	%	
Результаты ЭКГ	Нет	21	70,0	24	80,0	0,5510
	Есть	9	30,0	6	20,0	
	Всего	30	100	60	100	

\* Оценен при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса.

**Вывод.** Согласно результатам статистического анализа данных, приведенных в **табл. 17** можно констатировать, что изначально группы статистически значимо не различались по наличию сердечно-сосудистой патологии по данным ЭКГ.

### **15.3.5 Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям общего анализа крови**

До начала курса лечения у пациентов проводился общий анализ крови по следующим показателям: эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы и СОЭ. У большинства пациентов, в обеих группах, анализируемые лабораторные показатели находились в пределах нормальных значений. У отдельных пациентов лабораторные показатели незначительно отклонялись от нормы, но данные отклонения определялись, как клинически не значимые. Все наблюдаемые отклонения лабораторных показателей от нормальных значений не противоречили критериям включения/не включения в данное исследование.

Результаты сравнительного анализа показателей общего анализа крови в группах при помощи методов описательной статистики приведены в **табл.18**.

**Таблица 18 — Результаты сравнительного анализа групп в исходном состоянии по показателям общего анализа крови при помощи методов описательной статистики**

Параметр	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Лейкоциты, $\times 10^9$	Основная группа	30	6,26	6,4	2,302	3,6	11,2

Параметр	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
к/л	Контрольная группа	30	6,65	6,7	2,170	3,8	9,7
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Основная группа	30	4,46	4,5	0,357	3,76	4,85
	Контрольная группа	30	4,50	4,5	0,378	3,82	4,78
Гематокрит, %	Основная группа	30	39,98	40,1	2,515	34,8	44,6
	Контрольная группа	30	41,18	42,0	2,609	35,3	45,2
Гемоглобин, г/л	Основная группа	30	129,78	130	13,782	103	146
	Контрольная группа	30	128,63	128	12,404	102	140
Тромбоциты, $\times 10^9$ к/л	Основная группа	30	238,11	240	50,855	128	311
	Контрольная группа	30	235,48	232	47,368	135	278
Нейтрофилы, %	Основная группа	30	62,89	63,2	7,169	46,2	69,6
	Контрольная группа	30	64,52	65,5	9,337	45,7	85,2
Лимфоциты, %	Основная группа	30	26,47	26,5	2,421	21,1	29,7
	Контрольная группа	30	25,20	24,7	2,892	19,4	32,8
Моноциты, %	Основная группа	30	4,96	5,1	1,066	4,0	7,5
	Контрольная группа	30	5,05	5,2	0,895	3,4	6,4
Эозинофилы, %	Основная группа	30	2,48	2,5	0,428	1,7	3,3
	Контрольная группа	30	2,37	2,3	0,363	1,5	2,8
Базофилы, %	Основная группа	30	0,45	0,52	0,322	0,2	1,4
	Контрольная группа	30	0,43	0,46	0,280	0,3	0,8
СОЭ, мм/ч	Основная группа	30	16,9	17	5,262	10	29
	Контрольная группа	30	17,5	17	4,970	8	26

Согласно результатам проверки нормальности распределения данных (Приложение А, табл. А.3), для сравнения групп в исходном состоянии по показателям общего анализа крови был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (табл. 19).

**Таблица 19 — Результаты сравнения групп в исходном состоянии по показателям общего анализа крови при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок**

Переменная	Разность средних	t	df	p-значение	Вывод об однородности групп*
Лейкоциты, $\times 10^9$ к/л	-0,39	0,675	58	0,502	однородны
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	-0,04	0,421	58	0,675	однородны

Переменная	Разность средних	t	df	p-значение	Вывод об однородности групп*
Гематокрит, %	-1,20	1,814	58	0,075	однородны
Гемоглобин, г/л	1,15	0,339	58	0,735	однородны
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	2,63	0,207	58	0,836	однородны
Нейтрофилы, %	-1,63	0,758	58	0,451	однородны
Лимфоциты, %	1,27	1,844	58	0,070	однородны
Моноциты, %	-0,09	0,354	58	0,725	однородны
Эозинофилы, %	0,11	1,242	58	0,219	однородны
Базофилы, %	0,02	0,257	58	0,798	однородны
СОЭ, мм/ч	-0,60	0,454	58	0,652	однородны

\* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

**Вывод.** Согласно данным, представленным в табл.19 можно констатировать, что группы, в исходном состоянии, по параметрам общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы и СОЭ), статистически значимо не различались – были однородными.

**15.3.6. Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям биохимического анализа крови**

До начала курса лечения у пациентов проводился биохимический анализ крови по следующим показателям: АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин и глюкоза. У всех пациентов, в обеих группах, анализируемые лабораторные показатели находились в пределах нормальных значений.

Результаты сравнительного анализа пациентов в группах по показателям биохимического анализа крови методами описательной статистики приведены в табл.20.

**Таблица 20 — Результаты сравнительного анализа групп в исходном состоянии по показателям биохимического анализа крови при помощи методов описательной статистики**

Параметр	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
АЛТ, Ед/л	Основная группа	30	24,49	25	3,884	19	34
	Контрольная группа	30	26,07	26	4,094	21	39
АСТ, Ед/л	Основная группа	30	25,33	25	3,665	21	34

Параметр	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Контрольная группа	30	27,19	28	3,673	20	36
Билирубин общий, мкмоль/л	Основная группа	30	15,43	15,5	1,787	10,7	17,8
	Контрольная группа	30	16,04	16,1	1,345	14,4	19,3
Креатинин, мкмоль/л	Основная группа	30	73,4	72	12,712	52	96
	Контрольная группа	30	72,8	74	11,689	50	88
Глюкоза, ммоль/л	Основная группа	30	5,13	5,3	0,488	4,2	5,9
	Контрольная группа	30	4,92	5,0	0,502	4,0	6,1

Согласно результатам проверки нормальности распределения данных (Приложение А, табл. А.3), для сравнения групп в исходном состоянии по показателям биохимического анализа крови был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (табл.21).

**Таблица 21 — Результаты сравнения групп в исходном состоянии по показателям биохимического анализа крови при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок**

Переменная	Разность средних	t	df	p-значение	Вывод об однородности групп*
АЛТ, Ед/л	-1,58	1,534	58	0,131	однородны
АСТ, Ед/л	-1,86	1,963	58	0,054	однородны
Билирубин общий, мкмоль/л	-0,61	1,494	58	0,141	однородны
Креатинин, мкмоль/л	0,60	0,190	58	0,849	однородны
Глюкоза, ммоль/л	0,21	1,643	58	0,106	однородны

\* Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

**Вывод.** Согласно данным, представленным в табл.21 можно констатировать, что группы в исходном состоянии по показателям биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин и глюкоза) статистически значимо не различались – были однородными.

### *15.3.7. Анализ исходной однородности групп по лабораторным показателям общего анализа мочи*

Результаты анализа исходной однородности групп по параметрам общего анализа мочи (удельный вес, рН, белок, глюкоза, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры и соли) методами описательной статистики

приведены в **табл.22**. У всех пациентов, в обеих группах, анализируемые лабораторные показатели находились в пределах нормальных значений.

**Таблица 22 — Результаты сравнительного анализа групп по лабораторным показателям общего анализа мочи методами описательной статистики**

Параметр	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Удельный вес	Основная группа	30	1015,5	1015	3,359	1012	1018
	Контрольная группа	30	1017,0	1018	3,509	1012	1019
рН	Основная группа	30	5,40	5,5	0,178	5,2	5,5
	Контрольная группа	30	5,32	5,6	0,192	5,1	5,5
Лейкоциты, кл. в п/з	Основная группа	30	3,5	4	1,450	0	5
	Контрольная группа	30	3,3	3	1,651	0	6
Эритроциты, кл. в п/з	Основная группа	30	1,0	1	1,264	0	4
	Контрольная группа	30	0,9	1	1,119	0	3
Белок, г/л	Основная группа	30	0	-	-	0	0
	Контрольная группа	30	0	-	-	0	0
Глюкоза, %	Основная группа	30	0	-	-	0	0
	Контрольная группа	30	0	-	-	0	0
Эпителиальные клетки, кл. в пр.	Основная группа	30	0	-	-	0	0
	Контрольная группа	30	0	-	-	0	0
Цилиндры, кл. в пр.	Основная группа	30	0	-	-	0	0
	Контрольная группа	30	0	-	-	0	0
Соли	Основная группа	30	0	-	-	0	0
	Контрольная группа	30	0	-	-	0	0

Как видно из **табл. 22** у всех пациентов отсутствовали в моче белок, глюкоза, эпителий и цилиндры и соли. Поэтому группы по данным лабораторным показателям являются однородными и дальнейшее сравнение групп не проводилось.

Так как данные остальных лабораторных показателей (удельный вес, рН, лейкоциты и эритроциты) в группах были распределены нормально (**Приложение А, табл. А.3**), то для сравнения групп по параметрам общего анализа мочи был применен критерий Стьюдента для независимых выборок (**табл. 23**).

**Таблица 23 — Результаты применения критерия Стьюдента для независимых выборок для сравнения групп по некоторым лабораторным показателям общего анализа мочи**

Параметр	t	df	p-значение	Разность средних	Вывод об однородности групп*
Удельный вес	1,691	58	0,096	-1,50	однородны
pH	1,674	58	0,099	0,08	однородны
Лейкоциты	0,499	58	0,620	0,20	однородны
Эритроциты	0,325	58	0,747	0,10	однородны

\* При уровне значимости 0,05.

**Вывод.** Согласно данным, представленным в табл. 23 можно констатировать, что группы, в исходном состоянии, по параметрам общего анализа мочи (удельный вес, pH, белок, глюкоза, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, соли) статистически значимо не различались – были однородными.

#### **15.4. Анализ данных клинического исследования в динамике**

##### **15.4.1. Анализ данных АД, ЧСС и температуры тела в динамике**

Во время скрининга (Дск) и затем на каждом визите у больного измеряли ЧСС, АД, температуру тела, Показатели гемодинамики, в процессе лечения, находились в пределах нормальных значений или незначительно отклонялись от нормы у всех пациентов обеих групп. Температура тела также не превышала 37,0°C у большинства пациентов обеих групп на протяжении всего исследования, за исключением 2 пациентов основной группы и 3 пациентов контрольной, у которых температура поднималась выше 37,0 °C

Результаты описательного анализа данных параметров в группах приведены в табл. 24 для основной группы и табл. 25 для контрольной группы.

**Таблица 24 — Результаты анализа динамики гемодинамических показателей и температуры тела в основной группе**

Параметр	Время	n	M	Me	CO	Мин	Макс
САД, мм.рт.ст.	Дск	30	134,45	135	9,114	110	145
	Д14	30	128,91	130	13,398	110	135
	Д28	30	129,35	130	13,333	110	135
	Д42	30	132,27	130	12,515	110	135
	Д56	30	132,92	134	12,898	110	140
	Д70	30	130,33	130	12,279	105	140
	Д90	30	128,24	130	13,260	110	145
ДАД, мм.рт.ст.	Дск	30	81,72	80	5,224	70	90
	Д14	30	78,45	80	5,964	65	90
	Д28	30	82,64	82	6,441	70	90
	Д42	30	80,85	80	6,301	75	88
	Д56	30	81,52	80	6,169	75	90
	Д70	30	80,32	80	6,160	74	88
	Д90	30	79,65	80	6,091	72	90
ЧСС, уд./мин.	Дск	30	77,32	78	5,248	62	87
	Д14	30	75,23	76	7,412	66	86
	Д28	30	74,45	75	7,181	64	86
	Д42	30	73,51	72	7,031	62	88
	Д56	30	75,38	75	7,318	62	86
	Д70	30	74,53	75	7,215	60	85
	Д90	30	76,32	76	6,845	65	88
Температура тела, °С	Дск	30	36,72	36,6	0,303	36,0	37,1
	Д14	30	36,61	36,6	0,334	36,5	37,1
	Д28	30	36,78	36,7	0,429	36,4	37,2
	Д42	30	36,67	36,7	0,441	36,6	38,1
	Д56	30	36,65	36,6	0,428	36,5	37,2
	Д70	30	36,68	36,6	0,393	36,4	37,3
	Д90	30	36,66	36,6	0,376	36,4	37,2

**Таблица 25 — Результаты анализа динамики гемодинамических показателей и температуры тела в контрольной группе**

Параметр	Визит	n	M	Me	CO	Мин	Макс
САД, мм.рт.ст.	Дск	30	136,28	132	9,503	110	145
	Д14	30	130,85	130	10,665	110	140
	Д28	30	129,72	130	12,297	110	135
	Д42	30	130,44	132	12,602	110	140
	Д56	30	132,25	134	12,563	110	145
	Д70	30	130,46	132	11,658	105	140
	Д90	30	129,21	130	13,210	105	140
ДАД, мм.рт.ст.	Дск	30	81,69	82	5,558	65	90
	Д14	30	80,45	80	6,146	65	90
	Д28	30	83,16	85	6,765	70	90
	Д42	30	81,83	82	6,080	70	90



Параметр	Визит	n	M	Me	CO	Мин	Макс
	Д56	30	82,32	82	6,265	75	95
	Д70	30	81,44	80	6,707	74	88
	Д90	30	80,27	80	6,309	72	90
ЧСС, уд./мин.	Дск	30	75,34	75	5,404	66	89
	Д14	30	73,63	72	7,272	62	88
	Д28	30	75,40	75	7,619	64	85
	Д42	30	73,62	75	6,961	60	86
	Д56	30	75,31	76	7,283	62	85
	Д70	30	75,24	75	6,789	62	85
	Д90	30	75,82	75	6,759	65	86
Температура тела, °C	Дск	30	36,84	36,7	0,287	36,1	37,0
	Д14	30	36,64	36,6	0,348	36,6	37,0
	Д28	30	36,68	36,7	0,353	36,5	37,2
	Д42	30	36,89	36,8	0,423	36,4	38,0
	Д56	30	36,81	36,8	0,437	36,6	37,2
	Д70	30	36,78	36,8	0,431	37,6	37,2
	Д90	30	36,84	36,8	0,438	37,6	37,1

Для оценки динамики гемодинамических показателей и температуры тела был выполнен дисперсионный анализ по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная – значение анализируемого показателя, фактор «время» фиксированный (Дск, Д14, Д28, Д42, Д56, Д70 и Д90) фактор «субъекты» случайный). Результаты ДА приведены в **табл. 26**.

Также выполнено сравнение следующих уровней фактора «время» с исходными данными (Дск) с помощью контрастного анализа (**табл. 27-28**). Нормальность распределения остатков ДА проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка (**табл. А.5. приложения А**).

**Таблица 26 - Основные результаты ДА гемодинамических показателей и температуры тела**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
<b>Основная группа</b>						
САД	Визит	977,362	6	162,894	4,081	0,001
	Пациенты	25920,767	29	893,820	22,390	0,000
ДАД	Визит	336,781	6	56,130	3,965	0,001
	Пациенты	5390,329	29	185,873	13,128	0,000
ЧСС	Визит	288,267	6	48,044	7,102	0,000
	Пациенты	10112,138	29	348,694	51,542	0,000
Температура тела	Визит	0,507	6	0,084	2,513	0,023
	Пациенты	26,600	29	0,917	27,306	0,000

Контрольная группа						
САД	Визит	1030,933	6	171,822	3,154	0,006
	Пациенты	21484,952	29	740,860	13,600	0,000
ДАД	Визит	183,495	6	30,583	2,016	0,066
	Пациенты	5644,481	29	194,637	12,827	0,000
ЧСС	Визит	147,248	6	24,541	2,965	0,009
	Пациенты	9441,352	29	325,564	39,334	0,000
Температура тела	Визит	1,491	6	0,248	7,036	0,000
	Пациенты	25,943	29	0,895	25,336	0,000

**Таблица 27 - Результаты контрастного анализа гемодинамических показателей и температуры тела в основной группе**

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.
САД	Д14 - Дск	-5,567	1,631	0,001*
	Д28 - Дск	-5,067		0,002*
	Д42 - Дск	-2,200		0,179
	Д56 - Дск	-1,600		0,328
	Д70 - Дск	-4,200		0,011*
	Д90 - Дск	-6,300		0,000*
ДАД	Д14 - Дск	-3,167	0,972	0,001*
	Д28 - Дск	0,933		0,338
	Д42 - Дск	-0,833		0,392
	Д56 - Дск	-0,167		0,864
	Д70 - Дск	-1,400		0,151
	Д90 - Дск	-1,967		0,044*
ЧСС	Д14 - Дск	-2,033	0,672	0,003*
	Д28 - Дск	-2,800		0,000*
	Д42 - Дск	-3,800		0,000*
	Д56 - Дск	-1,900		0,005*
	Д70 - Дск	-2,767		0,000**
	Д90 - Дск	-0,933		0,166
Температура тела	Д14 - Дск	-0,100	0,047	0,036
	Д28 - Дск	0,067		0,161
	Д42 - Дск	-0,040		0,399
	Д56 - Дск	-0,063		0,183
	Д70 - Дск	-0,030		0,527
	Д90 - Дск	-0,053		0,261

\* Наблюдаются статистически значимые отличия

**Таблица 28 - Результаты контрастного анализа гемодинамических показателей и температуры тела в контрольной группе**

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.
САД	Д14 - Дск	-5,433	1,906	0,005*
	Д28 - Дск	-6,600		0,001*
	Д42 - Дск	-5,800		0,003*
	Д56 - Дск	-4,033		0,036*
	Д70 - Дск	-5,800		0,003*
	Д90 - Дск	-7,100		0,000*
ДАД	Д14 - Дск	-1,233	1,006	0,222
	Д28 - Дск	1,500		0,138
	Д42 - Дск	0,133		0,895
	Д56 - Дск	0,600		0,552
	Д70 - Дск	-0,267		0,791
	Д90 - Дск	-1,400		0,166
ЧСС	Д14 - Дск	-1,700	0,743	0,023*
	Д28 - Дск	0,133		0,858
	Д42 - Дск	-1,667		0,026*
	Д56 - Дск	0,033		0,964
	Д70 - Дск	-0,067		0,929
	Д90 - Дск	0,533		0,474
Температура тела	Д14 - Дск	-0,197	0,049	0,000*
	Д28 - Дск	-0,160		0,001*
	Д42 - Дск	0,053		0,273
	Д56 - Дск	-0,027		0,583
	Д70 - Дск	-0,057		0,244
	Д90 - Дск	0,0001		1,000

\* Наблюдаются статистически значимые отличия

**Вывод:** Как видно из проведенного анализа, показатели гемодинамики в большинстве случаев не изменялись в процессе наблюдения в обеих исследуемых группах пациентов. Были отмечены незначительные колебания АД, ЧСС и температуры тела на разных этапах наблюдения, однако они не были клинически значимыми. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния проводимой терапии на показатели гемодинамики и температуру тела.

#### *15.4.2. Анализ динамики показателей общего анализа крови*

Общий анализ крови проводился во время скрининга (Дск), и затем в точках Д14, Д28, Д42, Д56, Д70 и Д90.

Результаты анализа динамики показателей общего анализа крови приведены в табл. 29 для основной группы и в табл. 30 для группы сравнения.

**Таблица 29 — Динамика показателей общего анализа крови в процессе исследования у пациентов основной группы**

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	Дск	30	6,26	6,4	2,302	3,6	11,2
	Д14	30	5,68	5,8	1,862	3,6	7,9
	Д28	30	5,32	5,5	1,663	3,6	7,4
	Д42	30	5,18	5,1	1,470	3,4	6,8
	Д56	30	4,58	4,6	1,352	3,2	6,2
	Д70	30	4,64	4,8	1,390	3,2	6,4
	Д90	30	4,62	4,6	1,272	3,4	5,8
	[Д14 – Дск]	30	-0,58	-0,6	2,430	0	-3,3
	[Д28 – Дск]	30	-0,94	-0,9	2,012	0	-3,8
	[Д42 – Дск]	30	-1,08	-1,3	2,709	-0,2	-4,4
	[Д56 – Дск]	30	-1,68	-1,8	2,227	-0,4	-5
	[Д70 – Дск]	30	-1,62	-1,6	2,311	-0,4	-4,8
	[Д90 – Дск]	30	-1,64	-1,8	2,326	-0,2	-5,4
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	Дск	30	4,46	4,5	0,357	3,76	4,85
	Д14	30	4,28	4,3	0,320	3,62	4,70
	Д28	30	4,14	4,2	0,312	3,53	4,13
	Д42	30	4,00	4,1	0,326	3,51	4,26
	Д56	30	3,95	4,2	0,372	3,52	4,45
	Д70	30	3,94	4,0	0,344	3,55	4,23
	Д90	30	3,92	4,0	0,369	3,50	4,32
	[Д14 – Дск]	30	-0,18	-0,2	0,567	-0,14	-0,15
	[Д28 – Дск]	30	-0,32	-0,3	0,931	-0,23	-0,72
	[Д42 – Дск]	30	-0,46	-0,4	0,938	-0,25	-0,59
	[Д56 – Дск]	30	-0,51	-0,3	0,587	-0,24	-0,4
	[Д70 – Дск]	30	-0,52	-0,5	1,012	-0,21	-0,62
	[Д90 – Д0]	30	-0,54	-0,5	1,092	-0,26	-0,53
Гематокрит, %	Дск	30	39,98	40,1	2,515	34,8	44,6
	Д14	30	37,58	39,8	2,501	34,6	42,8
	Д28	30	37,19	38,0	2,448	35,7	42,8
	Д42	30	36,44	36,5	2,607	33,4	43,3
	Д56	30	36,88	36,9	2,458	32,7	43,9
	Д70	30	35,08	35,2	2,559	34,2	42,2
	Д90	30	36,17	36,4	2,648	34,4	44,9
	[Д14 – Дск]	30	-2,4	-0,3	1,038	-0,2	-1,8
	[Д28 – Дск]	30	-2,79	-2,1	1,335	0,9	-1,8
	[Д42 – Дск]	30	-3,54	-3,6	1,289	-1,4	-1,3
	[Д56 – Дск]	30	-3,1	-3,2	1,236	-2,1	-0,7
	[Д70 – Дск]	30	-4,9	-4,9	1,033	-0,6	-2,4
	[Д90 – Дск]	30	-3,81	-3,7	1,126	-0,4	0,3
Гемоглобин, г/л	Дск	30	129,78	120	13,335	103	146
	Д14	30	127,76	120	13,369	103	144
	Д28	30	123,02	118	13,103	102	131
	Д42	30	119,89	118	13,217	105	139

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Д56	30	115,60	116	13,227	100	135
	Д70	30	112,07	115	12,489	100	130
	Д90	30	112,23	114	12,864	100	131
	[Д14 – Дск]	30	-2,02	0	1,902	0	-5
	[Д28 – Дск]	30	-6,76	-6	5,511	-1	-10
	[Д42 – Дск]	30	-9,89	-2	6,356	2	-12
	[Д56 – Дск]	30	-14,18	-15	5,348	-3	-18
	[Д70 – Дск]	30	-17,71	-20	7,222	-3	-20
	[Д90 – Дск]	30	-17,55	-20	9,097	-3	-20
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	Дск	30	238,11	240	50,855	128	311
	Д14	30	223,02	226	46,358	164	305
	Д28	30	215,04	220	47,609	157	305
	Д42	30	213,91	218	41,330	135	263
	Д56	30	210,82	214	42,783	99	247
	Д70	30	197,90	205	40,337	98	249
	Д90	30	195,84	202	38,480	100	230
	[Д14 – Дск]	30	-15,09	-14	8,795	36	-6
	[Д28 – Дск]	30	-23,07	-20	9,448	29	-6
	[Д42 – Дск]	30	-24,2	-22	10,479	7	-48
	[Д56 – Дск]	30	-27,29	-26	11,444	-29	-64
	[Д70 – Дск]	30	-40,21	-35	10,690	-30	-62
	[Д90 – Дск]	30	-42,27	-38	12,354	-28	-81
Нейтрофилы, %	Дск	30	62,89	63,2	7,169	46,2	69,6
	Д14	30	61,94	62,1	6,727	44,3	68,3
	Д28	30	61,55	60,8	6,440	43,8	67,6
	Д42	30	60,90	59,0	6,316	40,4	67,6
	Д56	30	60,02	58,7	6,190	40,9	67,5
	Д70	30	59,84	58,3	6,880	40,6	66,7
	Д90	30	58,31	58,1	6,946	40,2	66,1
	[Д14 – Дск]	30	-0,95	-1,1	0,891	-1,3	-1,9
	[Д28 – Дск]	30	-1,34	-2,4	0,985	-2,0	-2,4
	[Д42 – Дск]	30	-1,99	-4,2	2,179	-2,0	-5,8
	[Д56 – Дск]	30	-2,87	-4,5	1,747	-2,1	-5,3
	[Д70 – Дск]	30	-3,05	-4,9	1,445	-2,9	-5,6
	[Д90 – Дск]	30	-4,58	-5,1	1,809	-3,5	-6,0
Лимфоциты, %	Дск	30	26,47	26,5	2,421	21,1	29,7
	Д14	30	26,86	26,7	2,883	18,5	30,6
	Д28	30	27,31	27,5	3,113	18,6	31,5
	Д42	30	26,95	27,1	2,907	18,4	32,1
	Д56	30	27,40	27,6	3,240	19,8	31,5
	Д70	30	28,79	28,9	3,054	19,9	30,1
	Д90	30	29,43	29,6	3,359	18,2	32,3
	[Д14 – Дск]	30	0,39	0,2	1,218	-2,6	0,9
	[Д28 – Дск]	30	0,84	1,0	2,060	-2,5	1,8
	[Д42 – Дск]	30	0,48	0,6	1,591	-2,7	2,4

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	[Д56 – Дск]	30	0,93	1,1	1,169	-1,3	1,8
	[Д70 – Дск]	30	2,32	2,4	0,897	-1,2	0,4
	[Д90 – Дск]	30	2,96	3,1	1,420	-2,9	2,6
Моноциты, %	Дск	30	4,96	5,1	1,066	4,0	7,5
	Д14	30	4,91	5,0	1,217	3,2	8,2
	Д28	30	5,22	5,3	1,226	3,8	8,3
	Д42	30	4,91	4,9	1,136	2,8	8,0
	Д56	30	5,03	5,1	1,159	3,2	8,1
	Д70	30	5,16	5,2	1,106	3,5	7,9
	Д90	30	5,04	5,0	1,312	3,4	8,2
	[Д14 – Дск]	30	-0,05	-0,1	0,379	-0,8	0,7
	[Д28 – Дск]	30	0,26	0,2	0,464	-0,2	0,8
	[Д42 – Дск]	30	-0,05	-0,2	0,324	-1,2	0,5
	[Д56 – Дск]	30	0,07	0	0,492	-0,8	0,6
	[Д70 – Дск]	30	0,2	0,1	0,345	-0,5	0,4
	[Д90 – Дск]	30	0,08	-0,1	0,355	-0,6	0,7
Эозинофилы, %	Дск	30	2,48	2,5	0,428	1,7	3,3
	Д14	30	2,31	2,4	0,537	1,2	4,1
	Д28	30	2,97	3,0	0,602	1,2	4,5
	Д42	30	2,85	2,9	0,677	1,4	5,3
	Д56	30	2,30	2,5	0,590	1,0	5,2
	Д70	30	2,23	2,4	0,474	1,1	4,7
	Д90	30	2,34	2,3	0,460	1,4	4,8
	[Д14 – Дск]	30	-0,17	-0,1	0,432	-0,5	0,8
	[Д28 – Дск]	30	0,49	0,5	0,511	-0,5	1,2
	[Д42 – Дск]	30	0,37	0,4	0,497	-0,3	2,0
	[Д56 – Дск]	30	-0,18	0	0,429	-0,7	1,9
	[Д70 – Дск]	30	-0,25	-0,1	0,455	-0,6	1,4
	[Д90 – Дск]	30	-0,14	-0,2	0,468	-0,3	1,5
Базофилы, %	Дск	30	0,45	0,52	0,322	0,2	1,4
	Д14	30	0,40	0,42	0,384	0,2	1,8
	Д28	30	0,43	0,45	0,280	0,1	1,6
	Д42	30	0,53	0,50	0,255	0,1	1,3
	Д56	30	0,54	0,55	0,325	0,2	1,7
	Д70	30	0,56	0,58	0,299	0,1	1,6
	Д90	30	0,58	0,58	0,301	0,1	1,7
	[Д14 – Дск]	30	-0,05	-0,1	0,135	0	0,4
	[Д28 – Дск]	30	-0,02	-0,07	0,149	-0,1	0,2
	[Д42 – Дск]	30	0,08	-0,02	0,343	-0,1	-0,1
	[Д56 – Дск]	30	0,09	0,03	0,347	0	0,3
	[Д70 – Дск]	30	0,11	0,06	0,384	-0,1	0,2
	[Д90 – Дск]	30	0,13	0,06	0,379	-0,1	0,3
СОЭ, мм/ч	Дск	30	16,9	17	5,262	10	29
	Д14	30	16,8	17	6,138	12	35
	Д28	30	18,0	18	6,365	10	38
	Д42	30	15,9	16	6,114	9	36

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Д56	30	14,3	14	5,789	9	29
	Д70	30	15,4	15	5,885	11	31
	Д90	30	15,6	16	5,459	10	28
	[Д14 – Дск]	30	-0,1	0	0,403	2	6
	[Д28 – Дск]	30	1,1	1	0,673	0	9
	[Д42 – Дск]	30	-1	-1	0,720	-1	7
	[Д56 – Дск]	30	-2,6	-3	0,422	-1	0
	[Д70 – Дск]	30	-1,5	-2	0,374	1	2
	[Д90 – Дск]	30	-1,3	-1	0,277	0	-1

**Таблица 30 — Динамика показателей общего анализа крови в процессе исследования у пациентов контрольной группы**

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	Дск	30	6,65	6,7	2,170	3,8	9,7
	Д14	30	5,12	5,4	1,760	3,7	7,6
	Д28	30	4,68	4,8	1,905	2,9	7,4
	Д42	30	4,03	5,0	1,779	2,6	6,2
	Д56	30	3,91	4,6	1,459	2,6	5,2
	Д70	30	3,84	4,0	1,355	2,4	5,0
	Д90	30	3,47	3,3	1,320	2,0	4,8
	[Д14 – Дск]	30	-1,53	-1,3	0,896	-0,1	-2,1
	[Д28 – Дск]	30	-1,97	-1,9	1,109	-0,9	-2,3
	[Д42 – Дск]	30	-2,62	-1,7	1,238	-1,2	-3,5
	[Д56 – Дск]	30	-2,74	-2,1	1,306	-1,2	-4,5
	[Д70 – Дск]	30	-2,81	-2,7	1,275	-1,4	-4,7
	[Д90 – Дск]	30	-3,18	-3,4	1,290	-1,8	-4,9
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	Дск	30	4,50	4,5	0,378	3,82	4,78
	Д14	30	4,19	4,2	0,401	3,57	4,89
	Д28	30	4,18	4,2	0,385	3,51	4,42
	Д42	30	3,56	3,8	0,373	3,51	4,36
	Д56	30	3,65	3,5	0,357	3,52	4,45
	Д70	30	3,64	3,6	0,340	3,54	4,38
	Д90	30	3,72	4,0	0,352	3,51	4,52
	[Д14 – Дск]	30	-0,31	-0,3	0,406	-0,25	0,11
	[Д28 – Дск]	30	-0,32	-0,3	0,311	-0,31	-0,36
	[Д42 – Дск]	30	-0,94	-0,7	0,288	-0,31	-0,98
	[Д56 – Дск]	30	-0,85	-1	0,306	-0,3	-0,90
	[Д70 – Дск]	30	-0,86	-0,9	0,388	-0,28	-0,95
	[Д90 – Д0]	30	-0,78	-0,8	0,215	-0,31	-0,86
Гематокрит, %	Дск	30	41,18	42,0	2,609	35,3	45,2
	Д14	30	39,28	40,0	2,773	35,3	42,8
	Д28	30	39,85	41,4	2,659	34,9	42,8
	Д42	30	38,67	39,7	2,815	34,8	43,3
	Д56	30	36,64	36,8	2,609	34,7	43,9

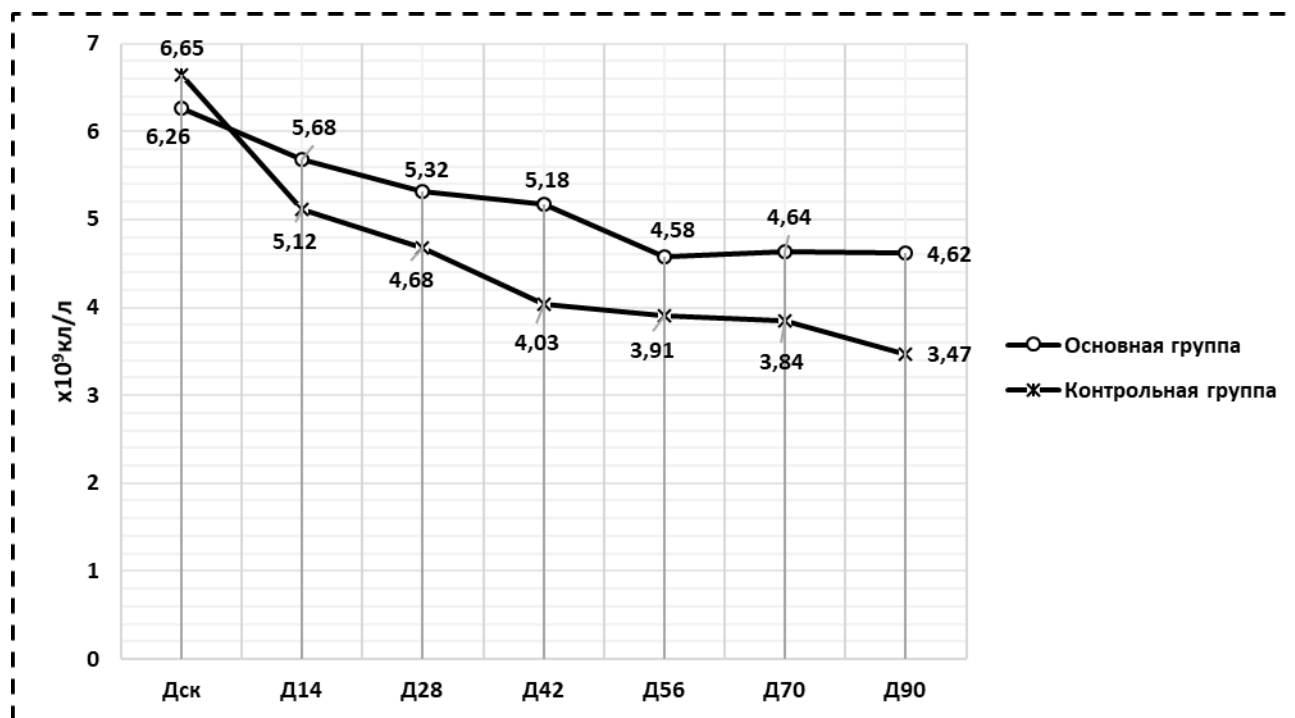
Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Д70	30	38,29	38,5	2,734	35,5	42,2
	Д90	30	37,43	37,6	3,015	33,4	44,9
	[Д14 – Дск]	30	-1,9	-2	1,224	0,0	-2,4
	[Д28 – Дск]	30	-1,33	-0,6	0,966	-0,4	-2,4
	[Д42 – Дск]	30	-2,51	-2,3	0,861	-0,5	-1,9
	[Д56 – Дск]	30	-4,54	-5,2	0,764	-0,6	-1,3
	[Д70 – Дск]	30	-2,89	-3,5	1,114	0,2	-3,0
	[Д90 – Д0]	30	-3,75	-4,4	1,062	-1,9	-0,3
Гемоглобин, г/л	Дск	30	128,63	125	13,570	102	140
	Д14	30	124,41	122	13,672	100	141
	Д28	30	121,02	116	13,400	95	139
	Д42	30	117,89	112	13,315	93	136
	Д56	30	102,60	110	13,269	95	134
	Д70	30	100,07	110	12,889	97	132
	Д90	30	101,23	110	12,467	97	131
	[Д14 – Дск]	30	-4,22	-3	0,604	-5	1
	[Д28 – Дск]	30	-7,61	-9	0,694	-7	-10
	[Д42 – Дск]	30	-10,74	-11	0,755	-9	-14
	[Д56 – Дск]	30	-26,03	-22	0,367	-7	-29
	[Д70 – Дск]	30	-28,56	-26	0,502	-5	-32
	[Д90 – Дск]	30	-27,40	-28	0,617	-5	-32
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> кл/л	Дск	30	235,48	232	47,368	135	278
	Д14	30	219,30	224	49,225	139	305
	Д28	30	215,32	220	48,417	152	305
	Д42	30	196,91	202	45,125	142	263
	Д56	30	165,49	175	42,336	94	247
	Д70	30	158,92	164	41,702	72	209
	Д90	30	147,65	150	39,778	82	201
	[Д14 – Дск]	30	-16,18	-8	6,113	4	27
	[Д28 – Дск]	30	-20,16	-12	5,894	17	27
	[Д42 – Дск]	30	-38,57	-30	4,370	7	-15
	[Д56 – Дск]	30	-69,99	-57	5,480	-41	-31
	[Д70 – Дск]	30	-76,56	-68	3,338	-63	-69
	[Д90 – Дск]	30	-87,83	-82	6,884	-53	-77
Нейтрофилы, %	Дск	30	64,52	65,5	9,337	45,7	85,2
	Д14	30	63,75	64,1	7,447	42,3	84,9
	Д28	30	63,49	64,0	6,715	40,5	78,3
	Д42	30	62,83	63,5	6,480	40,2	75,7
	Д56	30	62,18	61,8	5,905	40,6	75,4
	Д70	30	61,94	60,9	6,129	39,6	74,2
	Д90	30	60,67	60,2	5,884	39,4	72,1
	[Д14 – Дск]	30	-0,77	-1,4	4,337	-0,3	-3,4
	[Д28 – Дск]	30	-1,03	-1,5	5,027	-5,2	-6,9
	[Д42 – Дск]	30	-1,69	-2	5,129	-5,5	-9,5
	[Д56 – Дск]	30	-2,34	-3,7	5,696	-5,1	-9,8
	[Д70 – Дск]	30	-2,58	-4,6	5,703	-6,1	-11,0



Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	[Д90 – Дск]	30	-17,85	-18,6	5,883	-9,3	-28,1
Лимфоциты, %	Дск	30	25,20	24,7	2,892	19,4	32,8
	Д14	30	25,44	25,8	3,044	17,4	35,2
	Д28	30	27,45	27,7	2,784	20,5	34,6
	Д42	30	26,41	26,6	2,816	19,4	32,2
	Д56	30	25,39	25,6	2,893	19,6	33,2
	Д70	30	26,86	26,9	2,691	20,3	30,4
	Д90	30	26,15	26,4	2,704	18,7	31,6
	[Д14 – Дск]	30	0,24	1,1	0,754	-2,0	2,4
	[Д28 – Дск]	30	2,25	3,0	0,336	1,1	1,8
	[Д42 – Дск]	30	1,21	1,9	0,401	0,0	-0,6
	[Д56 – Дск]	30	0,19	0,9	0,116	0,2	0,4
	[Д70 – Дск]	30	1,66	2,2	0,269	0,9	-2,4
	[Д90 – Дск]	30	0,95	1,7	0,278	-0,7	-1,2
Моноциты, %	Дск	30	5,05	5,2	0,895	3,4	6,4
	Д14	30	4,85	4,9	0,962	3,2	7,2
	Д28	30	4,93	5,0	1,033	3,5	8,2
	Д42	30	4,91	5,0	0,932	3,1	7,9
	Д56	30	5,02	5,0	0,877	3,2	8,0
	Д70	30	5,11	5,2	0,880	3,3	7,8
	Д90	30	4,98	5,1	0,894	3,3	8,1
	[Д14 – Дск]	30	-0,2	-0,3	0,266	-0,2	0,8
	[Д28 – Дск]	30	-0,12	-0,2	0,315	0,1	1,8
	[Д42 – Дск]	30	-0,14	-0,2	0,411	-0,3	1,5
	[Д56 – Дск]	30	-0,03	-0,2	0,377	-0,2	1,6
	[Д70 – Дск]	30	0,06	0	0,402	-0,1	1,4
	[Д90 – Дск]	30	-0,07	-0,1	0,416	-0,1	1,7
Эозинофилы, %	Дск	30	2,37	2,3	0,363	1,5	2,8
	Д14	30	2,32	2,4	0,654	1,3	4,5
	Д28	30	2,65	2,8	0,672	1,0	4,5
	Д42	30	2,47	2,5	0,590	1,4	4,8
	Д56	30	2,34	2,3	0,693	1,5	5,2
	Д70	30	2,21	2,2	0,612	1,1	4,9
	Д90	30	2,29	2,3	0,633	1,4	4,8
	[Д14 – Дск]	30	-0,05	0,1	0,293	-0,2	1,7
	[Д28 – Дск]	30	0,28	0,5	0,380	-0,5	1,7
	[Д42 – Дск]	30	0,10	0,2	0,305	-0,1	2,0
	[Д56 – Дск]	30	-0,03	0	0,363	0	2,4
	[Д70 – Дск]	30	-0,16	-0,1	0,440	-0,4	2,1
	[Д90 – Дск]	30	-0,08	0	0,461	-0,1	2,0
Базофилы, %	Дск	30	0,43	0,46	0,280	0,3	0,8
	Д14	30	0,46	0,48	0,411	0,2	1,4
	Д28	30	0,53	0,51	0,462	0,2	1,5
	Д42	30	0,51	0,50	0,509	0,3	1,7
	Д56	30	0,55	0,57	0,422	0,2	1,4
	Д70	30	0,50	0,52	0,410	0,2	1,2

Показатель	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Д90	30	0,53	0,52	0,431	0,2	1,2
	[Д14 – Дск]	30	0,03	0,02	0,153	-0,1	0,6
	[Д28 – Дск]	30	0,1	0,05	0,202	-0,1	0,7
	[Д42 – Дск]	30	0,08	0,04	0,222	0,0	0,9
	[Д56 – Дск]	30	0,12	0,11	0,266	-0,1	0,6
	[Д70 – Дск]	30	0,07	0,06	0,183	-0,1	0,4
	[Д90 – Дск]	30	0,1	0,06	0,190	-0,1	0,4
СОЭ, мм/ч	Дск	30	17,5	17	4,970	8	26
	Д14	30	18,3	19	5,984	9	38
	Д28	30	18,5	19	5,602	10	34
	Д42	30	16,9	17	5,550	9	31
	Д56	30	16,7	17	5,441	12	29
	Д70	30	16,5	17	5,478	12	32
	Д90	30	16,8	17	5,716	10	32
	[Д14 – Дск]	30	0,8	2	3,400	1	12
	[Д28 – Дск]	30	1,0	2	2,500	2	8
	[Д42 – Дск]	30	-0,6	0	1,135	1	5
	[Д56 – Дск]	30	-0,8	0	0,501	4	3
	[Д70 – Дск]	30	-1,0	0	0,580	4	6
	[Д90 – Дск]	30	-0,7	0	0,497	2	6

Графически динамика средних значений некоторых показателей общего анализа крови приведена на **рис. 1-3**.



**Рис.1 – Динамика показателя «Лейкоциты» в группах**

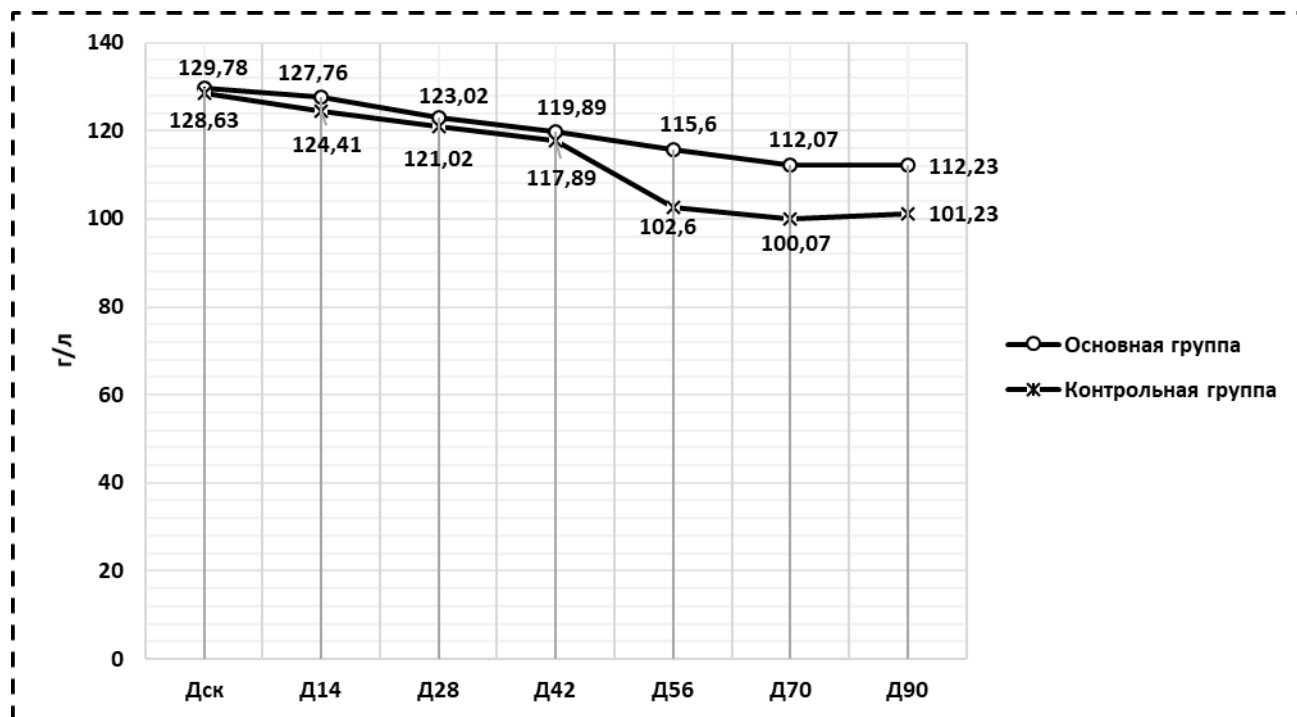


Рис.2 – Динамика показателя «Гемоглобин» в группах

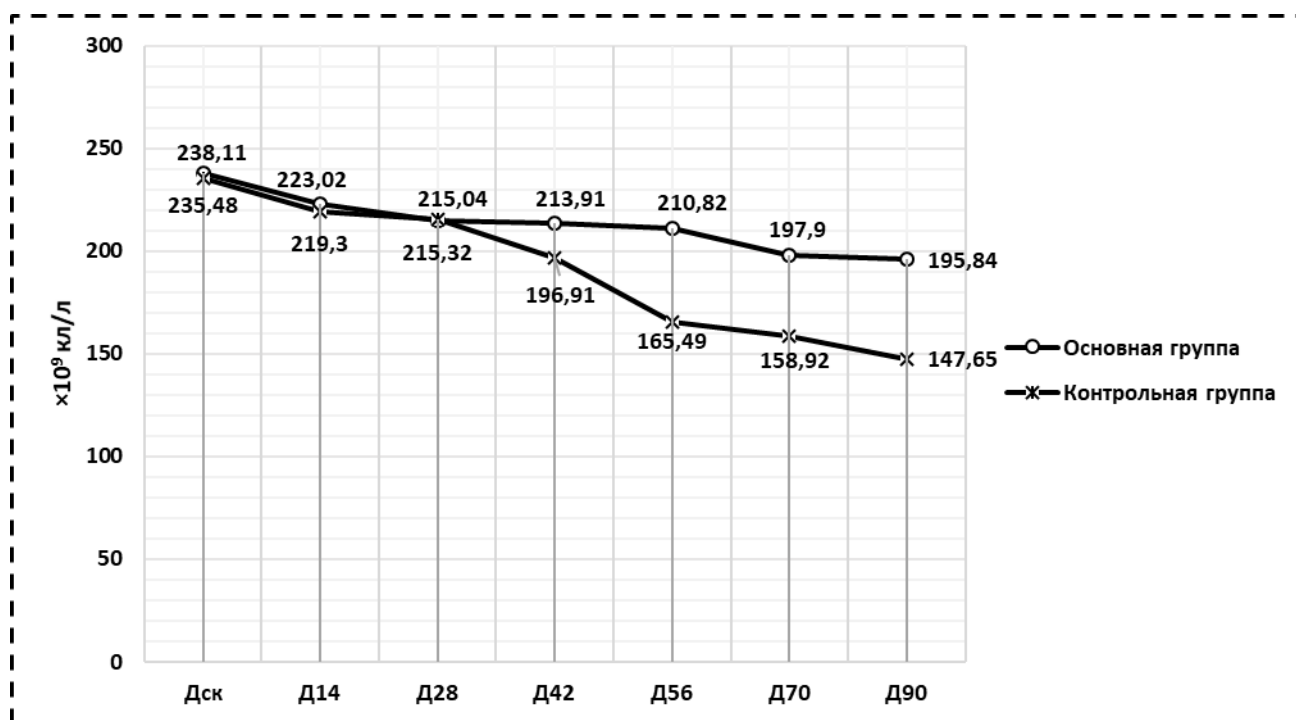


Рис.3 – Динамика показателя «Тромбоциты» в группах

Как видно из графиков, уже после первого курса химиотерапии, и затем на всех этапах наблюдения у больных обеих групп отмечалось снижение уровня лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов. Данные изменения соответствовали профилю токсичности, применяемых химиотерапевтических препаратов и свидетельствовали о негативном воздействии химиопрепаратов на кроветворную систему. Следует отметить, что изменения вышеперечисленных показателей, в основной группе носили менее выраженный характер.

Для оценки статистической значимости динамики показателей общего анализа крови выполнен дисперсионный анализ по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная – значение анализируемого показателя, фактор «время» фиксированный (Дскрининг, Д14, Д28, Д42, Д56, Д70, Д90) фактор «субъекты» случайный). Результаты ДА приведены в табл. 31 - 32.

Также выполнено сравнение следующих уровней фактора «визит» с исходными данными (Дскрининг) с помощью контрастного анализа табл. 33 - 34. Нормальность распределения остатков ДА проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка (табл. А.6 приложения А).

**Таблица 31 - Основные результаты ДА показателей общего анализа крови в основной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Лейкоциты	Визит	71,948	6	11,991	2,728	0,015
	Пациенты	288,755	29	9,957	2,266	0,001
Эритроциты	Визит	7,209	6	1,201	2,662	0,017
	Пациенты	145,848	29	5,029	11,141	0,000
Гематокрит	Визит	415,528	6	69,255	1,514	0,187
	Пациенты	6522,544	29	224,915	16,283	0,000
Гемоглобин	Визит	2426,996	6	404,499	11,628	0,000
	Пациенты	21923,182	29	755,972	21,731	0,000
Тромбоциты	Визит	37903,067	6	6317,178	5,894	0,000
	Пациенты	478645,643	29	16505,022	15,398	0,000
Нейтрофилы	Визит	3890,337	6	648,390	1,726	0,148
	Пациенты	18266,357	29	629,874	17,219	0,000
Лимфоциты	Визит	214,666	6	35,778	1,662	0,177
	Пациенты	1332,562	29	45,950	14,464	0,000
Моноциты	Визит	2,674	6	0,446	1,470	0,250
	Пациенты	136,383	29	4,703	36,624	0,000
Эозинофилы	Визит	15,423	6	2,570	1,608	0,156
	Пациенты	56,030	29	1,932	11,731	0,000
Базофилы	Визит	0,906	6	0,151	3,809	0,001
	Пациенты	10,130	29	0,349	8,816	0,000

СОЭ	Визит	274,533	6	45,756	1,597	0,161
	Пациенты	3280,595	29	113,124	21,256	0,000

**Таблица 32 - Основные результаты ДА показателей общего анализа крови в контрольной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Лейкоциты	Визит	219,395	6	36,566	8,827	0,000
	Пациенты	239,755	29	8,267	1,996	0,004
Эритроциты	Визит	20,884	6	3,481	5,287	0,000
	Пациенты	223,958	29	7,723	11,729	0,000
Гематокрит	Визит	416,349	6	69,392	1,364	0,310
	Пациенты	2665,872	29	91,927	4,457	0,000
Гемоглобин	Визит	6714,044	6	1119,007	13,118	0,000
	Пациенты	17992,653	29	620,436	7,273	0,000
Тромбоциты	Визит	208995,295	6	34832,549	20,465	0,000
	Пациенты	522312,957	29	18010,792	10,582	0,000
Нейтрофилы	Визит	6837,896	6	1139,649	1,715	0,109
	Пациенты	21439,579	29	739,296	18,756	0,000
Лимфоциты	Визит	127,757	6	21,293	1,280	0,345
	Пациенты	741,859	29	25,581	5,863	0,000
Моноциты	Визит	1,618	6	0,270	1,127	0,449
	Пациенты	113,763	29	3,923	16,391	0,000
Эозинофилы	Визит	3,498	6	0,583	1,474	0,175
	Пациенты	34,050	29	1,174	5,587	0,000
Базофилы	Визит	0,337	6	0,056	2,771	0,008
	Пациенты	11,043	29	0,381	12,003	0,000
СОЭ	Визит	115,124	6	19,187	1,764	0,103
	Пациенты	3309,524	29	114,122	22,390	0,000

**Таблица 33 - Результаты контрастного анализа показателей общего анализа крови в основной группе**

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	p-знач.*
Лейкоциты	Д14 - Дск	-0,997	0,541	0,045*
	Д28 - Дск	-1,140		0,031*
	Д42 - Дск	-1,193		0,022*
	Д56 - Дск	-1,697		0,002*
	Д70 - Дск	-1,610		0,003*
	Д90 - Дск	-1,643		0,003*
Эритроциты	Д14 - Дск	-0,203	0,173	0,243
	Д28 - Дск	-0,330		0,059
	Д42 - Дск	-0,353		0,043*
	Д56 - Дск	-0,383		0,027*

	Д70 - Дск	-0,523		0,003*
	Д90 - Дск	-0,557		0,002*
Гематокрит	Д14 - Дск	-1,357	0,960	0,431
	Д28 - Дск	-1,757		0,274
	Д42 - Дск	-2,513		0,109
	Д56 - Дск	-3,043		0,085
	Д70 - Дск	-3,190		0,061
	Д90 - Дск	-2,777		0,076
	Гемоглобин	Д14 - Дск		-1,503
Д28 - Дск		-2,750	0,140	
Д42 - Дск		-2,983	0,125	
Д56 - Дск		-6,157	0,000*	
Д70 - Дск		-9,707	0,000*	
Д90 - Дск		-9,530	0,000*	
Тромбоциты		Д14 - Дск	-15,067	8,453
	Д28 - Дск	-17,100	0,057	
	Д42 - Дск	-24,200	0,005	
	Д56 - Дск	-27,300	0,000*	
	Д70 - Дск	-40,333	0,000*	
	Д90 - Дск	-42,300	0,000*	
	Нейтрофилы	Д14 - Дск	-1,527	
Д28 - Дск		-1,760	0,232	
Д42 - Дск		-1,867	0,176	
Д56 - Дск		-2,127	0,132	
Д70 - Дск		-2,227	0,087	
Д90 - Дск		-2,560	0,070	
Лимфоциты		Д14 - Дск	0,383	0,460
	Д28 - Дск	0,830	0,193	
	Д42 - Дск	0,483	0,495	
	Д56 - Дск	0,930	0,125	
	Д70 - Дск	1,323	0,089	
	Д90 - Дск	1,460	0,056	
	Моноциты	Д14 - Дск	-0,053	
Д28 - Дск		0,257	0,056	
Д42 - Дск		-0,053	0,765	
Д56 - Дск		0,073	0,529	
Д70 - Дск		0,207	0,077	
Д90 - Дск		0,053	0,565	
Эозинофилы		Д14 - Дск	-0,170	0,105
	Д28 - Дск	0,293	0,203	
	Д42 - Дск	0,360	0,078	
	Д56 - Дск	-0,183	0,182	
	Д70 - Дск	-0,247	0,120	
	Д90 - Дск	-0,140	0,183	
	Базофилы	Д14 - Дск	-0,040	
Д28 - Дск		-0,017	0,746	

	Д42 - Дск	0,083		0,107
	Д56 - Дск	0,097		0,062
	Д70 - Дск	0,117		0,024*
	Д90 - Дск	0,137		0,009*
СОЭ	Д14 - Дск	-0,100	0,596	0,867
	Д28 - Дск	1,100		0,166
	Д42 - Дск	-1,033		0,185
	Д56 - Дск	-1,667		0,071
	Д70 - Дск	-1,267		0,139
	Д90 - Дск	-1,333		0,096
* Наблюдаются статистически значимые отличия Вывод сделан при уровне значимости 0,05				

**Таблица 34 - Результаты контрастного анализа показателей общего анализа крови в контрольной группе**

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Лейкоциты	Д14 - Дск	-1,537	0,526	0,004*
	Д28 - Дск	-1,987		0,000*
	Д42 - Дск	-1,733		0,001*
	Д56 - Дск	-2,167		0,000*
	Д70 - Дск	-2,810		0,000*
	Д90 - Дск	-3,533		0,000*
Эритроциты	Д14 - Дск	-0,303	0,210	0,149
	Д28 - Дск	-0,330		0,117
	Д42 - Дск	-0,943		0,000*
	Д56 - Дск	-0,847		0,000*
	Д70 - Дск	-0,757		0,000*
	Д90 - Дск	-0,490		0,020*
Гематокрит	Д14 - Дск	-1,303	1,173	0,306
	Д28 - Дск	-1,267		0,357
	Д42 - Дск	-1,527		0,233
	Д56 - Дск	-1,850		0,145
	Д70 - Дск	-1,900		0,123
	Д90 - Дск	-2,160		0,052
Гемоглобин	Д14 - Дск	-3,223	2,385	0,178
	Д28 - Дск	-4,603		0,100
	Д42 - Дск	-6,733		0,059
	Д56 - Дск	-13,033		0,000*
	Д70 - Дск	-15,613		0,000*
	Д90 - Дск	-15,437		0,000*
Тромбоциты	Д14 - Дск	-16,167	10,652	0,131
	Д28 - Дск	-18,200		0,075
	Д42 - Дск	-38,567		0,000*
	Д56 - Дск	-70,000		0,000*
	Д70 - Дск	-76,600		0,000*

	Д90 - Дск	-87,833		0,000*
Нейтрофилы	Д14 - Дск	-0,753	1,621	0,298
	Д28 - Дск	-0,920		0,243
	Д42 - Дск	-1,067		0,187
	Д56 - Дск	-1,327		0,134
	Д70 - Дск	-1,440		0,098
	Д90 - Дск	-1,649		0,058
	Лимфоциты	Д14 - Дск		0,243
Д28 - Дск		1,257	0,107	
Д42 - Дск		0,813	0,213	
Д56 - Дск		0,200	0,711	
Д70 - Дск		1,270	0,086	
Д90 - Дск		0,970	0,174	
Моноциты		Д14 - Дск	-0,223	0,126
	Д28 - Дск	-0,120	0,343	
	Д42 - Дск	-0,153	0,226	
	Д56 - Дск	-0,043	0,732	
	Д70 - Дск	0,057	0,654	
	Д90 - Дск	-0,083	0,510	
	Эозинофилы	Д14 - Дск	-0,043	
Д28 - Дск		0,177	0,061	
Д42 - Дск		0,110	0,354	
Д56 - Дск		-0,030	0,800	
Д70 - Дск		-0,143	0,228	
Д90 - Дск		-0,077	0,518	
Базофилы		Д14 - Дск	0,023	0,046
	Д28 - Дск	0,100	0,031*	
	Д42 - Дск	0,083	0,072	
	Д56 - Дск	0,117	0,012*	
	Д70 - Дск	0,073	0,113	
	Д90 - Дск	0,100	0,031*	
	СОЭ	Д14 - Дск	0,733	
Д28 - Дск		0,967	0,099	
Д42 - Дск		-0,633	0,279	
Д56 - Дск		-0,833	0,155	
Д70 - Дск		-1,033	0,078	
Д90 - Дск		-0,733	0,210	
* Наблюдаются статистически значимые отличия Вывод сделан при уровне значимости 0,05				

**Вывод.** По результатам анализа значимости динамики гематологических показателей можно сделать следующие выводы.

1. В основной группе выявлено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов после первого курса химиотерапии, эритроцитов и тромбоцитов



после третьего курса химиотерапии и гемоглобина после четвертого курса химиотерапии по сравнению с исходными данными.

2. В контрольной группе также выявлено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов после первого курса химиотерапии, эритроцитов и тромбоцитов, после третьего курса химиотерапии, гемоглобина после четвертого курса химиотерапии по сравнению с исходными данными.

3. Изменения других гематологических показателей в обеих группах не были статистически и клинически значимыми на всем протяжении исследования.

**15.4.3. Анализ сравнения динамики гематологических показателей между группами**

Поскольку в исходном состоянии группы статистически значимо не различались по гематологическим показателям, то выполнялось сравнение между группами по разностям  $dT_i$  при помощи критерия Манна – Уитни, т.к. индивидуальные разности  $dT_i$  не были распределены нормально в обеих группах (см. табл. А.7-А.8 приложения А).

Результаты анализа сравнения динамики гематологических показателей между группами приведены в табл.35.

**Таблица 35 — Сравнение групп с помощью критерия Манна – Уитни по динамике гематологических показателей**

Показатель	$dT_i$	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Различия между группами
Лейкоциты	dT14	345,000	815,000	-2,291	0,021	Значимые
	dT28	348,000	812,000	-2,553	0,001	Значимые
	dT42	396,500	861,500	-2,791	0,000	Значимые
	dT56	406,500	871,500	-2,444	0,000	Значимые
	dT70	361,000	826,000	-2,517	0,001	Значимые
	dT90	300,000	765,000	-2,619	0,001	Значимые
Эритроциты	dT14	445,000	910,000	-0,125	0,900	Не значимые
	dT28	449,000	914,000	-0,025	0,980	Не значимые
	dT42	343,000	808,000	-1,990	0,047	Не значимые
	dT56	375,000	840,000	-1,496	0,135	Не значимые
	dT70	435,500	900,500	-0,275	0,783	Не значимые
	dT90	423,000	888,000	-0,513	0,608	Не значимые
Гематокрит	dT14	435,500	900,500	-0,318	0,751	Не значимые
	dT28	417,500	882,500	-0,688	0,492	Не значимые
	dT42	422,500	887,500	-0,549	0,583	Не значимые

	dT56	414,000	879,000	-0,657	0,511	Не значимые
	dT70	394,500	859,500	-0,950	0,342	Не значимые
	dT90	432,000	897,000	-0,342	0,732	Не значимые
Гемоглобин	dT14	416,500	881,500	-0,709	0,478	Не значимые
	dT28	390,500	855,500	-1,066	0,286	Не значимые
	dT42	404,000	869,000	-0,811	0,418	Не значимые
	dT56	494,000	859,000	-2,911	0,000	Значимые
	dT70	487,000	850,000	-2,989	0,000	Значимые
	dT90	498,500	853,500	-2,799	0,000	Значимые
Тромбоциты	dT14	411,000	876,000	-0,800	0,424	Не значимые
	dT28	447,000	912,000	-0,060	0,952	Не значимые
	dT42	327,500	792,500	-1,984	0,047	Значимые
	dT56	314,500	779,500	-2,194	0,028	Значимые
	dT70	348,500	813,500	-2,545	0,000	Значимые
	dT90	337,000	802,000	-2,713	0,000	Значимые
Нейтрофилы	dT14	352,000	817,000	-1,656	0,098	Не значимые
	dT28	409,500	874,500	-0,625	0,532	Не значимые
	dT42	405,500	870,500	-0,683	0,494	Не значимые
	dT56	401,500	866,500	-0,729	0,466	Не значимые
	dT70	330,000	795,000	-1,795	0,073	Не значимые
	dT90	347,000	812,000	-1,541	0,123	Не значимые
Лимфоциты	dT14	438,000	903,000	-0,318	0,750	Не значимые
	dT28	352,500	817,500	-1,852	0,064	Не значимые
	dT42	425,000	890,000	-0,513	0,608	Не значимые
	dT56	402,000	867,000	-1,273	0,203	Не значимые
	dT70	403,500	868,500	-0,760	0,447	Не значимые
	dT90	319,000	784,000	-2,103	0,035	Не значимые
Моноциты	dT14	396,500	861,500	-1,016	0,309	Не значимые
	dT28	355,500	820,500	-1,597	0,110	Не значимые
	dT42	411,500	876,500	-0,716	0,474	Не значимые
	dT56	404,500	869,500	-0,790	0,430	Не значимые
	dT70	406,000	871,000	-0,727	0,467	Не значимые
	dT90	414,500	879,500	-0,608	0,543	Не значимые
Эозинофилы	dT14	379,000	844,000	-1,556	0,120	Не значимые
	dT28	368,000	833,000	-1,254	0,210	Не значимые
	dT42	341,500	806,500	-1,659	0,097	Не значимые
	dT56	332,000	797,000	-2,295	0,022	Значимые
	dT70	391,500	856,500	-0,989	0,323	Не значимые
	dT90	449,000	914,000	-0,016	0,987	Не значимые
Базофилы	dT14	379,500	844,500	-1,870	0,062	Не значимые
	dT28	391,500	856,500	-1,662	0,097	Не значимые
	dT42	450,000	915,000	0,000	1,000	Не значимые
	dT56	448,000	913,000	-0,042	0,966	Не значимые
	dT70	445,000	910,000	-0,106	0,916	Не значимые

	dT90	435,000	900,000	-0,329	0,742	Не значимые
СОЭ	dT14	441,500	906,500	-0,186	0,852	Не значимые
	dT28	413,500	878,500	-0,679	0,497	Не значимые
	dT42	445,000	910,000	-0,125	0,900	Не значимые
	dT56	349,500	814,500	-1,833	0,067	Не значимые
	dT70	429,000	894,000	-0,431	0,667	Не значимые
	dT90	426,500	891,500	-0,457	0,648	Не значимые

**Вывод.** На основании данных, представленных в табл. 35, можно сделать выводы:

1. Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня лейкоцитов, начиная с первого курса ХТ, у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной.

2. Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня гемоглобина, начиная с четвертого курса ХТ, у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной.

3. Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня тромбоцитов, начиная с третьего курса ХТ, у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной.

4. По остальным гематологическим показателям группы значимо не отличались.

Для статистического анализа, показатели общего анализа крови были преобразованы в категориальные переменные с категориями: «Норма», «Вне нормы».

Дальнейший анализ показателей был проведен с построением таблицы частот. Для сравнения частот использовались критерии  $\chi^2$  Пирсона (либо точный критерий Фишера). Результаты данного анализа приведены в табл. 36.

**Таблица 36— Результаты общего анализа крови в группах**

Показатель	Время	Категория	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)		р-значение*
			n	%	n	%	
Лейкоциты	Дск	В норме	28	93,3	28	93,3	1,000
		Вне нормы	2	6,7	2	6,7	
	Д14	В норме	26	86,7	20	66,7	0,125
		Вне нормы	4	13,3	10	33,3	
	Д28	Норма	24	80,0	14	47,7	0,015**
		Вне нормы	6	20,0	16	53,3	
Д42	Норма	24	80,0	14	47,7	0,015**	

Показатель	Время	Категория	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)		р-значе- ние*
			n	%	n	%	
	Д56	Вне нормы	6	20,0	16	53,3	0,015**
		Норма	24	80,0	14	47,7	
	Д70	Вне нормы	6	20,0	16	53,3	0,015**
		Норма	24	80,0	14	47,7	
	Д90	Вне нормы	5	16,7	16	53,3	0,006**
		Норма	25	83,3	14	47,7	
Гемоглобин	Дск	В норме	29	96,7	29	96,7	1,000
		Вне нормы	1	3,3	1	3,3	
	Д14	В норме	29	96,7	29	96,7	1,000
		Вне нормы	1	3,3	1	3,3	
	Д28	Норма	28	93,3	25	83,3	0,052
		Вне нормы	2	6,7	5	16,7	
	Д42	Норма	28	93,3	23	76,7	0,146
		Вне нормы	2	6,7	7	23,3	
	Д56	Норма	28	93,3	23	76,7	0,146
		Вне нормы	2	6,7	7	23,3	
	Д70	Норма	28	93,3	23	76,7	0,146
		Вне нормы	2	6,7	7	23,3	
	Д90	Норма	28	93,3	23	76,7	0,146
		Вне нормы	2	6,7	7	23,3	
Тромбоциты	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д14	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д28	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д42	Норма	27	90,0	20	66,7	0,0575
		Вне нормы	3	10,0	10	33,3	
	Д56	Норма	27	90,0	20	66,7	0,0575
		Вне нормы	3	10,0	10	33,3	
	Д70	Норма	27	90,0	20	66,7	0,0575
		Вне нормы	3	10,0	10	33,3	
	Д90	Норма	27	90,0	20	66,7	0,0575
		Вне нормы	3	10,0	10	33,3	
Нейтрофилы	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д14	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д28	Норма	28	93,3	22	73,3	0,0797
		Вне нормы	2	6,7	8	27,7	
	Д42	Норма	26	86,7	20	66,7	0,125
		Вне нормы	4	13,3	10	33,3	

Показатель	Время	Категория	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)		р-значе- ние*
			n	%	n	%	
	Д56	Норма	26	86,7	20	66,7	0,125
		Вне нормы	4	13,3	10	33,3	
	Д70	Норма	26	86,7	20	66,7	0,125
		Вне нормы	4	13,3	10	33,3	
	Д90	Норма	26	86,7	23	76,7	0,506
		Вне нормы	4	13,3	7	23,3	
Эритроциты	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д14	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д28	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д42	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д56	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д70	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д90	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
		Норма	30	100,0	30	100,0	
Гематокрит	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д14	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д28	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д42	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д56	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д70	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д90	Вне нормы	0	0	0	0	1,000
		Норма	30	100,0	22	73,3	
Лимфоциты	Дск	В норме	29	96,7	30	100,0	1,000
		Вне нормы	1	3,3	0	0	
	Д14	В норме	29	96,7	29	96,7	1,000
		Вне нормы	1	3,3	1	3,3	
	Д28	Норма	30	100,0	28	93,3	0,492
		Вне нормы	0	0	2	6,7	
	Д42	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д56	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	

Показатель	Время	Категория	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)		p-значе- ние*
			n	%	n	%	
	Д70	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д90	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
Моноциты	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д14	В норме	30	100,0	29	96,7	1,000
		Вне нормы	0	0	1	3,3	
	Д28	Норма	29	96,7	29	96,7	1,000
		Вне нормы	1	3,3	1	3,3	
	Д42	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д56	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д70	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
Д90	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000	
Эозинофилы	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д14	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д28	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д42	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д56	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д70	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
Д90	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000	
Базофилы	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д14	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д28	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д42	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д56	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д70	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
Д90	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000	

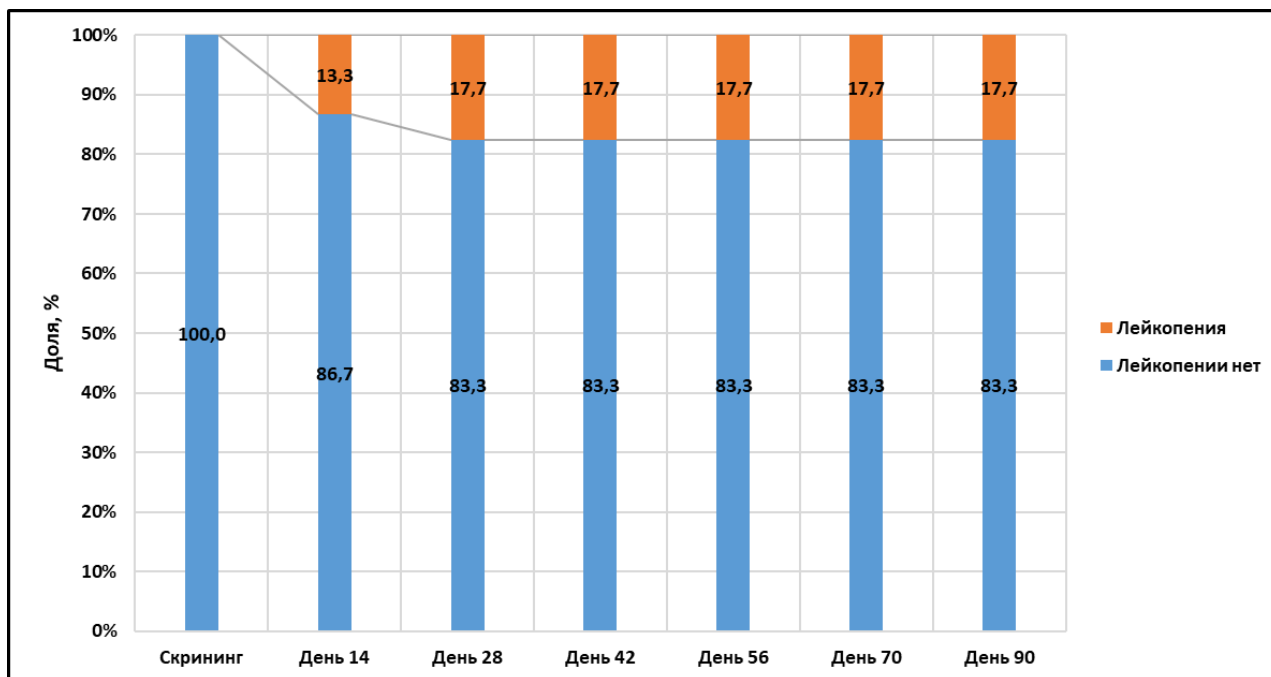
СОЭ	Дск	В норме	29	96,7	29	96,7	1,000
		Вне нормы	1	3,3	1	3,3	
	Д14	В норме	29	96,7	28	93,3	1,000
		Вне нормы	1	3,3	2	6,7	
	Д28	Норма	28	93,3	29	96,7	1,000
		Вне нормы	2	6,7	1	3,3	
	Д42	Норма	29	96,7	30	100,0	1,000
		Вне нормы	1	3,3	0	0	
	Д56	Норма	30	100,0	29	96,7	1,000
		Вне нормы	0	0	1	3,3	
	Д70	Норма	30	100,0	29	96,7	1,000
		Вне нормы	0	0	1	3,3	
Д90	Норма	30	100,0	29	96,7	1,000	

\*Оценено при помощи точного критерия Фишера.  
 \*\*Имеются значимые отличия между группами

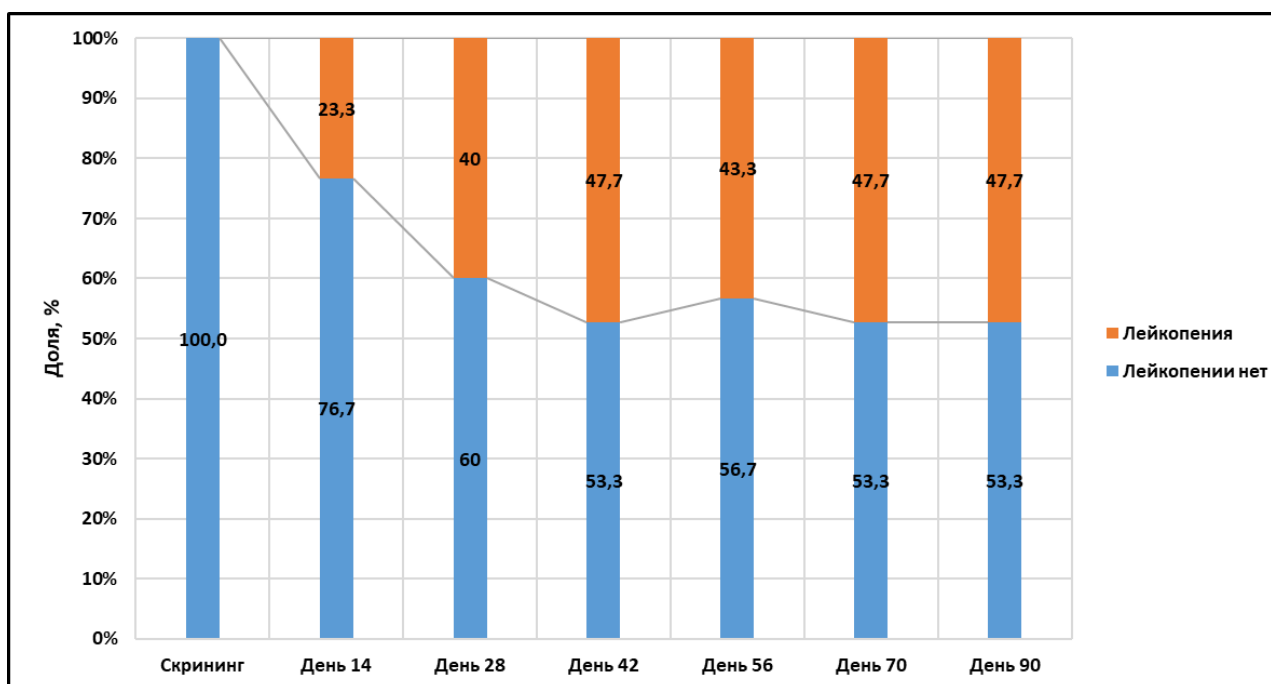
Как видно из таблицы 36, у большинства пациентов, показатели общего анализа крови, на всем протяжении исследования, находились в пределах физиологической нормы. Токсическое действие применяемой химиотерапии проявлялось, в основном, в снижении уровня таких показателей, как: лейкоциты, гемоглобин и тромбоциты. Так, снижение количества лейкоцитов ( $<4,0 \times 10^9$  кл/л) наблюдалось у 6 (20,0%) пациентов основной группы и у 16 (53,3%) пациентов контрольной. Снижение уровня гемоглобина ( $<110$  г/л) наблюдалось у 2 (6,7%) пациентов основной группы и у 7 (23,3%) пациентов контрольной. Снижение количества тромбоцитов ( $<100 \times 10^9$  кл/л) наблюдалось у 3 (10,0%) пациентов основной группы и у 10 (33,3%) пациентов контрольной.

Отмечена большая частота развития лейкопении, анемии и тромбоцитопении у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной, но достоверно большая частота развития между группами выявлена только по лейкопении.

На рисунках 4-9 представлена частота развития лейкопении, анемии и тромбоцитопении у пациентов основной и контрольной групп, в процессе исследования.

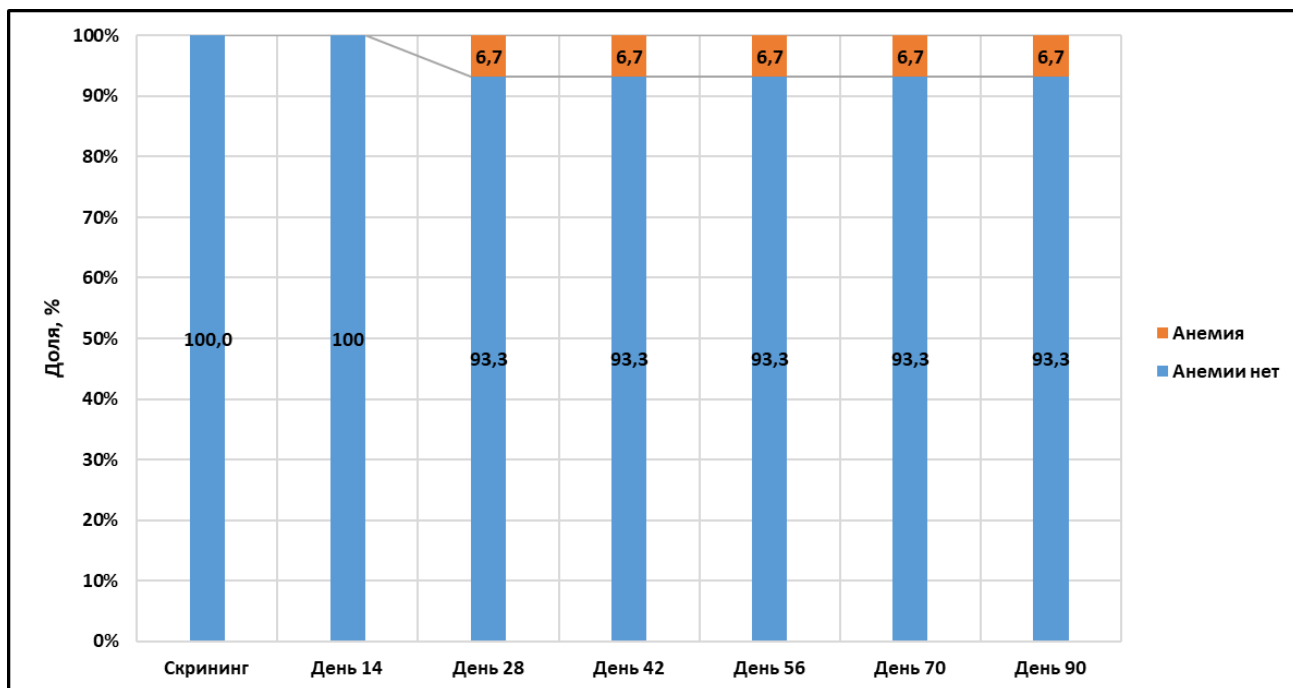


**Рис. 4 – Частота развития лейкопении в основной группе**

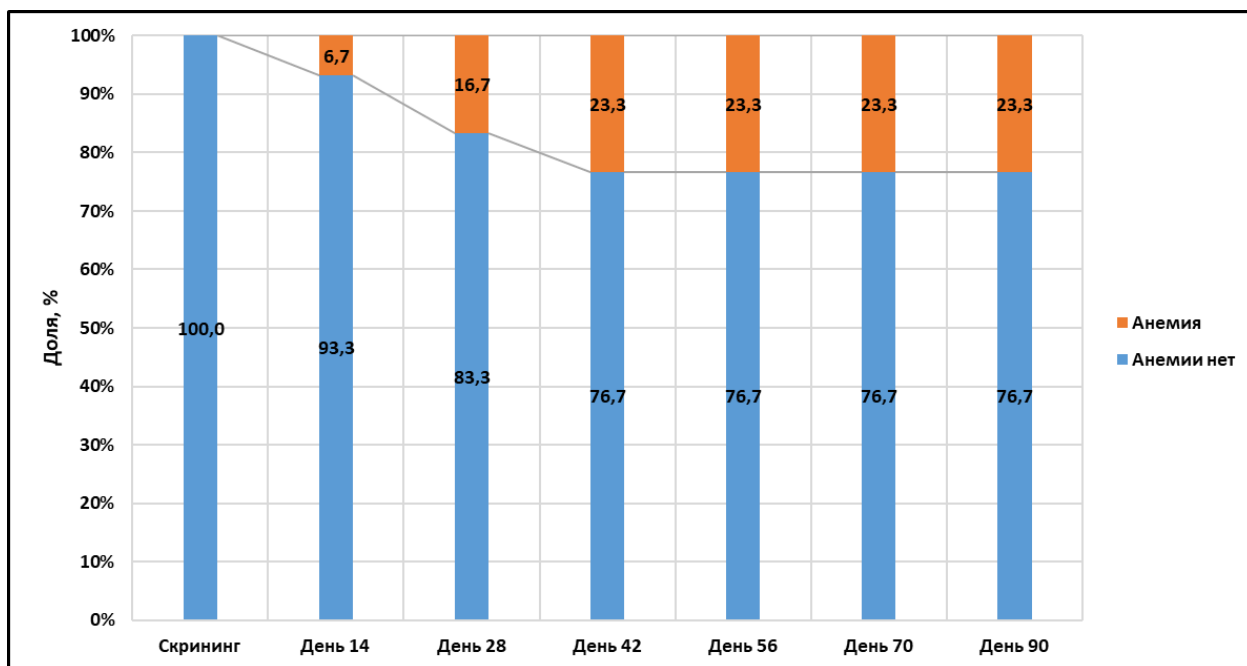


**Рис. 5 – Частота развития лейкопении в контрольной группе**

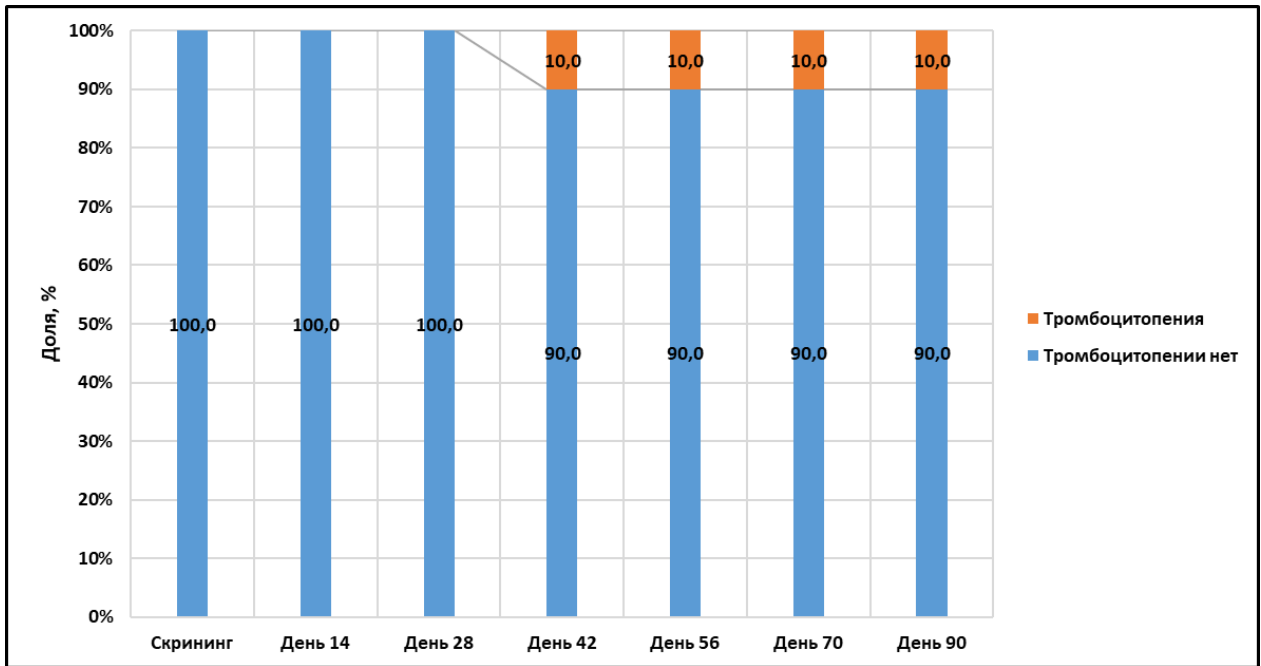




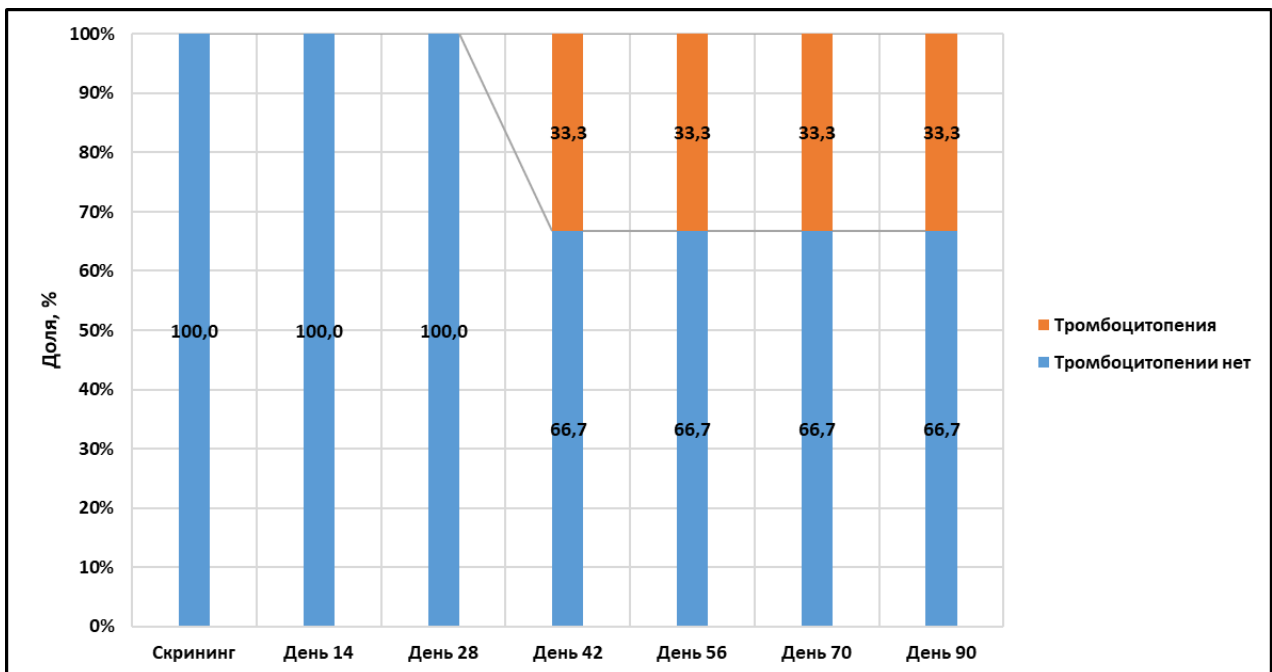
**Рис. 6 – Частота развития анемии в основной группе**



**Рис. 7 – Частота развития анемии в контрольной группе**



**Рис. 8 – Частота развития тромбоцитопении в основной группе**



**Рис. 9 – Частота развития тромбоцитопении в контрольной группе**

**Вывод.** Выявлена достоверно большая частота развития лейкопении, у пациентов контрольной группы по сравнению с основной.

По остальным показателям различия между группами не достоверны.

**15.4.4. Анализ динамики параметров биохимического анализа крови**

Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, глюкоза) проводился во время скрининга (Дск), и затем после каждого курса химиотерапии.

Результаты анализа динамики показателей биохимического анализа крови, методом описательной статистики, приведены в **табл. 37** для основной группы и в **табл. 38** для группы сравнения.

**Таблица 37 — Динамика показателей биохимического анализа крови в процессе исследования у пациентов основной группы**

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
АЛТ, Ед/л	Дск	30	24,49	25	3,884	19	34
	Д14	30	26,08	26	4,576	19	34
	Д28	30	26,99	27	4,811	20	32
	Д42	30	29,59	28	4,827	21	27
	Д56	30	32,11	25	4,513	22	40
	Д70	30	33,45	26	4,799	24	40
	Д90	30	34,42	28	4,542	24	38
	[Д14 – Дск]	30	1,59	1	-	0	0
	[Д28 – Дск]	30	2,5	2	0,347	1	-2
	[Д42 – Дск]	30	5,1	3	0,775	2	-7
	[Д56 – Дск]	30	7,62	0	0,654	3	6
	[Д70 – Дск]	30	8,96	1	0,215	5	6
	[Д90 – Дск]	30	9,93	3	0,226	4	5
АСТ, Ед/л	Дск	30	25,33	25	3,665	21	34
	Д14	30	25,14	25	4,230	21	35
	Д28	30	28,57	28	4,906	23	37
	Д42	30	28,78	28	4,891	24	38
	Д56	30	30,03	30	3,631	24	38
	Д70	30	32,14	30	4,233	27	36
	Д90	30	35,33	34	3,835	31	38
	[Д14 – Дск]	30	-0,19	0	0,387	0	1
	[Д28 – Дск]	30	3,24	3	0,382	2	3
	[Д42 – Дск]	30	3,45	3	0,265	3	4
	[Д56 – Дск]	30	4,7	5	0,311	3	4
	[Д70 – Дск]	30	6,81	5	0,589	2	6
	[Д90 – Д0]	30	10	9	0,679	4	10
Билирубин общий, мкмоль/л	Дск	30	15,43	15,5	1,787	10,7	17,8
	Д14	30	16,38	17,1	3,518	12,1	20,9
	Д28	30	17,68	17,4	3,918	14,5	19,5
	Д42	30	17,25	17,2	3,657	14,2	19,3
	Д56	30	18,46	18,6	3,427	14,2	22,2
	Д70	30	18,67	18,5	3,453	14,6	23,1
	Д90	30	18,55	18,3	3,221	14,1	24,3

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	[Д14 – Дск]	30	0,95	1,6	0,971	1,4	3,1
	[Д28 – Дск]	30	2,25	1,9	1,164	1,7	3,8
	[Д42 – Дск]	30	1,82	1,7	1,439	1,5	3,5
	[Д56 – Дск]	30	3,03	3,1	1,562	3,5	4,4
	[Д70 – Дск]	30	3,24	3	1,620	3,9	5,3
	[Д90 – Дск]	30	3,12	2,8	1,843	3,4	6,5
Креатинин, мкмоль/л	Дск	30	73,4	72	12,712	52	96
	Д14	30	72,5	70	10,367	62	98
	Д28	30	72,8	70	9,725	61	89
	Д42	30	73,3	74	10,886	52	90
	Д56	30	75,4	72	10,160	54	91
	Д70	30	77,5	72	10,033	62	92
	Д90	30	78,2	72	10,180	61	95
	[Д14 – Дск]	30	-0,9	-2	7,324	2	10
	[Д28 – Дск]	30	-0,6	-2	8,357	-7	9
	[Д42 – Дск]	30	-0,1	2	7,235	-6	0
	[Д56 – Дск]	30	2,0	0	6,896	-5	2
	[Д70 – Дск]	30	4,1	0	10,370	-4	10
[Д90 – Дск]	30	4,8	0	8,347	-1	9	
Глюкоза, мкмоль/л	Дск	30	5,13	5,3	0,488	4,2	5,9
	Д14	30	4,82	4,9	0,594	3,8	5,7
	Д28	30	4,86	4,9	0,677	4,4	5,8
	Д42	30	5,02	5,0	0,585	4,0	6,1
	Д56	30	5,03	5,0	0,587	4,2	6,0
	Д70	30	5,12	5,1	0,538	4,3	5,9
	Д90	30	4,95	5,0	0,645	4,2	5,7
	[Д14 – Дск]	30	-0,31	-0,4	0,124	-0,4	-0,2
	[Д28 – Дск]	30	-0,27	-0,4	0,136	0,2	-0,1
	[Д42 – Дск]	30	-0,11	-0,3	0,250	-0,2	0,2
	[Д56 – Дск]	30	-0,10	-0,3	0,076	0	0,1
	[Д70 – Дск]	30	-0,01	-0,2	0,069	0	0,1
[Д90 – Дск]	30	-0,18	-0,3	0,084	0	-0,2	

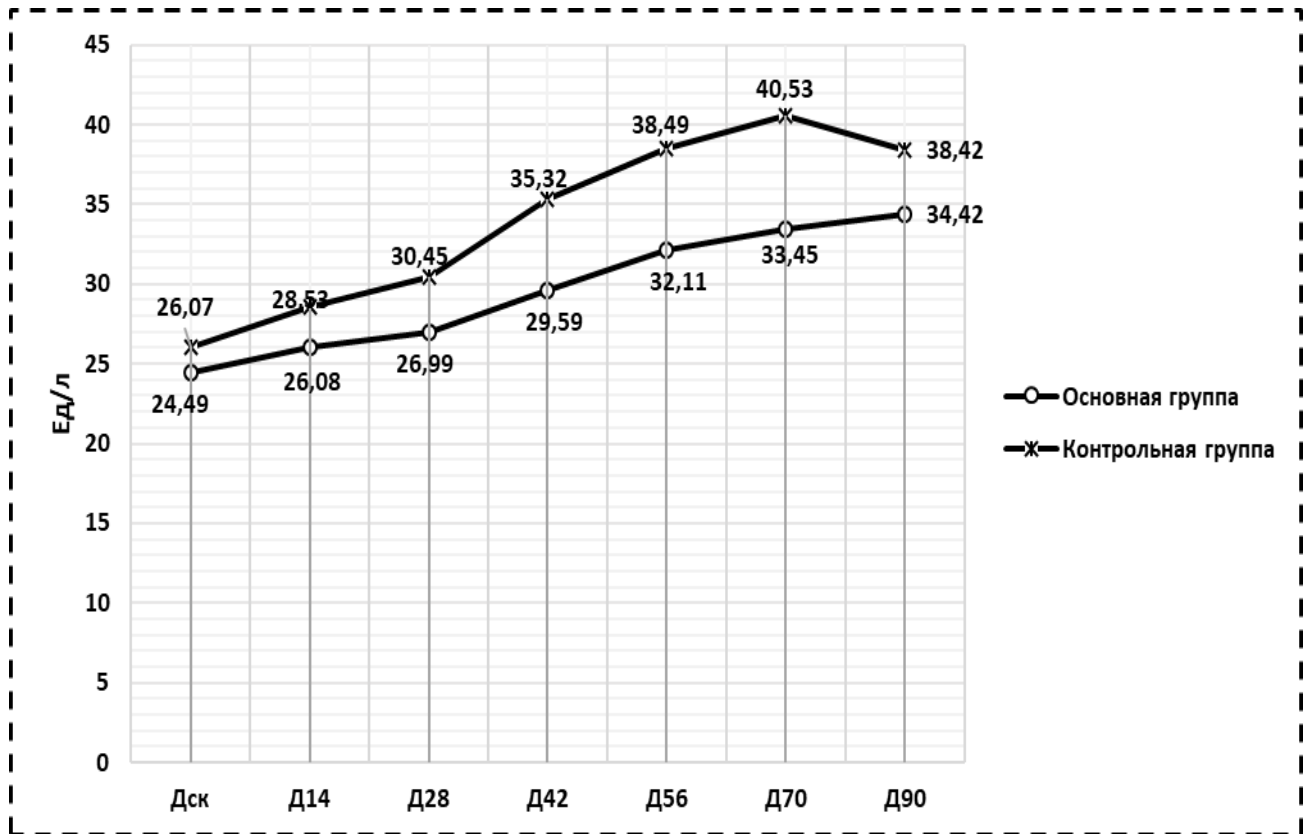
**Таблица 38 — Динамика показателей биохимического анализа крови в процессе исследования у пациентов контрольной группы**

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
АЛТ, Ед/л	Дск	30	26,07	26	4,094	21	39
	Д14	30	28,53	28	4,497	21	43
	Д28	30	30,45	28	4,799	22	48
	Д42	30	35,32	34	6,373	22	55
	Д56	30	38,49	36	7,337	26	59
	Д70	30	40,53	42	7,120	27	58
	Д90	30	38,42	38	7,326	22	60
	[Д14 – Дск]	30	2,46	2	1,125	0	4

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	[Д28 – Дск]	30	4,38	2	2,225	1	9
	[Д42 – Дск]	30	9,25	8	5,126	1	16
	[Д56 – Дск]	30	12,42	10	6,440	5	20
	[Д70 – Дск]	30	14,46	16	6,317	6	19
	[Д90 – Дск]	30	12,35	12	7,218	1	21
АСТ, Ед/л	Дск	30	27,19	28	3,673	20	36
	Д14	30	26,14	26	4,637	23	42
	Д28	30	29,57	30	4,096	24	48
	Д42	30	35,78	35	5,943	30	46
	Д56	30	37,03	37	7,373	35	49
	Д70	30	38,14	36	7,732	34	54
	Д90	30	40,33	40	7,810	34	57
	[Д14 – Дск]	30	-1,05	-2	1,309	3	6
	[Д28 – Дск]	30	2,38	2	2,709	4	12
	[Д42 – Дск]	30	8,59	7	1,304	7	10
	[Д56 – Дск]	30	9,84	9	1,402	13	15
	[Д70 – Дск]	30	10,95	8	1,576	14	18
	[Д90 – Д0]	30	13,14	12	2,052	14	21
	Билирубин общий, мкмоль/л	Дск	30	16,04	16,1	1,345	14,4
Д14		30	17,38	17,8	2,653	12,1	20,3
Д28		30	17,68	17,8	3,693	13,5	19,5
Д42		30	18,15	18,3	3,178	12,2	27,2
Д56		30	20,46	21,2	3,650	12,2	31,2
Д70		30	21,67	22,5	5,332	13,8	37,1
Д90		30	21,81	24,8	5,739	13,1	35,3
[Д14 – Дск]		30	1,34	1,7	1,096	-2,3	1
[Д28 – Дск]		30	1,64	1,7	2,225	-0,9	0,2
[Д42 – Дск]		30	2,11	2,2	0,986	-2,2	7,9
[Д56 – Дск]		30	4,42	5,1	1,113	-2,2	11,9
[Д70 – Дск]		30	5,63	6,4	1,479	-0,6	17,8
[Д90 – Дск]		30	5,77	8,7	1,603	-1,3	16
Креатинин, мкмоль/л		Дск	30	72,8	74	11,689	50
	Д14	30	72,9	74	10,132	58	82
	Д28	30	73,1	80	10,059	60	91
	Д42	30	74,8	70	9,562	59	94
	Д56	30	76,5	72	11,004	64	89
	Д70	30	78,6	74	11,022	61	92
	Д90	30	79,3	74	11,064	61	91
	[Д14 – Дск]	30	0,1	0	4,314	-6	8
	[Д28 – Дск]	30	0,3	6	1,315	3	10
	[Д42 – Дск]	30	2	-4	1,106	6	9
	[Д56 – Дск]	30	3,7	-2	3,886	1	14
	[Д70 – Дск]	30	5,8	0	2,718	4	11
	[Д90 – Дск]	30	6,5	0	2,817	3	11
	Глюкоза, мкмоль/л	Дск	30	4,92	5,0	0,502	4,0
Д14		30	4,76	4,8	0,671	3,6	5,9

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
	Д28	30	5,01	5,0	0,656	4,5	5,8
	Д42	30	4,84	4,9	0,624	4,1	6,0
	Д56	30	5,23	5,4	0,616	3,8	6,4
	Д70	30	4,82	4,9	0,664	3,8	6,2
	Д90	30	4,84	4,8	0,597	4,0	6,2
	[Д14 – Дск]	30	-0,16	-0,2	0,276	-0,4	-0,2
	[Д28 – Дск]	30	0,09	0	0,311	0,5	-0,3
	[Д42 – Дск]	30	-0,08	-0,1	0,261	0,1	-0,1
	[Д56 – Дск]	30	0,31	0,4	0,319	-0,2	0,3
	[Д70 – Дск]	30	-0,10	-0,1	0,175	-0,2	0,1
	[Д90 – Дск]	30	-0,08	-0,2	0,120	0	0,1

Графически динамика средних значений приведена на **рис. 10 - 13**.



**Рис. 10 – Динамика средних значений АЛТ в группах**

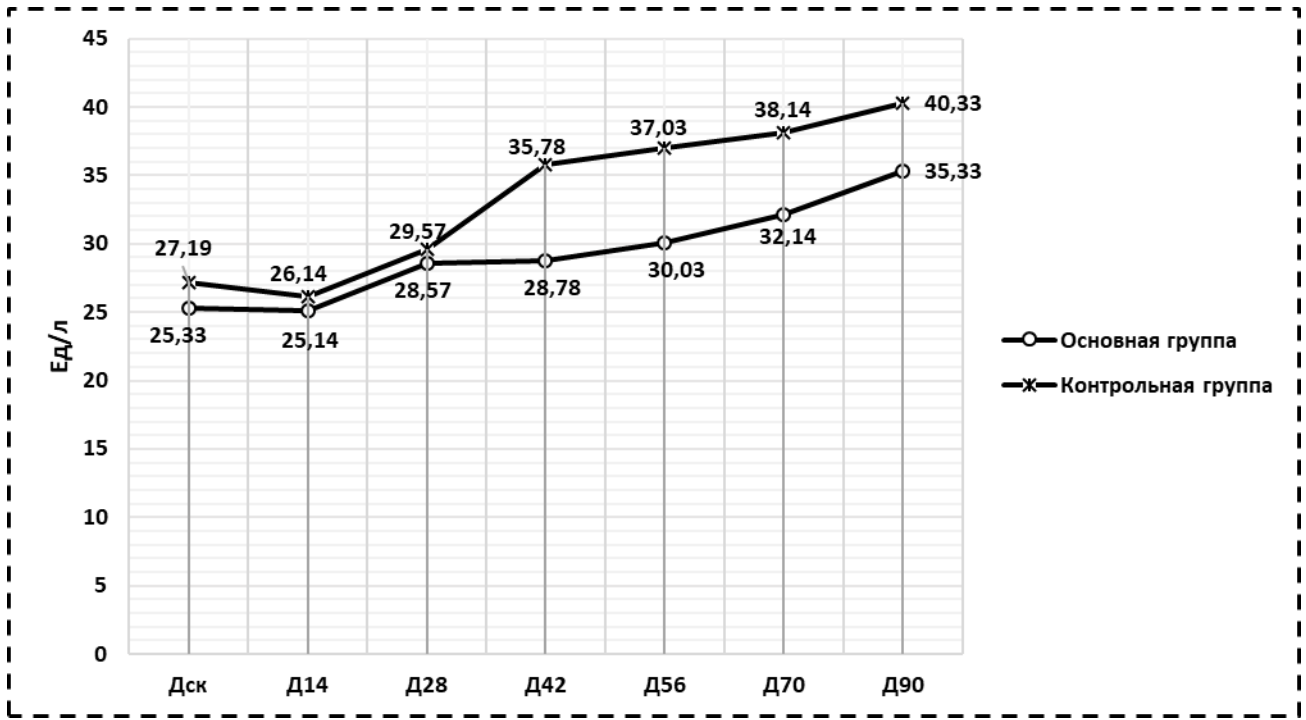


Рис. 11 – Динамика средних значений АСТ в группах

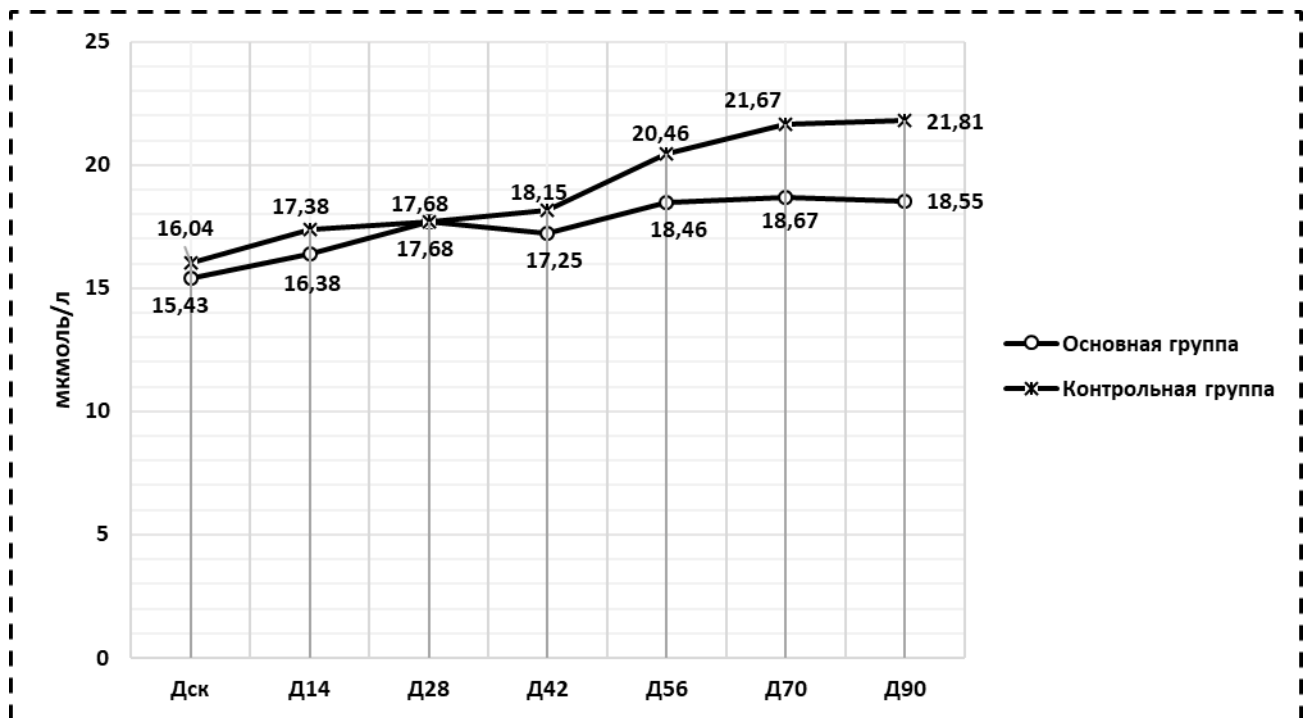
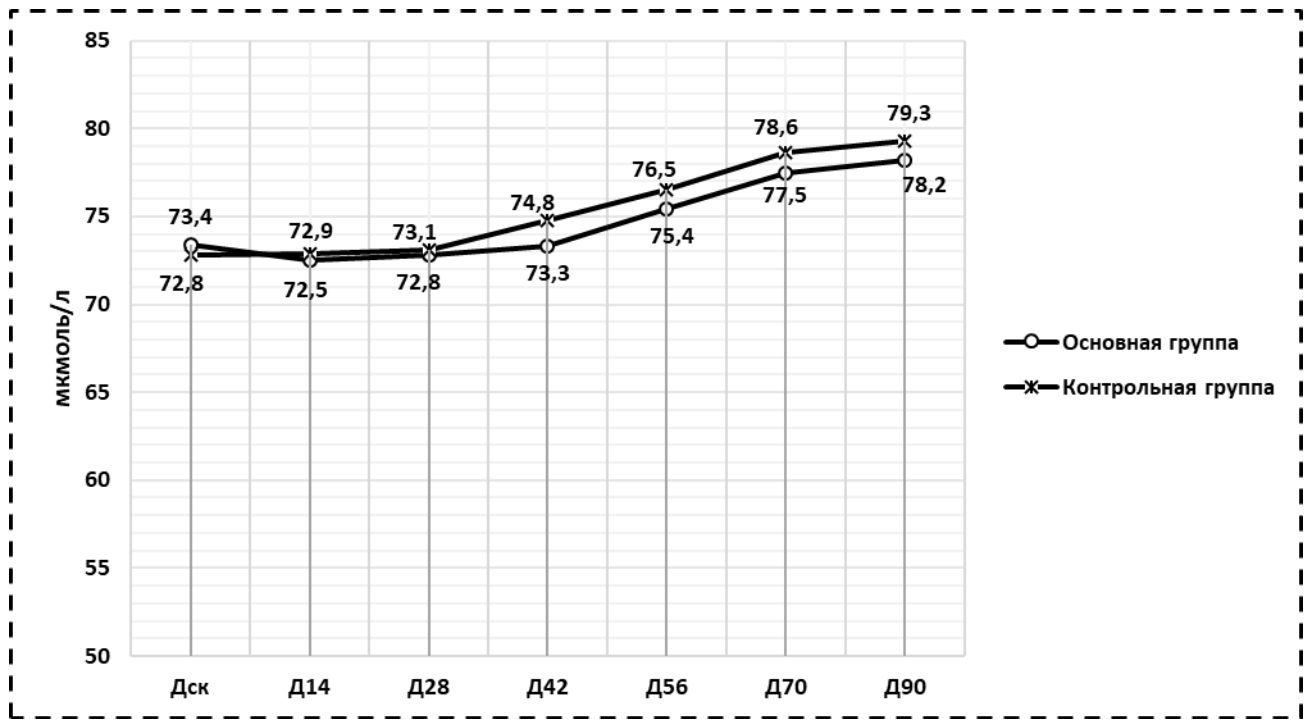


Рис. 12 – Динамика средних значений общего билирубина в группах



**Рис. 13 – Динамика средних значений креатинина в группах**

Как видно из графиков, у больных основной и контрольной групп отмечалось повышение уровня АЛТ, АСТ и билирубина. Данные изменения свидетельствовали о негативном воздействии химиопрепаратов гепатобилиарную систему. Следует отметить, что изменения вышеперечисленных показателей, в основной группе носили менее выраженный характер.

Для оценки значимости динамики показателей биохимического анализа крови выполнен дисперсионный анализ по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная – значение анализируемого показателя, фактор «время» фиксированный (Дскрининг, Д14, Д28, Д42, Д56, Д70, Д90) фактор «субъекты» случайный). Результаты ДА приведены в **табл. 39 - 40**.

Также выполнено сравнение следующих уровней фактора «визит» с исходными данными (Дскрининг) с помощью контрастного анализа **табл. 41 - 42**. Нормальность распределения остатков ДА проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка (**табл. А.9 приложения А**).



**Таблица 39 - Основные результаты ДА показателей биохимического анализа крови в основной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
АЛТ	Визит	363,293	6	60,549	5,772	0,000
	Пациенты	2474,961	29	85,343	8,136	0,000
АСТ	Визит	2369,242	6	394,874	33,013	0,000
	Пациенты	1657,631	29	57,160	4,779	0,000
Билирубин общий	Визит	267,412	6	44,569	1,814	0,098
	Пациенты	1526,253	29	52,629	11,116	0,000
Креатинин	Визит	127,199	6	21,200	1,888	0,066
	Пациенты	19802,629	29	682,849	70,468	0,000
Глюкоза	Визит	2,519	6	,420	1,765	0,139
	Пациенты	58,663	29	2,023	10,912	0,000

**Таблица 40 - Основные результаты ДА показателей биохимического анализа крови в контрольной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
АЛТ	Визит	6576,545	6	1096,091	17,509	0,000
	Пациенты	12631,300	29	435,562	6,958	0,000
АСТ	Визит	5845,959	6	974,326	52,390	0,000
	Пациенты	3459,851	29	119,305	1,615	0,123
Билирубин общий	Визит	1240,136	6	206,689	17,729	0,000
	Пациенты	3011,152	29	103,833	8,907	0,000
Креатинин	Визит	1549,881	6	258,313	1,857	0,072
	Пациенты	15556,539	29	536,432	14,240	0,000
Глюкоза	Визит	4,660	6	0,777	1,521	0,170
	Пациенты	79,399	29	2,738	15,940	0,000

**Таблица 41 - Результаты контрастного анализа показателей биохимического анализа крови в основной группе**

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	p-знач.*
АЛТ	D <sub>14</sub> - Дск	0,897	0,836	0,258
	D <sub>28</sub> - Дск	1,510		0,060
	D <sub>42</sub> - Дск	2,127		0,000*
	D <sub>56</sub> - Дск	2,647		0,000*
	D <sub>70</sub> - Дск	2,960		0,001*

	Д <sub>90</sub> - Дск	3,937		0,000*
АСТ	Д <sub>14</sub> - Дск	-0,187	0,893	0,835
	Д <sub>28</sub> - Дск	1,253		0,104
	Д <sub>42</sub> - Дск	3,453		0,000*
	Д <sub>56</sub> - Дск	4,720		0,000*
	Д <sub>70</sub> - Дск	6,820		0,000*
	Д <sub>90</sub> - Дск	10,010		0,000*
	Билирубин общий	Д <sub>14</sub> - Дск		0,950
Д <sub>28</sub> - Дск		1,233	0,169	
Д <sub>42</sub> - Дск		1,500	0,109	
Д <sub>56</sub> - Дск		2,000	0,080	
Д <sub>70</sub> - Дск		2,133	0,070	
Д <sub>90</sub> - Дск		2,202	0,055	
Креатинин		Д <sub>14</sub> - Дск	-0,907	0,804
	Д <sub>28</sub> - Дск	-1,087	0,057	
	Д <sub>42</sub> - Дск	0,407	0,614	
	Д <sub>56</sub> - Дск	-1,003	0,214	
	Д <sub>70</sub> - Дск	-0,907	0,261	
	Д <sub>90</sub> - Дск	-1,203	0,136	
	Глюкоза	Д <sub>14</sub> - Дск	-0,300	
Д <sub>28</sub> - Дск		-0,267	0,018*	
Д <sub>42</sub> - Дск		-0,100	0,370	
Д <sub>56</sub> - Дск		-0,090	0,419	
Д <sub>70</sub> - Дск		-0,007	0,952	
Д <sub>90</sub> - Дск		-0,173	0,121	

\* Наблюдаются статистически значимые отличия

Вывод сделан при уровне значимости 0,05

**Таблица 42 - Результаты контрастного анализа показателей  
биохимического анализа крови в контрольной группе**

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
АЛТ	Д <sub>14</sub> - Дск	1,463	2,043	0,230
	Д <sub>28</sub> - Дск	1,687		0,125
	Д <sub>42</sub> - Дск	3,250		0,000*
	Д <sub>56</sub> - Дск	4,467		0,000*
	Д <sub>70</sub> - Дск	4,487		0,000*
	Д <sub>90</sub> - Дск	4,367		0,000*
	АСТ	Д <sub>14</sub> - Дск		-1,067
Д <sub>28</sub> - Дск		1,370	0,069	

	Д <sub>42</sub> - Дск	8,600		0,000*
	Д <sub>56</sub> - Дск	9,833		0,000*
	Д <sub>70</sub> - Дск	10,913		0,000*
	Д <sub>90</sub> - Дск	13,113		0,000*
Билирубин общий	Д <sub>14</sub> - Дск	1,007	0,882	0,437
	Д <sub>28</sub> - Дск	1,243		0,364
	Д <sub>42</sub> - Дск	1,590		0,222
	Д <sub>56</sub> - Дск	1,717		0,140
	Д <sub>70</sub> - Дск	1,830		0,087
	Д <sub>90</sub> - Дск	2,163		0,052
Креатинин	Д <sub>14</sub> - Дск	-0,300	1,585	0,850
	Д <sub>28</sub> - Дск	2,197		0,053
	Д <sub>42</sub> - Дск	-2,020		0,063
	Д <sub>56</sub> - Дск	0,703		0,658
	Д <sub>70</sub> - Дск	0,803		0,613
	Д <sub>90</sub> - Дск	0,493		0,756
Глюкоза	Д <sub>14</sub> - Дск	-0,160	0,107	0,137
	Д <sub>28</sub> - Дск	0,083		0,437
	Д <sub>42</sub> - Дск	-0,093		0,384
	Д <sub>56</sub> - Дск	0,210		0,154
	Д <sub>70</sub> - Дск	-0,107		0,320
	Д <sub>90</sub> - Дск	-0,083		0,437
* Наблюдаются статистически значимые отличия Вывод сделан при уровне значимости 0,05				

**Вывод.** По результатам анализа значимости динамики параметров биохимического анализа крови можно сделать следующие выводы.

1. В основной группе выявлено статистически значимое повышение уровня АЛТ, АСТ после третьего курса ХТ.

2. В контрольной группе выявлено статистически значимое повышение уровня АЛТ, АСТ после третьего курса ХТ.

3. Изменения других биохимических показателей в обеих группах находились в пределах физиологической нормы и не были статистически и клинически значимыми.

**15.4.5. Анализ сравнения динамики параметров биохимического анализа крови между группами**

Поскольку в исходном состоянии группы статистически значимо не различались по показателям биохимического анализа крови, то выполнялось сравнение между группами по разностям  $dT_i$  при помощи критерия Манна – Уитни, т.к. индивидуальные разности  $dT_i$  не распределены нормально в обеих группах (см. табл. А.10-А.11 приложения А). Результаты этого сравнения приведены в табл.43.

**Таблица 43 — Сравнение групп с помощью критерия Манна – Уитни по динамике показателей биохимического анализа крови**

Показатель	$dT_i$	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Различия между группами
АЛТ	dT14	362,000	827,000	-1,637	0,102	Не значимые
	dT28	440,500	905,500	-0,167	0,867	Не значимые
	dT42	375,000	840,000	-1,204	0,229	Не значимые
	dT56	445,500	810,500	-1,604	0,150	Не значимые
	dT70	383,500	748,500	-1,582	0,179	Не значимые
	dT90	441,000	816,000	-1,652	0,136	Не значимые
АСТ	dT14	424,000	889,000	-0,570	0,569	Не значимые
	dT28	446,000	911,000	-0,068	0,946	Не значимые
	dT42	400,500	865,500	-1,741	0,105	Не значимые
	dT56	433,500	898,500	-1,815	0,075	Не значимые
	dT70	320,000	785,000	-1,924	0,054	Не значимые
	dT90	355,500	820,500	-1,398	0,162	Не значимые
Билирубин общий	dT14	412,500	877,500	-0,684	0,494	Не значимые
	dT28	436,500	901,500	-0,223	0,824	Не значимые
	dT42	448,500	913,500	-0,025	0,980	Не значимые
	dT56	402,500	867,500	-0,746	0,456	Не значимые
	dT70	359,000	824,000	-1,404	0,160	Не значимые
	dT90	305,500	770,500	-1,518	0,134	Не значимые
Креатинин	dT14	448,000	913,000	-0,068	0,945	Не значимые
	dT28	486,000	851,000	-1,615	0,091	Не значимые
	dT42	362,500	827,500	-1,498	0,134	Не значимые
	dT56	439,500	904,500	-0,204	0,838	Не значимые
	dT70	447,000	912,000	-0,057	0,955	Не значимые
	dT90	401,000	866,000	-0,931	0,352	Не значимые
Глюкоза	dT14	392,500	857,500	-1,147	0,251	Не значимые
	dT28	425,500	890,500	-1,421	0,175	Не значимые
	dT42	440,500	905,500	-0,165	0,869	Не значимые
	dT56	405,500	870,500	-0,728	0,467	Не значимые
	dT70	400,000	865,000	-0,998	0,318	Не значимые

	dT90	449,500	914,500	-0,008	0,993	Не значимые
	dT90	362,000	827,000	-1,637	0,102	Не значимые

**Вывод:** на основании результатов анализа, приведенного в табл. 42, можно констатировать, что группы статистически значимо не различались по динамике показателей биохимического анализа крови.

Для статистического анализа, показатели биохимического анализа крови были преобразованы в категориальные переменные с категориями: «Норма», «Вне нормы».

Дальнейший анализ показателей был проведен с построением таблицы частот. Для сравнения частот использовался точный критерий Фишера. Результаты данного анализа приведены в табл. 44.

**Таблица 44 — Результаты анализа показателей биохимического анализа крови**

Показатель	Время	Категория	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)		р-значение*
			n	%	n	%	
АЛТ, Ед/л	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д14	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д28	Норма	29	96,7	27	90,0	1,000
		Вне нормы	1	3,3	3	10,0	
	Д42	Норма	26	86,7	22	73,3	0,103
		Вне нормы	4	13,3	8	26,7	
	Д56	Норма	26	86,7	22	73,3	0,103
		Вне нормы	4	13,3	8	26,7	
	Д70	Норма	26	86,7	22	73,3	0,103
		Вне нормы	4	13,3	8	26,7	
	Д90	Норма	27	90,0	24	80,0	0,103
		Вне нормы	3	10,0	6	20,0	
АСТ, Ед/л	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д14	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д28	Норма	30	100,0	28	93,3	1,000
		Вне нормы	0	0	2	6,7	
	Д42	Норма	26	86,7	22	73,3	0,103
		Вне нормы	4	13,3	8	26,7	
	Д56	Норма	26	86,7	22	73,3	0,103
		Вне нормы	4	13,3	8	26,7	

Показатель	Время	Категория	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)		р-значение*
			n	%	n	%	
	Д70	Норма	26	86,7	22	73,3	0,103
		Вне нормы	4	13,3	8	26,7	
	Д90	Норма	26	86,7	27	90,0	0,103
		Вне нормы	4	13,3	3	10,0	
Билирубин общий, мкмоль/л	Дск	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д14	В норме	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д28	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д42	Норма	30	100,0	30	100,0	1,000
		Вне нормы	0	0	0	0	
	Д56	Норма	30	100,0	27	90,0	0,237
		Вне нормы	0	0	3	10,0	
	Д70	Норма	30	100,0	27	90,0	0,237
		Вне нормы	0	0	3	10,0	
	Д90	Норма	30	100,0	27	90,0	0,237
		Вне нормы	0	0	3	10,0	

\* Оценено при помощи точного критерия Фишера.

Как видно из таблицы 44, у большинства пациентов, показатели биохимического анализа крови, на всем протяжении исследования, находились в пределах физиологической нормы. Токсическое действие применяемой химиотерапии проявлялось, в основном, в повышении уровня таких показателей, как: АЛТ и АСТ. Так, повышение уровня АЛТ и АСТ наблюдалось у 4 (13,3%) пациентов основной группы и у 8 (26,7%) пациентов контрольной. Повышение билирубина – у 3 (10,0%) пациентов контрольной группы.

**Вывод.** Не было выявлено достоверной разницы по частоте повышения уровня АЛТ, АСТ и билирубина у пациентов между группами.

#### ***15.4.6. Анализ динамики параметров общего анализа мочи.***

Общий анализ мочи (удельный вес, рН, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, клетки эпителия, соли). проводился во время скрининга, и затем после каждого курса химиотерапии.

Результаты анализа динамики показателей общего анализа мочи, методом описательной статистики, приведены в **табл. 45** для основной группы и в **табл. 46** для контрольной группы.

**Таблица 45 — Динамика показателей общего анализа мочи в процессе исследования у пациентов основной группы**

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Удельный вес	Дск	30	1015,5	1015	3,359	1012	1018
	Д14	30	1016,7	1016	3,362	1014	1020
	Д28	30	1015,5	1015	3,197	1014	1021
	Д42	30	1015,2	1015	3,214	1012	1020
	Д56	30	1017,9	1018	4,044	1014	1022
	Д70	30	1016,7	1018	3,344	1014	1023
	Д90	30	1016,5	1016	3,218	1012	1019
	[Д14 – Дск]	30	1,2	1	0,650	0	2
	[Д28 – Дск]	30	0	0	0,322	2	3
	[Д42 – Дск]	30	-0,3	0	0,570	0	2
	[Д56 – Дск]	30	2,4	3	0,456	2	4
	[Д70 – Дск]	30	1,2	3	0,634	2	5
	[Д90 – Дск]	30	1,0	1	0,135	0	1
	рН	Дск	30	5,40	5,5	0,178	5,2
Д14		30	5,50	5,5	0,282	5,0	5,7
Д28		30	5,60	5,5	0,300	4,8	5,9
Д42		30	5,63	5,6	0,316	4,9	6,0
Д56		30	5,66	5,6	0,312	5,0	5,8
Д70		30	5,52	5,5	0,350	5,2	5,9
Д90		30	5,54	5,5	0,336	5,0	6,0
[Д14 – Дск]		30	0,1	0	0,233	-0,2	0,2
[Д28 – Дск]		30	0,2	0	0,328	-0,4	0,4
[Д42 – Дск]		30	0,23	0,1	0,338	-0,3	0,5
[Д56 – Дск]		30	0,26	0,1	0,351	-0,2	0,3
[Д70 – Дск]		30	0,12	0	0,376	0	0,4
[Д90 – Д0]		30	0,14	0	0,320	-0,2	0,5
Лейкоциты, кл. в п/з		Дск	30	3,5	4	1,450	0
	Д14	30	3,2	3	1,190	0	7
	Д28	30	3,5	3	1,141	0	7
	Д42	30	4,0	4	1,577	0	7
	Д56	30	3,1	3	1,189	0	6
	Д70	30	3,0	3	1,208	0	7
	Д90	30	3,4	3	1,166	0	7
	[Д14 – Дск]	30	-0,3	-1	0,302	0	2
	[Д28 – Дск]	30	0	-1	0,307	0	2
	[Д42 – Дск]	30	0,5	0	0,325	0	2
	[Д56 – Дск]	30	-0,4	-1	0,160	0	1
	[Д70 – Дск]	30	-0,5	-1	0,275	0	2
	[Д90 – Дск]	30	-0,1	-1	0,250	0	2

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Эритроциты, кл. в п/з	Дск	30	1,0	1	1,264	0	4
	Д14	30	2,0	2	1,372	0	5
	Д28	30	2,2	2	1,304	0	5
	Д42	30	2,1	2	1,386	0	4
	Д56	30	2,2	2	1,315	0	4
	Д70	30	2,1	2	1,367	0	4
	Д90	30	2,1	2	1,390	0	4
	[Д14 – Дск]	30	1,0	1	0,109	0	1
	[Д28 – Дск]	30	1,2	1	0,125	0	1
	[Д42 – Дск]	30	1,1	1	-	0	0
	[Д56 – Дск]	30	1,2	1	-	0	0
	[Д70 – Дск]	30	1,1	1	-	0	0
	[Д90 – Дск]	30	1,1	1	-	0	0
	[Д90 – Дск]	30	1,0	1	0,114	0	1

**Таблица 46 — Динамика показателей общего анализа мочи в процессе исследования у пациентов контрольной группы**

Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Удельный вес	Дск	30	1017,0	1018	3,509	1012	1019
	Д14	30	1016,7	1016	3,238	1014	1020
	Д28	30	1015,5	1015	3,116	1014	1021
	Д42	30	1015,2	1015	3,250	1012	1020
	Д56	30	1017,9	1018	3,887	1014	1022
	Д70	30	1016,7	1018	3,349	1014	1023
	Д90	30	1016,5	1016	3,216	1012	1019
	[Д14 – Дск]	30	-0,3	-2	0,256	1	2
	[Д28 – Дск]	30	-1,5	-3	0,314	0	2
	[Д42 – Дск]	30	-1,8	-3	0,179	0	1
	[Д56 – Дск]	30	0,9	0	0,214	2	3
	[Д70 – Дск]	30	-0,3	0	0,216	2	4
	[Д90 – Дск]	30	-0,5	-2	-	0	0
	рН	Дск	30	5,32	5,6	0,192	5,1
Д14		30	5,52	5,5	0,216	5,0	5,7
Д28		30	5,60	5,5	0,301	4,8	5,9
Д42		30	5,56	5,6	0,309	4,9	6,0
Д56		30	5,61	5,6	0,315	5,0	5,8
Д70		30	5,58	5,6	0,401	5,2	5,9
Д90		30	5,55	5,6	0,433	5,0	6,0
[Д14 – Дск]		30	0,2	-0,1	0,348	-0,1	0,2
[Д28 – Дск]		30	0,28	-0,1	0,400	-0,3	0,4
[Д42 – Дск]		30	0,24	0	0,403	-0,2	0,5
[Д56 – Дск]		30	0,29	0	0,419	-0,1	0,3
[Д70 – Дск]		30	0,26	0	0,445	0,1	0,4
[Д90 – Д0]		30	0,23	0	0,392	-0,1	0,5
		Дск	30	3,3	3	1,651	0



Параметр	Время	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Лейкоциты, кл. в п/з	Д14	30	3,2	3	1,790	0	7
	Д28	30	3,5	3	1,892	0	7
	Д42	30	4,0	4	1,863	0	7
	Д56	30	3,1	3	1,609	0	6
	Д70	30	3,0	3	1,714	0	7
	Д90	30	3,4	3	1,745	0	7
	[Д14 – Дск]	30	-0,1	0	0,107	0	1
	[Д28 – Дск]	30	0,2	0	0,126	0	1
	[Д42 – Дск]	30	0,7	1	0,104	0	1
	[Д56 – Дск]	30	-0,2	0	-	0	0
	[Д70 – Дск]	30	-0,3	0	0,087	0	1
	[Д90 – Дск]	30	0,1	0	0,095	0	1
Эритроциты, кл. в п/з	Дск	30	0,9	1	1,119	0	3
	Д14	30	1,6	2	1,235	0	5
	Д28	30	1,9	2	1,260	0	5
	Д42	30	2,1	2	1,076	0	4
	Д56	30	2,2	2	1,420	0	6
	Д70	30	2,0	2	1,110	0	4
	Д90	30	2,1	2	1,115	0	4
	[Д14 – Дск]	30	0,7	1	0,281	0	2
	[Д28 – Дск]	30	1	1	0,275	0	2
	[Д42 – Дск]	30	1,2	1	0,170	0	1
	[Д56 – Дск]	30	1,3	1	0,345	0	3
	[Д70 – Дск]	30	1,1	1	0,165	0	1
	[Д90 – Дск]	30	1,2	1	0,153	0	1
	[Д90 – Дск]	30	0,7	1	0,204	0	2

Поскольку у всех пациентов, как основной группы, так и контрольной, на всем протяжении исследования, отсутствовали в моче белок, глюкоза, эпителий и цилиндры и соли, анализ динамики по этим показателям не проводился.

Для остальных параметров был выполнен анализ значимости изменений за период исследования.

Для оценки динамики показателей общего анализа мочи выполнен дисперсионный анализ по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная – значение анализируемого показателя, фактор «время» фиксированный (Дскрининг, Д14, Д28, Д42, Д56, Д70, Д90) фактор «субъекты» случайный). Результаты ДА приведены в **табл. 47 - 48**.

Также выполнено сравнение следующих уровней фактора «визит» с исходными данными (Дскрининг) с помощью контрастного анализа **табл.49 - 50**. Нормальность распределения остатков ДА проверена с помощью критерия Шапиро-Уилка (**табл. А.12 приложения А**).

**Таблица 47 - Основные результаты ДА показателей общего анализа мочи в основной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Удельный вес	Визит	155,314	6	25,886	8,050	0,000
	Пациенты	1665,124	29	57,418	17,855	0,000
рН	Визит	1,383	6	0,231	4,411	0,000
	Пациенты	9,224	29	0,318	6,086	0,000
Лейкоциты, кл. в п/з	Визит	20,057	6	3,343	8,707	0,000
	Пациенты	246,208	29	8,490	22,114	0,000
Эритроциты, кл. в п/з	Визит	29,200	6	4,867	9,475	0,000
	Пациенты	258,195	29	8,903	17,334	0,000

**Таблица 48 - Основные результаты ДА показателей общего анализа мочи в контрольной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Удельный вес	Визит	143,324	6	23,887	6,848	0,000
	Пациенты	1732,171	29	59,730	17,123	0,000
рН	Визит	1,776	6	0,296	3,773	0,001
	Пациенты	7,575	29	0,261	3,330	0,000
Лейкоциты, кл. в п/з	Визит	19,714	6	3,286	8,662	0,000
	Пациенты	243,848	29	8,409	22,168	0,000
Эритроциты, кл. в п/з	Визит	32,057	6	5,343	8,159	0,000
	Пациенты	183,124	29	6,315	9,643	0,000

**Таблица 49 - Результаты контрастного анализа показателей общего анализа мочи в основной группе**

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Удельный вес	Д14 - Дск	1,167	0,463	0,013*
	Д28 - Дск	0,000		1,000
	Д42 - Дск	-0,267		0,565
	Д56 - Дск	2,367		0,000*
	Д70 - Дск	1,167		0,013*
	Д90 - Дск	1,000		0,032*
рН	Д14 - Дск	0,097	0,059	0,103
	Д28 - Дск	0,197		0,001*
	Д42 - Дск	0,230		0,000*
	Д56 - Дск	0,257		0,000*
	Д70 - Дск	0,123		0,038*

	Д90 - Дск	0,140		0,019*
Лейкоциты, кл. в п/з	Д14 - Дск	-0,300	0,160	0,062
	Д28 - Дск	0,000		1,000
	Д42 - Дск	0,500		0,002*
	Д56 - Дск	-0,400		0,013*
	Д70 - Дск	-0,500		0,002*
	Д90 - Дск	-0,100		0,533
	Эритроциты, кл. в п/з	Д14 - Дск		0,933
Д28 - Дск		1,133	0,000*	
Д42 - Дск		1,033	0,000*	
Д56 - Дск		1,133	0,000*	
Д70 - Дск		1,033	0,000*	
Д90 - Дск		1,033	0,000*	
* Наблюдаются статистически значимые отличия Вывод сделан при уровне значимости 0,05				

**Таблица 50 - Результаты контрастного анализа показателей общего анализа мочи в контрольной группе**

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Удельный вес	Д14 - Дск	-0,333	0,482	0,490
	Д28 - Дск	-1,500		0,002*
	Д42 - Дск	-1,767		0,000*
	Д56 - Дск	0,867		0,074
	Д70 - Дск	-0,333		0,490
	Д90 - Дск	-0,533		0,270
	рН	Д14 - Дск		0,197
Д28 - Дск		0,277	0,000*	
Д42 - Дск		0,237	0,001*	
Д56 - Дск		0,293	0,000*	
Д70 - Дск		0,260	0,000*	
Д90 - Дск		0,230	0,002*	
Лейкоциты, кл. в п/з		Д14 - Дск	-0,100	0,159
	Д28 - Дск	0,200	0,210	
	Д42 - Дск	0,700	0,000*	
	Д56 - Дск	-0,200	0,210	
	Д70 - Дск	-0,300	0,061	
	Д90 - Дск	0,100	0,530	
	Эритроциты, кл. в п/з	Д14 - Дск	0,600	
Д28 - Дск		0,900	0,000*	
Д42 - Дск		1,100	0,000*	
Д56 - Дск		1,200	0,000*	
Д70 - Дск		1,033	0,000*	
Д90 - Дск		1,100	0,000*	
* Наблюдаются статистически значимые отличия Вывод сделан при уровне значимости 0,05				

**Вывод.** Как видно из проведенного анализа, в некоторых случаях наблюдались статистически значимые изменения в процессе лечения по анализируемому показателю общего анализа мочи, но они не были клинически значимыми.

## **15.5. Оценка эффективности по главной переменной**

### ***15.5.1. Анализ токсичности химиотерапии***

Главной переменной в данном исследовании являлась степень проявления токсичности химиотерапии в процессе лечения. Предполагалось, что применение исследуемого препарата Доновит-ВС<sup>®</sup>, на фоне адьювантной химиотерапии, снизит частоту и выраженность токсических реакций, вызванных применением химиотерапевтических препаратов.

В данном исследовании токсические реакции химиотерапии оценивались после каждого курса химиотерапии по шкале токсичности CTC NCIC.

Из 60 больных, получавших послеоперационную химиотерапию по схеме FOLFOX-4, осложнения развились у 100,0% пациентов, но в большинстве случаев они носили невыраженный характер. Токсические реакции, применяемого режима химиотерапии, были прогнозируемыми, управляемыми и соответствовали, в основном, 1-й и 2-й степени токсичности по шкале CTC NCIC. Токсичность 3-й степени наблюдалась только у 2 пациентов (3,3%). Ни у одного из пациентов, ни по одному из параметров, не наблюдалась 4-я степень токсичности на всем протяжении исследования.

Наиболее часто у пациентов отмечалась гастроинтестинальная токсичность, ее проявления 1-й и 2-й степени отмечены у 45 (75,0%) больных и 3-й степени – у 1 (1,7%). Нейротоксичность была вторым по частоте осложнением и наблюдалась у 32 пациентов (53,3%), но только у 2 (3,3%) пациентов она достигала 2-й степени. Гематологическая токсичность 1-й степени выявлена у 26 пациентов (43,3%), 2-й степени - у 6 (10,0%) – и 3-й степени - у 1 пациента. Гепатотоксичность 1-й степени развилась у 7 больных (23,3%), у 5 (16,7%) пациентов это осложнение имело 2-ю степень тяжести. Кожные проявления наблюдались у 10 пациентов. Сокращение курсов адьювантного лечения, из-за развития токсических эффектов – у 2 пациентов (5,0%).

Следует отметить, что ни одного из пациентов, как основной, так и контрольной групп, в процессе исследования не наблюдалось аллергических

реакций, ухудшения состояния сердца и легких, нарушений сердечного ритма, стоматита, протеинурии, геморрагических явлений и осложнений в виде инфекций.

Отсутствие кардиологической токсичности химиотерапии подтверждалось данными ЭКГ, которая проводилась пациентам после каждого курса химиотерапии.

### **15.5.2. Анализ гематологической токсичности в группах**

Гематологическая токсичность была выявлена у 11 (36,7%) пациентов основной группы и у 22 (86,7%) пациентов контрольной. Наиболее частым осложнением проводимой химиотерапии со стороны системы крови явилось развитие лейкопении, анемии и тромбоцитопении.

Лейкопения 1-й степени выявлена у 6 (20,0%) пациентов основной группы и у 11 (36,7%) пациентов контрольной, 2-й степени - у 4 (13,3%) пациентов контрольной и 3-й степени - у 1 (3,3%) пациента контрольной. Анемия 1-й степени наблюдалась у 2 (6,7%) пациентов основной группы и у 7 (23,3%) пациентов контрольной. Тромбоцитопения 1-й степени у 3 (10,0%) пациентов основной группы и у 9 (30,0%) пациентов контрольной и 2-й степени - у 1 (3,3%) пациента контрольной.

Частота встречаемости и процентное соотношение гематологической токсичности химиотерапии в группах представлено в табл. 51.

**Таблица 51 - Анализ гематологической токсичности химиотерапии в группах**

Параметр	Степень токсичности	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30		Р-значение*
		п	%	п	%	
Лейкопения	1	6	20,0	11	36,7	0,015**
	2	0	0	4	13,3	
	3	0	0	1	3,3	
Анемия	1	2	6,7	7	23,3	0,148
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Тромбоцитопения	1	3	10,0	9	30,0	0,107
	2	0	0	1	3,3	
	3	0	0	0	0	

\*Анализ сделан при помощи точного критерия Фишера

Вывод сделан при уровне значимости 0,05

\*\*Наблюдаются статистически значимые отличия

**Вывод.**

1. Отмечено более высокое число больных с патологическими изменениями гематологических показателей в контрольной группе, по сравнению с основной.

2. Выявлена достоверно большая частота развития лейкопении, у пациентов контрольной группы по сравнению с основной. По остальным показателям различия не достоверны.

**15.5.3. Анализ гепатотоксичности в группах**

Гепатотоксичность проявлялась чаще всего в виде повышения трансаминаз. Повышение уровня АЛТ и АСТ 1-й степени токсичности наблюдалось у 3 (10,0%) пациентов основной группы и у 5 (16,7%) пациентов контрольной, у 1 (3,3%) пациента основной и у 3 (10,0%) пациентов контрольной группы зафиксировано повышение трансаминаз 2-й степени тяжести. Повышение билирубина – у 3 (10,0%) пациентов контрольной группы.

**Таблица 52 - Анализ гепатотоксичности в группах**

Параметр	Степень токсичности	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30		Р-значение*
		n	%	n	%	
АЛТ	1	3	10,0	4	13,3	0,181
	2	1	3,3	4	13,3	
	3	0	0	0	0	
АСТ	1	3	10,0	5	16,7	0,333
	2	1	3,3	3	10,0	
	3	0	0	0	0	
Билирубин	1	0	0	3	10,0	0,237
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	

Анализ сделан при помощи точного критерия Фишера  
Вывод при уровне значимости 0,05

**Вывод.**

1. Не выявлено достоверной разницы в количестве больных с повышением уровня АЛТ, АСТ и билирубина в контрольной группе по сравнению с основной.

#### ***15.5.4. Анализ токсичности химиотерапии по данным объективного обследования и субъективным жалобам***

В ходе исследования на каждом визите у больного осматривали слизистые и кожу; проводили пальпацию и перкуссию живота; аускультацию сердца и легких. При осмотре и опросе больных учитывались наличие и степень выраженности следующих признаков: аллергические реакции, кожные проявления, состояние сердца и легких, нарушения сердечного ритма, тошнота, рвота, диспепсические явления, состояние полости рта, состояние волосяного покрова, геморрагические явления. Оценивалось состояние нервной системы.

Наиболее частым осложнением проводимой химиотерапии, со стороны желудочно-кишечного тракта, были тошнота и рвота. На тошноту и позывы к рвоте разной интенсивности на всем протяжении лечения жаловались все 30 пациентов (100%) контрольной группы и 13 (43,3%) пациентов основной группы. Выраженность этих признаков, у большинства пациентов, соответствовала 1-й степени токсичности по СТС NCIC, и только у 3 (10,0%) пациентов контрольной группы выраженность рвоты соответствовала 2-й степени токсичности.

Диарея 1-й и 2-й степени токсичности наблюдались у 12 (40,0%) пациентов основной и у 15 (50,0%) пациентов контрольной группы, 3-й степени - у 1 (3,3%) пациента контрольной группы.

Запоры 1-2 - й степени после 1-го и 2-го курса химиотерапии наблюдались у 3 (10,0%) пациентов основной группы и у 5 (16,7%) пациентов контрольной.

Периферическая полинейропатия 1-й степени наблюдалась у 13 (43,3,0%) пациентов основной и у 15 (50,0%) пациентов контрольной. У 2 (6,7%) пациентов контрольной группы наблюдалась выраженная парестезия и слабость (токсичность 2-й степени).

Со стороны кожных покровов – ладонно-подошвенный синдром – у 4 (13,3%) пациентов основной и у 6 (20,0%) пациентов контрольной группы.

Минимальная потеря волос (алопеция) наблюдалась у всех пациентов, как основной, так и контрольной группы.

Анализ токсичности химиотерапии в группах представлен в **табл. 53**.

**Таблица 53 - Анализ токсичности химиотерапии в группах**

Параметр	Степень токсичности	Основная группа n=30		Контрольная группа, n=30		Р-значение*
		n	%	n	%	
Тошнота/рвота	1	13	43,3	27	90,0	0,0003**
	2	0	0	3	10,0	
	3	0	0	0	0	
Диарея	1	10	33,3	10	33,3	0,401
	2	2	6,7	5	16,7	
	3	0	0	1	3,3	
Запор	1	3	10,0	5	16,7	0,707
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Периферическая полинейропатия	1	13	43,3	15	50,0	0,439
	2	0	0	2	6,7	
	3	0	0	0	0	
Кожные проявления	1	4	13,3	6	20,0	0,731
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Алопеция	1	30	100,0	30	100,0	1,000
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	

\*Анализ сделан при помощи точного критерия Фишера

\*\*Наблюдаются статистически значимые отличия

Вывод при уровне значимости 0,05

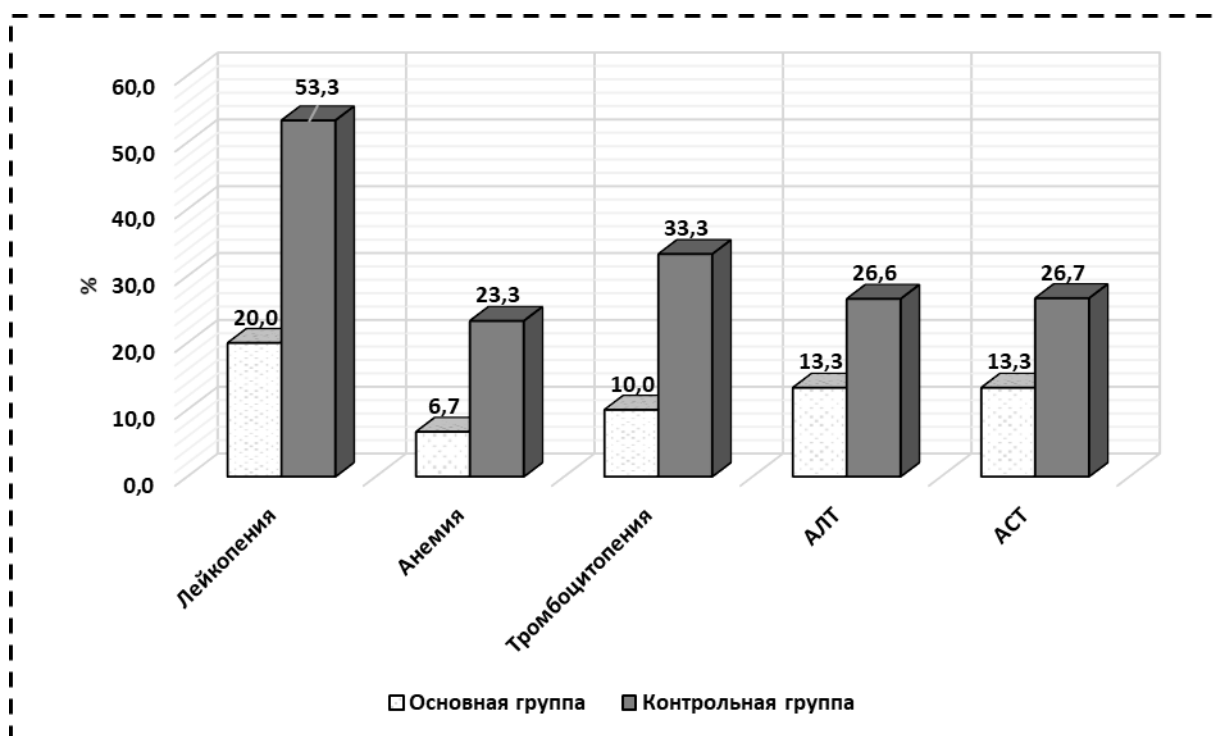
**Вывод.** Анализируя результаты, представленные в табл. 53, можно сделать вывод, что в контрольной группе было статистически значимо большее количество пациентов, у которых наблюдались тошнота/рвота вследствие проводимой химиотерапии.

По остальным показателям различия между группами были недостоверны.

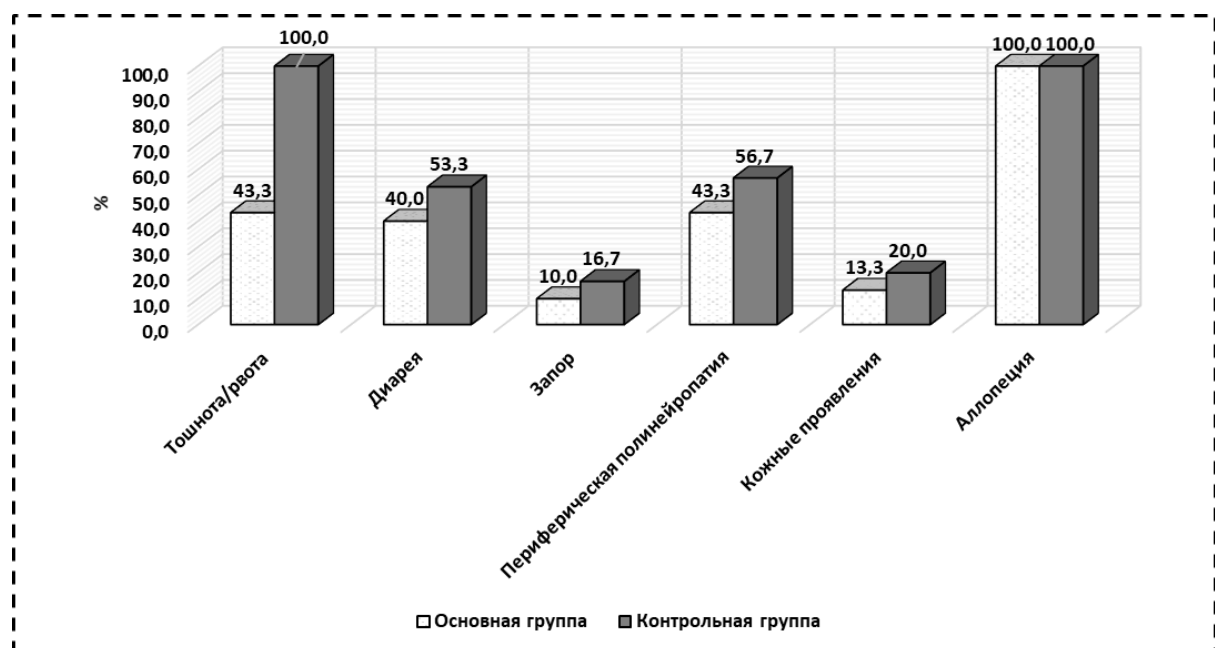
Подводя итоги, можно утверждать, что общий профиль токсичности для группы пациентов, получающих на фоне химиотерапии исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, был менее выраженным, чем в группе, получающей только химиотерапию. Это свидетельствует о положительном воздействии препарата Доновит-ВС<sup>®</sup> на организм пациента, в плане предотвращения токсических реакций химиотерапии или снижения степени их выраженности.



Графически, анализ токсичности химиотерапии представлен на **рис. 14-15.**



**Рис.14 - Анализ гематологической токсичности и гепатотоксичности химиотерапии в группах**



**Рис.15 - Анализ не гематологической токсичности химиотерапии в группах**

### 15.6. Оценка качества жизни

Определение качества жизни в исследованиях является одним из важных критериев оценки эффективности лечения в онкологии. В данном исследовании, для оценки использовалась Анкета оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ-C30. Анкета состоит из 9 основных шкал: 5 функциональных шкал, отражающих физическое, ролевое, познавательное, эмоциональное, социальное функционирование; 3 симптоматических шкалы, включающих утомляемость, боль, тошноту и рвоту; шкала уровня качества жизни и шкала общего состояния здоровья. Также в анкету включены дополнительные симптомы (одышка, нарушение сна, снижение аппетита, запор, понос и денежные затруднения, которые вызвало само заболевание и его лечение).

Состояние по каждой из шкал оценивали в пределах 4 градаций: нет – 1 балл; скорее нет, чем нет – 2 балла; скорее да, чем нет – 3 балла; да – 4 балла. Для облегчения интерпретации полученных данных, в соответствии с рекомендациями EORTC, все шкалы и отдельные вопросы были линейно трансформированы и измерялись в пределах от 0 до 100 баллов (максимально возможное количество баллов принято за 100).

В каждом конкретном случае общий балл рассчитывался по формуле:

$$S_y = \frac{S_x - S_{min}}{S_{max} - S_{min}} \cdot 100$$

Более высокий показатель представлял собой и более высокий уровень для шкалы качества жизни и общего статуса здоровья, в то время как высокий показатель для функциональных и симптоматических шкал и отдельных вопросов представлял собой высокий уровень выраженности симптома.

Уровень качества жизни оценивался у всех больных до начала проведения химиотерапии, затем после 2, 4 и 6 курса (Дни 0, 28, 56, 90).

При статистическом анализе данных опросника EORTC QLQ-C30, полученных до лечения, достоверных различий в показателях у больных основной и контрольной групп, выявлено не было (см. табл.54-55).

**Таблица 54 — Результаты сравнительного анализа групп в исходном состоянии по данным опросника EORTC QLQ-C30, полученных до лечения при помощи методов описательной статистики**

Параметр	Группа	n	M	Me	CO	МИН	МАКС
Общий статус здоровья	Основная группа	30	68,66	66,6	14,224	33,3	83,3
	Контрольная группа	30	69,42	66,6	14,019	33,3	83,3
Общая оценка качества жизни	Основная группа	30	71,31	66,6	14,172	33,3	83,3
	Контрольная группа	30	70,58	66,6	15,691	33,3	83,3
Физическая функция	Основная группа	30	53,85	50,0	19,597	33,3	100
	Контрольная группа	30	54,35	50,0	20,981	33,3	100
Ролевая функция	Основная группа	30	66,95	66,6	25,985	33,3	100
	Контрольная группа	30	66,85	66,6	25,992	33,3	100
Эмоциональная функция	Основная группа	30	72,41	66,6	15,157	33,3	83,3
	Контрольная группа	30	73,20	66,6	16,853	33,3	83,3
Когнитивная функция	Основная группа	30	55,27	50,0	24,931	33,3	100
	Контрольная группа	30	57,30	50,0	25,276	33,3	100
Социальная функция	Основная группа	30	67,27	66,6	25,782	33,3	100
	Контрольная группа	30	66,16	66,6	25,435	33,3	100
Усталость	Основная группа	30	57,60	66,6	14,320	33,3	66,6
	Контрольная группа	30	58,50	66,6	13,846	33,3	66,6
Тошнота/рвота	Основная группа	30	0,00	0	-	0	0
	Контрольная группа	30	0,00	0	-	0	0
Боль	Основная группа	30	0,00	0	-	0	0
	Контрольная группа	30	0,00	0	-	0	0
Нарушения сна	Основная группа	30	33,13	33,3	18,184	0	66,6
	Контрольная группа	30	32,43	33,3	17,256	0	66,6
Потеря аппетита	Основная группа	30	32,37	33,3	17,190	0	66,6
	Контрольная группа	30	32,13	33,3	17,079	0	66,6
Запор	Основная группа	30	20,25	16,6	8,081	0	33,3
	Контрольная группа	30	22,25	16,6	10,187	0	33,3
Диарея	Основная группа	30	0,00	0	-	0	0
	Контрольная группа	30	0,00	0	-	0	0
Финансовые трудности	Основная группа	30	50,33	50,0	19,882	33,3	100
	Контрольная группа	30	50,47	50,0	20,063	33,3	100

Так как данные опросника EORTC QLQ-C30 не были распределены нормально, то для сравнения групп по данным параметрам в исходном состоянии был применен критерий Манна - Уитни (табл. 55).

**Таблица 55 — Сравнение групп в исходном состоянии с помощью критерия Манна – Уитни по данным опросника EORTC QLQ-C30**

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
Общий статус здоровья	344,000	809,000	-1,591	0,112	Однородны
Общая оценка качества жизни	396,500	861,500	-0,805	0,421	Однородны
Физическая функция	448,000	913,000	-0,031	0,976	Однородны
Ролевая функция	447,500	912,500	-0,038	0,970	Однородны
Эмоциональная функция	443,000	908,000	-0,115	0,908	Однородны
Когнитивная функция	429,000	894,000	-0,336	0,737	Однородны
Социальная функция	428,000	893,000	-0,336	0,737	Однородны
Усталость	431,500	896,500	-0,362	0,717	Однородны
Тошнота/рвота	-	-	-	1,000	Однородны
Боль	-	-	-	1,000	Однородны
Нарушения сна	444,500	909,500	-,084	0,933	Однородны
Потеря аппетита	449,000	914,000	-,015	0,988	Однородны
Запор	406,500	871,500	-,648	0,517	Однородны
Диарея	-	-	-	1,000	Однородны
Финансовые трудности	447,500	912,500	-0,050	0,960	Однородны

\*Вывод сделан при уровне значимости 0,05

Анализ данных, полученных в процессе лечения, продемонстрировал прогрессивное снижение качества жизни в обеих группах. Преобладали изменения, связанные с клинической картиной (симптоматикой), являющейся следствием общего воздействия на организм ХТ. Высокие значения имели такие показатели, как усталость, тошнота, рвота, потеря аппетита. Выявлено повышенное значение показателя диарея. Относительно невысокими были и показатели общего статуса здоровья и физического функционирования. Пациентов беспокоили такие астенические проявления, как недомогание, общая слабость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности. Индивидуальное восприятие больными наличия тяжелого онкологического заболевания вызывало изменение эмоционального фона. Было отмечено также развитие диссомнических нарушений. Следует отметить, что группе пациентов, принимающих химиотерапию + Доновит-ВС<sup>®</sup>, снижение качества жизни по большинству показателей было менее выраженным.

Средний балл по подшкале «качества жизни» пациентов до начала проведения химиотерапии составил 71,32 в основной группе и 70,57 баллов в контрольной. В процессе лечения, отмечалось прогрессивное снижение этого показателя в обеих группах. Так, после 6 курса химиотерапии средний балл в основной группе составил 64,41 балла, а в контрольной группе – 59,94.

По шкале «общего состояния здоровья» ситуация была аналогичной. Средний балл до начала проведения химиотерапии составил 68,67 в основной группе и 69,42 в контрольной. В процессе лечения, отмечалось прогрессивное снижение, и после 6 курса химиотерапии средний балл общего состояния здоровья в основной группе составил 59,85, а в контрольной группе – 53,64.

**Таблица 56 – Динамика качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30 (в баллах) в основной группе**

Параметр	Время	n	M	Me	CO	Мин	Макс
Общий статус здоровья	Д0	30	68,66	66,6	14,224	33,3	83,3
	Д28	30	65,24	66,6	14,114	33,3	83,3
	Д56	30	63,12	66,6	13,147	16,6	66,6
	Д90	30	64,41	66,6	13,205	16,6	66,6
Общая оценка качества жизни	Д0	30	71,31	66,6	14,172	33,3	83,3
	Д28	30	67,83	66,6	14,225	33,3	83,3
	Д56	30	63,54	66,6	12,974	33,3	66,6
	Д90	30	64,45	66,6	12,740	33,3	66,6
Физическая функция	Д0	30	53,85	66,6	19,597	33,3	100
	Д28	30	64,24	66,6	18,144	33,3	100
	Д56	30	73,24	66,6	16,087	33,3	100
	Д90	30	72,17	66,6	15,855	33,3	100
Ролевая функция	Д0	30	66,95	66,6	25,985	33,3	100
	Д28	30	65,32	66,6	25,232	33,3	100
	Д56	30	64,74	66,6	24,362	33,3	100
	Д90	30	64,51	66,6	25,126	33,3	100
Эмоциональная функция	Д0	30	72,41	66,6	15,157	33,3	83,3
	Д28	30	69,15	66,6	10,143	33,3	83,3
	Д56	30	70,37	66,6	19,084	33,3	100
	Д90	30	71,43	66,6	20,237	33,3	100
Когнитивная функция	Д0	30	55,27	50,0	24,931	33,3	100
	Д28	30	54,60	50,0	25,090	33,3	66,6
	Д56	30	53,57	50,0	24,893	33,3	100
	Д90	30	53,27	50,0	25,116	33,3	100
Социальная функция	Д0	30	67,27	66,6	25,782	33,3	100
	Д28	30	70,20	66,6	25,423	33,3	100
	Д56	30	72,70	66,6	24,411	33,3	100
	Д90	30	74,37	66,6	24,916	33,3	100
Усталость	Д0	30	57,60	50,0	14,320	33,3	66,6
	Д28	30	74,30	83,3	16,510	66,6	100

Параметр	Время	n	M	Me	CO	Мин	Макс
	Д56	30	80,40	83,3	16,609	66,6	100
	Д90	30	81,30	83,3	17,074	66,6	100
Тошнота/рвота	Д0	30	0,00	0	-	0	0
	Д28	30	72,30	83,3	12,933	66,6	100
	Д56	30	72,13	83,3	12,565	66,6	100
	Д90	30	75,53	83,3	14,991	66,6	100
Боль	Д0	30	0,00	0	-	0	0
	Д28	30	48,29	50,0	29,763	0	66,6
	Д56	30	46,05	50,0	28,784	0	66,6
	Д90	30	44,36	50,0	29,454	0	66,6
Нарушения сна	Д0	30	33,13	33,3	18,184	0	66,6
	Д28	30	48,26	50,0	27,021	0	66,6
	Д56	30	50,31	50,0	23,709	0	66,6
	Д90	30	54,01	50,0	19,819	0	66,6
Потеря аппетита	Д0	30	32,37	33,3	17,190	0	66,6
	Д28	30	50,17	50,0	23,876	33,3	100
	Д56	30	55,40	50,0	25,987	33,3	100
	Д90	30	55,60	50,0	24,981	33,3	100
Запор	Д0	30	20,25	16,6	8,081	0	33,3
	Д28	30	21,16	16,6	9,115	0	33,3
	Д56	30	22,28	16,6	14,845	0	66,6
	Д90	30	22,68	16,6	9,763	0	33,3
Диарея	Д0	30	0,00	0	-	0	0
	Д28	30	43,10	50,0	22,155	33,3	100
	Д56	30	43,23	50,0	22,259	33,3	100
	Д90	30	43,90	50,0	22,810	33,3	100
Финансовые трудности	Д0	30	50,33	50,0	19,882	33,3	100
	Д28	30	50,07	50,0	20,149	33,3	100
	Д56	30	49,93	50,0	21,056	33,3	100
	Д90	30	48,73	50,0	20,552	33,3	100

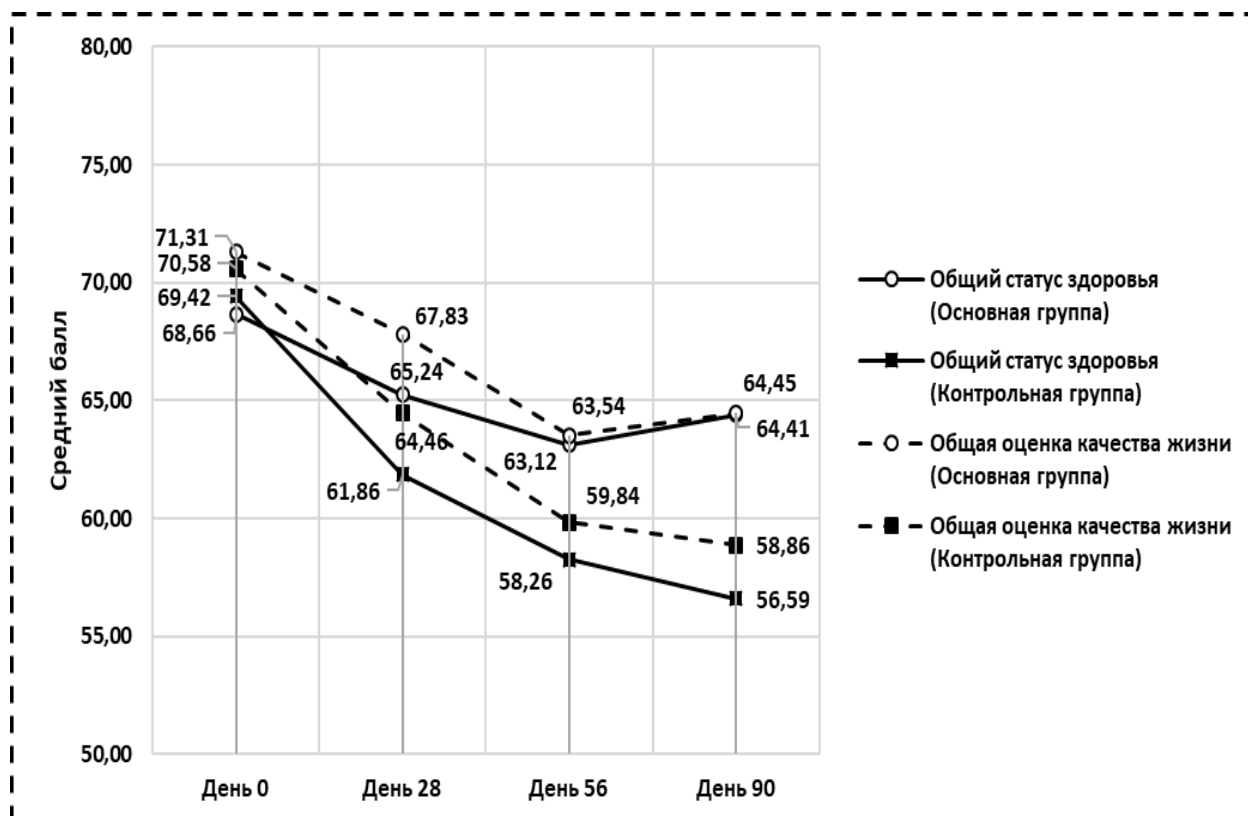
**Таблица 57 - Динамика качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30 (в баллах) в контрольной группе**

Параметр	Время	n	M	Me	CO	Мин	Макс
Общий статус здоровья	Д0	30	69,42	66,6	14,019	33,3	83,3
	Д28	30	61,86	66,6	13,714	33,3	83,3
	Д56	30	58,26	66,6	12,874	16,6	66,6
	Д90	30	56,59	66,6	12,558	16,6	66,6
Общая оценка качества жизни	Д0	30	70,58	66,6	15,691	33,3	83,3
	Д28	30	64,46	66,6	14,701	16,6	83,3
	Д56	30	59,84	66,6	12,883	16,6	66,6
	Д90	30	58,86	66,6	12,490	33,3	66,6
Физическая функция	Д0	30	54,35	50,0	20,981	33,3	100
	Д28	30	72,97	83,3	17,946	33,3	100

Параметр	Время	n	M	Me	CO	Мин	Макс
	Д56	30	79,61	83,3	16,716	33,3	100
	Д90	30	81,44	83,3	16,574	33,3	100
Ролевая функция	Д0	30	66,85	66,6	25,992	33,3	100
	Д28	30	65,51	66,6	25,003	33,3	100
	Д56	30	65,12	66,6	25,340	33,3	100
	Д90	30	66,87	66,6	24,622	33,3	100
Эмоциональная функция	Д0	30	73,20	83,3	16,853	33,3	83,3
	Д28	30	71,59	83,3	15,859	33,3	83,3
	Д56	30	70,13	83,3	20,884	33,3	100
	Д90	30	73,97	83,3	20,103	33,3	100
Когнитивная функция	Д0	30	57,30	66,6	25,276	33,3	100
	Д28	30	56,23	66,6	25,200	33,3	100
	Д56	30	55,63	50,0	25,225	33,3	100
	Д90	30	55,40	50,0	25,341	33,3	100
Социальная функция	Д0	30	66,16	66,6	25,435	33,3	100
	Д28	30	72,70	83,3	23,876	33,3	100
	Д56	30	77,37	83,3	23,814	33,3	100
	Д90	30	84,90	83,3	22,721	33,3	100
Усталость	Д0	30	58,50	66,6	13,846	33,3	66,6
	Д28	30	82,50	83,3	14,974	66,6	100
	Д56	30	88,60	83,3	15,669	66,6	100
	Д90	30	90,83	100,0	15,982	66,6	100
Тошнота/рвота	Д0	30	0,00	0	-	0	0
	Д28	30	85,73	83,3	16,574	66,6	100
	Д56	30	86,70	83,3	16,212	66,6	100
	Д90	30	85,40	83,3	16,376	66,6	100
Боль	Д0	30	0,00	0	-	0	0
	Д28	30	50,10	50,0	28,340	0	66,6
	Д56	30	47,11	50,0	29,616	0	66,6
	Д90	30	44,43	50,0	29,432	0	66,6
Нарушения сна	Д0	30	32,43	33,3	17,256	0	66,6
	Д28	30	47,54	50,0	26,803	0	66,6
	Д56	30	54,14	50,0	19,992	0	66,6
	Д90	30	54,71	50,0	18,146	0	66,6
Потеря аппетита	Д0	30	32,13	33,3	17,079	0	66,6
	Д28	30	51,07	50,0	25,970	33,3	100
	Д56	30	53,63	50,0	24,679	33,3	100
	Д90	30	55,93	50,0	26,337	33,3	100
Запор	Д0	30	22,25	16,6	10,187	0	33,3
	Д28	30	21,52	16,6	10,093	0	33,3
	Д56	30	20,90	16,6	9,662	0	66,6
	Д90	30	21,88	16,6	9,983	0	33,3
Диарея	Д0	30	0,00	0	-	0	0
	Д28	30	45,50	50,0	22,393	33,3	100
	Д56	30	43,10	50,0	22,973	33,3	100
	Д90	30	40,17	50,0	19,453	33,3	100

Параметр	Время	n	M	Me	CO	Мин	Макс
Финансовые трудности	Д0	30	50,47	50,0	20,063	33,3	100
	Д28	30	51,30	50,0	19,670	33,3	100
	Д56	30	49,73	50,0	20,228	33,3	100
	Д90	30	50,90	50,0	19,654	33,3	100

Графически, динамика показателей качества жизни представлена на **рис. 16-18.**



**Рис.16 – Динамика показателей «Общий статус здоровья» и «Общая оценка качества жизни»**



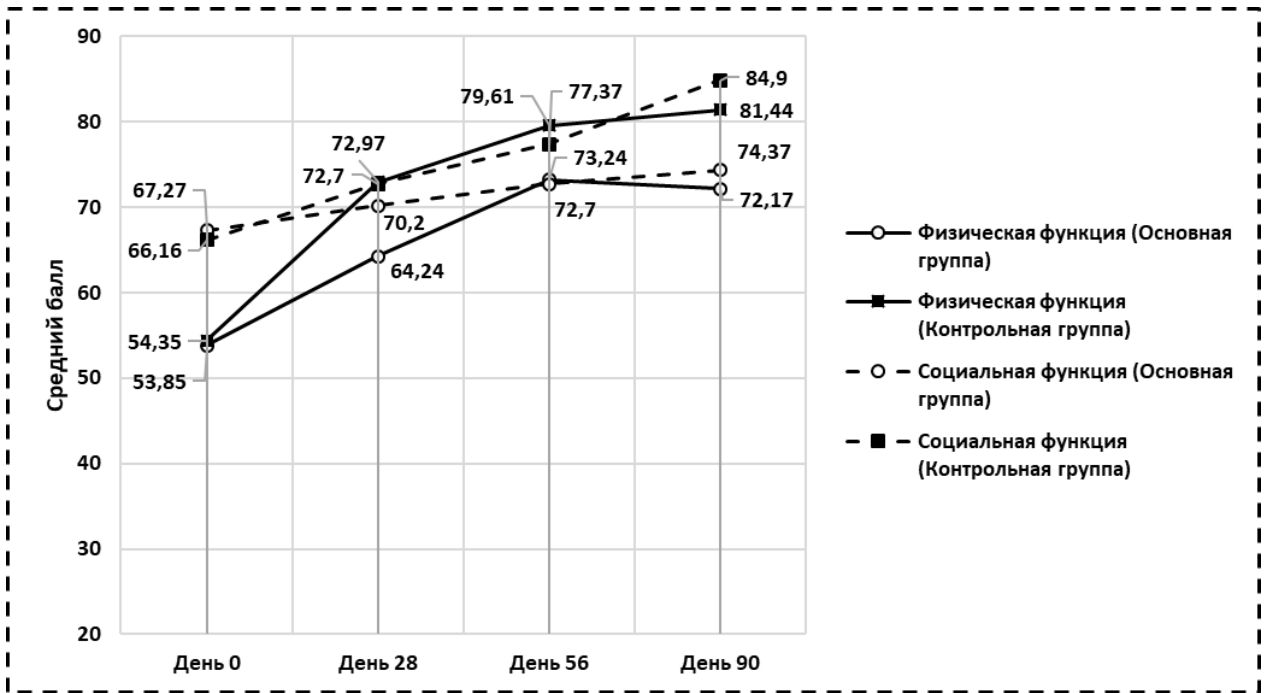


Рис. 17. Динамика показателей «Физическая функция» и «Социальная функция»

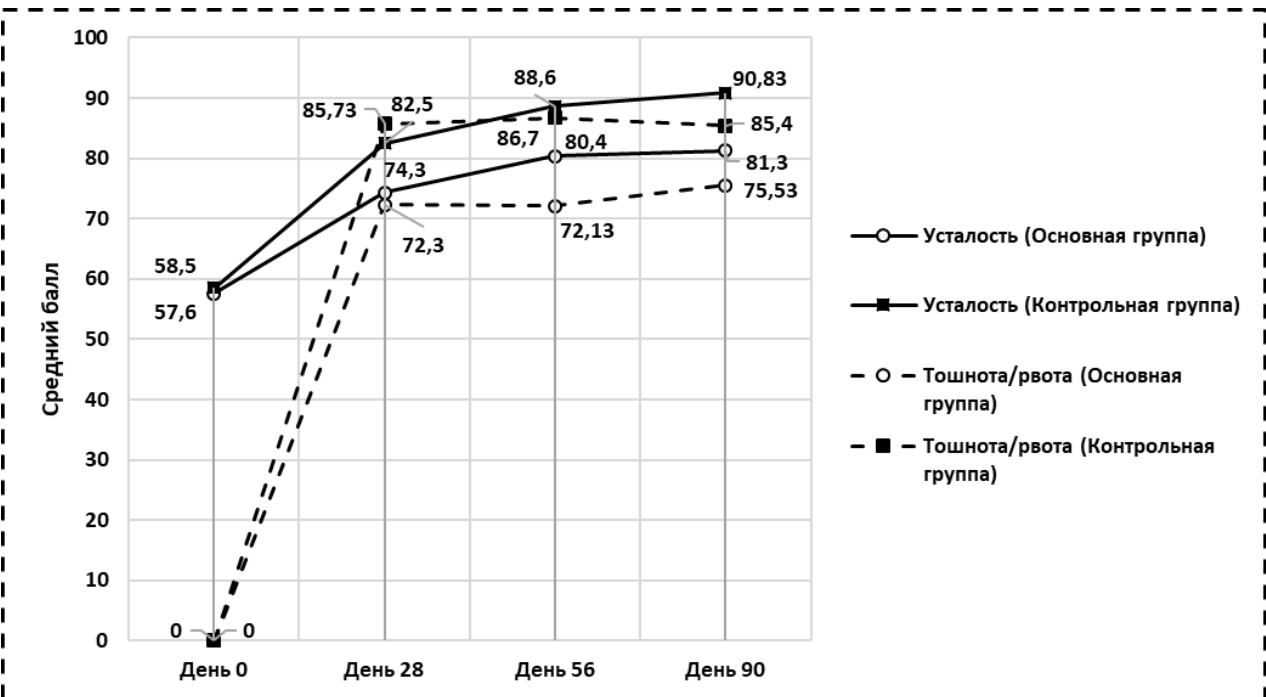


Рис 18. Динамика показателей «Усталость», «Тошнота/рвота»

Для оценки статистической значимости динамики показателей качества жизни выполнен дисперсионный анализ по смешанной двухфакторной модели (зависимая переменная – значение анализируемого показателя, фактор «время» фиксированный (Д0, Д28, Д56, Д90) фактор «субъекты» случайный). Результаты ДА приведены в табл. 58 - 59.

Также выполнено сравнение следующих уровней фактора «визит» с исходными данными (Д0) с помощью контрастного анализа табл. 60 - 61.

**Таблица 58 - Основные результаты ДА качества жизни в основной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Общий статус здоровья	Визит	503,000	3	167,667	30,076	0,000
	Пациенты	859,467	29	29,637	5,316	0,000
Общая оценка качества жизни	Визит	1121,167	3	373,722	31,819	0,000
	Пациенты	792,967	29	27,344	2,328	0,001
Физическая функция	Визит	7318,467	3	2439,489	12,128	0,000
	Пациенты	9153,467	29	315,637	1,569	0,067
Ролевая функция	Визит	108,225	3	36,075	1,725	0,094
	Пациенты	1619,242	29	55,836	6,076	0,000
Эмоциональная функция	Визит	174,292	3	58,097	0,993	0,400
	Пациенты	4819,742	29	166,198	2,841	0,000
Когнитивная функция	Визит	77,600	3	25,867	1,510	0,122
	Пациенты	1890,667	29	65,195	13,888	0,000
Социальная функция	Визит	861,933	3	287,311	2,674	0,052
	Пациенты	60417,367	29	2083,357	19,392	0,000
Усталость	Визит	10855,800	3	3618,600	14,401	0,000
	Пациенты	46951,800	29	1619,028	6,443	0,000
Тошнота/рвота	Визит	121183,758	3	40394,586	629,245	0,000
	Пациенты	10430,242	29	359,664	5,603	0,000
Боль	Визит	49988,703	3	16662,901	73,481	0,000
	Пациенты	50515,828	28	1804,137	7,956	0,000
Нарушения сна	Визит	7577,539	3	2525,846	8,002	0,000
	Пациенты	30992,835	29	1068,718	3,386	0,000
Потеря аппетита	Визит	10830,833	3	3610,278	24,905	0,000
	Пациенты	5441,867	29	187,651	1,294	0,180
Запор	Визит	13,867	3	4,622	1,896	0,136
	Пациенты	1421,467	29	49,016	20,102	0,000
Диарея	Визит	42412,825	3	14137,608	106,695	0,000
	Пациенты	34104,842	29	1176,029	8,875	0,000

Финансовые трудности	Визит	45,200	3	15,067	2,176	0,097
	Пациенты	483,967	29	16,689	2,411	0,001

**Таблица 59 - Основные результаты ДА качества жизни в контрольной группе**

Зависимая переменная	Фактор	Сумма квадратов	Число ст. своб.	Средний квадрат	F	Знач.
Общий статус здоровья	Визит	2906,225	3	968,742	28,315	0,000
	Пациенты	2905,042	29	100,174	2,928	0,000
Общая оценка качества жизни	Визит	2558,758	3	852,919	38,279	0,000
	Пациенты	1740,342	29	60,012	2,693	0,000
Физическая функция	Визит	13864,067	3	4621,356	17,594	0,000
	Пациенты	13620,367	29	469,668	1,788	0,021
Ролевая функция	Визит	66,758	3	22,253	1,525	0,111
	Пациенты	1091,242	29	37,629	10,527	0,000
Эмоциональная функция	Визит	263,767	3	87,922	1,651	0,183
	Пациенты	2920,367	29	100,702	1,891	0,012
Когнитивная функция	Визит	95,600	3	31,867	1,242	0,242
	Пациенты	2124,700	29	73,266	12,052	0,000
Социальная функция	Визит	5598,233	3	1866,078	9,047	0,000
	Пациенты	45293,867	29	1561,857	7,572	0,000
Усталость	Визит	19793,225	3	6597,742	28,057	0,000
	Пациенты	34199,842	29	1179,305	5,015	0,000
Тошнота/рвота	Визит	159383,612	3	53127,871	706,562	0,000
	Пациенты	16684,690	28	595,882	7,925	0,000
Боль	Визит	50637,975	3	16879,325	69,239	0,000
	Пациенты	52638,608	29	1815,124	7,446	0,000
Нарушения сна	Визит	9680,508	3	3226,836	10,875	0,000
	Пациенты	24792,367	29	854,909	2,881	0,000
Потеря аппетита	Визит	10670,425	3	3556,808	35,245	0,000
	Пациенты	2902,342	29	100,081	0,992	0,491
Запор	Визит	29,367	3	9,789	0,587	0,625
	Пациенты	980,867	29	33,823	2,029	0,006
Диарея	Визит	41880,225	3	13960,075	95,851	0,000
	Пациенты	28149,342	29	970,667	6,665	0,000
Финансовые трудности	Визит	44,092	3	14,697	1,186	0,320
	Пациенты	703,742	29	24,267	1,958	0,009

**Таблица 60 - Результаты контрастного анализа показателей качества жизни в основной группе**

<b>Зависимая переменная</b>	<b>Контрасты</b>	<b>Оцененный контраст</b>	<b>Станд. ошибка</b>	<b>р-знач.*</b>
Общий статус здоровья	Д28 - Дск	-3,433	0,610	0,000*
	Д56 - Дск	-5,533		0,000*
	Д90 - Дск	-4,233		0,000*
Общая оценка качества жизни	Д28 - Дск	-3,467	0,885	0,000*
	Д56 - Дск	-7,733		0,000*
	Д90 - Дск	-6,867		0,000*
Физическая функция	Д28 - Дск	10,467	3,662	0,005*
	Д56 - Дск	19,500		0,000*
	Д90 - Дск	18,433		0,000*
Ролевая функция	Д28 - Дск	-1,600	0,783	0,244
	Д56 - Дск	-2,200		0,106
	Д90 - Дск	-2,433		0,063
Эмоциональная функция	Д28 - Дск	-3,233	1,975	0,105
	Д56 - Дск	-2,033		0,306
	Д90 - Дск	-0,967		0,626
Когнитивная функция	Д28 - Дск	-0,600	0,559	0,286
	Д56 - Дск	-0,867		0,104
	Д90 - Дск	-1,000		0,058
Социальная функция	Д28 - Дск	2,933	2,767	0,276
	Д56 - Дск	5,433		0,055
	Д90 - Дск	7,100		0,009*
Усталость	Д28 - Дск	16,700	4,093	0,000*
	Д56 - Дск	22,800		0,000*
	Д90 - Дск	23,700		0,000*
Тошнота/рвота	Д28 - Дск	72,300	2,069	0,000*
	Д56 - Дск	72,133		0,000*
	Д90 - Дск	75,533		0,000*
Боль	Д28 - Дск	49,952	3,955	0,000*
	Д56 - Дск	47,634		0,000*
	Д90 - Дск	45,890		0,000*
Нарушения сна	Д28 - Дск	15,127	4,587	0,001*
	Д56 - Дск	17,173		0,000*
	Д90 - Дск	20,873		0,000*
Потеря аппетита	Д28 - Дск	17,800	3,109	0,000*
	Д56 - Дск	23,033		0,000*
	Д90 - Дск	23,233		0,000*
Запор	Д28 - Дск	-0,533	0,403	0,189
	Д56 - Дск	-0,667		0,202
	Д90 - Дск	-0,733		0,077
Диарея	Д28 - Дск	43,100	2,972	0,000*
	Д56 - Дск	43,233		0,000*
	Д90 - Дск	43,900		0,000*

Финансовые трудности	Д28 - Дск	-0,267	0,679	0,696
	Д56 - Дск	-0,400		0,558
	Д90 - Дск	-1,400		0,071
*Наблюдаются статистически значимые отличия Вывод сделан при уровне значимости 0,05				

**Таблица 61 - Результаты контрастного анализа показателей качества жизни в контрольной группе**

Зависимая переменная	Контрасты	Оцененный контраст	Станд. ошибка	р-знач.*
Общий статус здоровья	Д28 - Дск	-7,567	1,510	0,000*
	Д56 - Дск	-11,167		0,000*
	Д90 - Дск	-12,767		0,000*
Общая оценка качества жизни	Д28 - Дск	-6,067	1,219	0,000*
	Д56 - Дск	-10,700		0,000*
	Д90 - Дск	-11,667		0,000*
Физическая функция	Д28 - Дск	18,700	4,185	0,000*
	Д56 - Дск	25,333		0,000*
	Д90 - Дск	27,167		0,000*
Ролевая функция	Д28 - Дск	-1,333	0,488	0,386
	Д56 - Дск	-1,533		0,226
	Д90 - Дск	0,100		0,902
Эмоциональная функция	Д28 - Дск	-1,633	1,884	0,388
	Д56 - Дск	-3,067		0,107
	Д90 - Дск	0,767		0,685
Когнитивная функция	Д28 - Дск	-0,650	0,637	0,243
	Д56 - Дск	-0,870		0,110
	Д90 - Дск	-1,030		0,058
Социальная функция	Д28 - Дск	6,533	3,308	0,082
	Д56 - Дск	11,200		0,003*
	Д90 - Дск	18,733		0,000*
Усталость	Д28 - Дск	24,000	3,959	0,000*
	Д56 - Дск	30,100		0,000*
	Д90 - Дск	32,333		0,000*
Тошнота/рвота	Д28 - Дск	85,241	2,277	0,000*
	Д56 - Дск	86,310		0,000*
	Д90 - Дск	85,241		0,000*
Боль	Д28 - Дск	50,100	4,031	0,000*
	Д56 - Дск	47,113		0,000*
	Д90 - Дск	44,427		0,000*
Нарушения сна	Д28 - Дск	15,107	4,448	0,001*
	Д56 - Дск	21,707		0,000*
	Д90 - Дск	22,273		0,000*
Потеря аппетита	Д28 - Дск	18,933	2,594	0,000*
	Д56 - Дск	21,500		0,000*

	Д90 - Дск	23,800		0,000*
Запор	Д28 - Дск	-0,767	1,054	0,469
	Д56 - Дск	-1,333		0,209
	Д90 - Дск	-0,667		0,729
Диарея	Д28 - Дск	45,500	3,116	0,000*
	Д56 - Дск	43,100		0,000*
	Д90 - Дск	40,167		0,000*
Финансовые трудности	Д28 - Дск	-1,567	0,909	0,088
	Д56 - Дск	-0,733		0,422
	Д90 - Дск	-0,200		0,909
*Наблюдаются статистически значимые отличия Вывод сделан при уровне значимости 0,05				

### **Выводы.**

1. В обеих группах установлено статистически достоверное снижение качества жизни по шкале «общего состояния здоровья» и шкале «оценки качества жизни».

2. В обеих группах установлено статистически достоверное снижение качества жизни по шкалам физической и социальной функции.

3. В обеих группах установлено статистически достоверное снижение качества жизни по симптоматическим шкалам: усталость, тошнота/рвота, диарея, потеря аппетита, нарушения сна, боль.

4. По остальным шкалам и показателям не было выявлено статистически значимых изменений в процессе лечения.

### **15.7. Анализ сравнения динамики качества жизни между группами**

Поскольку в исходном состоянии группы статистически значимо не различались по показателям качества жизни, то выполнялось сравнение между группами по разностям  $dT_i$  при помощи критерия Манна – Уитни, т.к. индивидуальные разности  $dT_i$  не были распределены нормально в обеих группах.

Результаты анализа сравнения динамики показателей качества жизни между группами приведены в **табл.62.**

**Таблица 62 — Сравнение групп с помощью критерия Манна – Уитни по динамике показателей качества жизни**

Показатель	dTi	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Различия между группами*
Общий статус здоровья	d28	355,000	820,000	-1,760	0,048	Значимое
	d56	382,000	847,000	-1,824	0,026	Значимое
	d90	109,500	574,500	-5,049	0,000	Значимое
Общая оценка качества жизни	d28	328,000	793,000	-1,993	0,011	Значимое
	d56	336,500	801,500	-2,113	0,006	Значимое
	d90	268,000	733,000	-2,740	0,000	Значимое
Физическая функция	d28	420,000	885,000	-1,770	0,038	Значимое
	d56	354,000	819,000	-2,439	0,000	Значимое
	d90	264,500	729,500	-2,773	0,000	Значимое
Ролевая функция	d28	426,000	891,000	-0,456	0,648	Не значимое
	d56	397,500	862,500	-0,977	0,329	Не значимое
	d90	413,000	878,000	-0,675	0,500	Не значимое
Эмоциональная функция	d28	372,500	837,500	-1,190	0,234	Не значимое
	d56	328,000	793,000	-1,837	0,066	Не значимое
	d90	406,500	871,500	-0,655	0,513	Не значимое
Когнитивная функция	d28	377,500	842,500	-1,411	0,158	Не значимое
	d56	413,000	878,000	-0,689	0,491	Не значимое
	d90	425,000	890,000	-0,457	0,648	Не значимое
Социальная функция	d28	230,000	505,000	-5,113	0,000	Значимое
	d56	203,000	561,000	-5,246	0,000	Значимое
	d90	225,500	562,500	-5,221	0,000	Значимое
Усталость	d28	128,000	593,000	-4,788	0,000	Значимое
	d56	254,500	719,500	-2,908	0,004	Значимое
	d90	211,500	676,500	-3,546	0,000	Значимое
Тошнота/рвота	d28	215,000	465,000	-6,917	0,000	Значимое
	d56	235,000	465,000	-6,833	0,000	Значимое
	d90	211,000	465,000	-6,749	0,000	Значимое
Боль	d28	179,000	644,000	-1,755	0,085	Не значимое
	d56	277,000	742,000	-1,853	0,058	Не значимое
	d90	441,500	906,500	-0,131	0,896	Не значимое
Нарушения сна	d28	440,500	905,500	-0,142	0,887	Не значимое
	d56	428,500	893,500	-0,319	0,749	Не значимое
	d90	376,500	841,500	-1,094	0,274	Не значимое
Потеря аппетита	d28	343,500	808,500	-1,602	0,109	Не значимое
	d56	372,500	837,500	-1,181	0,238	Не значимое
	d90	358,000	823,000	-1,375	0,169	Не значимое
Запор	d28	443,500	908,500	-0,104	0,917	Не значимое
	d56	383,000	848,000	-1,041	0,298	Не значимое
	d90	428,500	893,500	-0,386	0,700	Не значимое

Диарея	d28	311,000	776,000	-1,216	0,185	Не значимое
	d56	324,500	789,500	-1,942	0,052	Не значимое
	d90	345,000	810,000	-1,633	0,103	Не значимое
Финансовые трудности	d28	439,000	904,000	-0,226	0,821	Не значимое
	d56	448,000	913,000	-0,037	0,971	Не значимое
	d90	408,500	873,500	-0,649	0,516	Не значимое
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05						

### Выводы.

1. В ходе анализа было установлено, что у пациентов контрольной группы наблюдалось достоверно более значительное снижение качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30, по сравнению с пациентами основной группы по следующим шкалам:

- по шкале общего состояния здоровья;
- по шкале оценки качества жизни;
- по шкале физической функции;
- по шкале социальной функции;
- по симптоматическим шкалам: усталость, тошнота/рвота.

2. По остальным шкалам не было выявлено статистически значимых изменений между группами.

### 15.8. Оценка общего состояния пациентов по шкале ECOG

При оценке общего состояния пациентов по шкале ECOG было выявлено, что общее состояние пациентов в процессе лечения, соответствовало 1-2 баллам и было стабильным на протяжении всего исследования.

Характеристика общего состояния больных в процессе лечения по шкале ECOG представлена в табл.63.

**Таблица 63 — Характеристика общего состояния больных по шкале ECOG в процессе лечения (абс. кол-во, %)**

Общее состояние (баллы)	Основная группа n = 30	Контрольная группа n = 30	р-значение*
0	-	-	0,030**
1	15 (50,0 %)	6 (20,0 %)	
2	15 (50,0 %)	24 (80,0 %)	
3	-	-	
4	-	-	
*Анализ сделан при помощи критерия хи-квадрат Пирсона Вывод при уровне значимости 0,05 **Наблюдаются статистически значимые отличия			



**Вывод.** Согласно результатам анализа данных, приведенных в **табл.63**, можно констатировать, что группы в процессе лечения статистически значимо различались по оценке общего состояния по шкале ECOG в пользу пациентов основной группы.

### 15.9. Оценка эффективности адъювантной химиотерапии

Оценка непосредственного лечебного эффекта адъювантной химиотерапии проводилась в соответствии со стандартными критериями на основании данных МРТ или КТ исследования, проведенного после 6 курсов химиотерапии.

Анализируя результаты распределения пациентов согласно реакции опухолевого роста на проведенное лечение, следует отметить, что в основной группе отсутствие опухолевого роста наблюдалось у 28 пациентов, в контрольной группе – у 22 пациентов. Возобновление процесса опухолевого роста отмечено у 2 пациентов основной группы и у 8 пациентов контрольной группы. При анализе, отмечено отсутствие значимых различий этих показателей ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 64 — Анализ пациентов согласно реакции опухолевого роста на проведенное лечение**

Категория	Основная группа n = 30	Контрольная группа n = 30	p-значение*
Опухолевой рост есть	2	8	0,080
Опухолевого роста нет	28	22	
*Вывод сделан при уровне значимости 0,05 Сравнение выполнено при помощи точного критерия Фишера			

### 15.10. Вывод о превышающей эффективности.

Вывод о превышающей эффективности терапии, включающей исследуемый препарат (основная группа), по сравнению с терапией без исследуемого препарата (контрольная группа) должен быть сделан на основании статистически значимых различий при сравнении групп по главным переменным, оценивающим степень токсичности. Предполагалось, что любое уменьшение уровня токсичности по любой из переменных является клинически важным.

На основании результатов проведенного анализа, можно сделать вывод, что имеются статистически значимые различия между группами, доказывающие превышающий положительный эффект в предотвращении

токсических реакций химиотерапии и снижении степени их выраженности у пациентов, принимавших, на фоне противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, по сравнению с группой пациентов, принимавших только химиотерапию.

Было выявлено достоверно более выраженное снижение уровня лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной (табл.35), ( $p < 0,05$ ). Также, в контрольной группе было статистически значимо большее количество пациентов, у которых развилась лейкопения (табл. 36,51), ( $p = 0,015$ ).

В контрольной группе было зарегистрировано статистически значимое большее количество пациентов, у которых наблюдались тошнота/рвота вследствие проводимой химиотерапии (табл.53), ( $p = 0,0003$ ).

Установлено, что у пациентов, принимавших исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, наблюдалось более высокое качество жизни в процессе лечения химиотерапевтическими препаратами, по данным опросника EORTC QLQ-C30, по сравнению с пациентами, не принимавшими Доновит-ВС<sup>®</sup> (табл. 62). Различия между группами по шкалам общего состояния здоровья, оценки качества жизни, физической и социальной функции и симптоматическим шкалам, таким, как усталость и тошнота/рвота, статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Вышеперечисленное, подтверждает превышающую эффективность лечения в группе пациентов, принимавших, на фоне противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup> по сравнению с группой пациентов, принимавших только химиотерапию.

### **15.11. Анализ переносимости**

В процессе исследования ПЯ/ПР были зарегистрированы у 100% основной и контрольной группы. Ни одно из ПЯ/ПР не попадало под категорию серьезного. Все ПЯ/ПР имели непосредственную связь с химиотерапией и соответствовали профилю токсичности, применяемых химиотерапевтических препаратов. Ни в одном случае исследователем не была установлена связь, наблюдаемых ПЯ/ПР, с исследуемым препаратом. Следует учесть также, что в группе пациентов, принимающих исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, количество ПЯ/ПР было значительно меньшим, чем в группе пациентов, не

принимающих Доновит-ВС<sup>®</sup> (количество ПЯ/ПР: 95 – в основной группе и 166 – в контрольной).

В процессе исследования, в группе пациентов, принимающих исследуемый препарат, не было зафиксировано аллергических и анафилактических реакций, значительных колебаний показателей гемодинамики. Ни у одного из пациентов, принимающих исследуемый препарат, не зарегистрированы серьезные ПЯ/ПР и ни один из пациентов не выбыл из исследования по причине ПЯ/ПР.

На основании вышеперечисленного можно считать, что переносимость исследуемого препарата Доновит-ВС<sup>®</sup> была хорошей у всех 100% пациентов.

Список зарегистрированных ПР/ПЯ приведен в табл. 65. Итоговая статистика ПР/ПЯ – в табл. 66.

**Таблица 65 — Список зарегистрированных ПР/ПЯ**

Параметр	Основная группа n=30		Контрольная группа n=30	
	n	%	n	%
Тошнота/рвота	13	43,3	30	100,0
Диарея	12	40,0	16	53,3
Запор	3	10,0	5	16,7
Кожные проявления	4	13,3	6	20,0
Алопеция	30	100,0	30	100,0
Периферическая нейропатия	13	43,3,3	17	56,7
Лейкопения	6	20,0	16	53,3
Анемия	2	6,7	7	23,3
Тромбоцитопения	3	10,0	10	33,3
Повышение АЛТ	3	10,0	8	26,7
Повышение АСТ	4	13,3	8	26,7
Повышение билирубина	0	0	3	10,0

**Таблица 66 — Итоговая статистика ПР/ПЯ**

Анализируемые показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
Субъекты, оцениваемые для ПР/ПЯ	30	100,0	30	100,0
Количество ПР/ПЯ	93	-	156	-
Пациенты с ПР/ПЯ	30	100,0	30	100,0
Количество серьезных ПР/ПЯ	0	0	0	0

Анализируемые показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
Пациенты с серьезными ПР/ПЯ	0	0	0	0
Пациенты, выбывшие вследствие ПР/ПЯ	0	0	0	0
Пациенты с уменьшенной дозой или временным прекращением приема вследствие ПР/ПЯ	0	0	2	10,0

### 15.12. Обсуждение результатов исследования

Данное исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм», было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, действующими нормативными документами и законодательством Украины, а также протоколом клинического исследования.

Исследование проводилось, как открытое, сравнительное, рандомизированное, в параллельных группах.

Основной целью исследования являлась оценка эффективности и переносимости препарата Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм», применяемого у пациентов с колоректальным раком на фоне химиотерапии в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию.

Задачей исследования было изучение влияния исследуемого препарата на степень токсичности химиотерапии и на качество жизни пациентов, принимающих химиотерапевтические препараты. Затем, сравнение результатов лечения, полученных в основной и контрольной группах, с целью установления превышающей эффективности в группе пациентов, получающих химиотерапию + Доновит-ВС<sup>®</sup> в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию. Предполагалось, что применение исследуемого препарата Доновит-ВС<sup>®</sup> снизит степень токсичности применяемой химиотерапии и улучшит качество жизни пациентов.

В исследование было рандомизировано 60 пациентов, из них: 30 пациентов - в основную группу (пациенты, принимающие химиотерапию + Доновит-ВС<sup>®</sup>) и 30 пациентов – в контрольную группу (пациенты, принимающие только химиотерапию). Исследуемые группы были сопоставимы

по полу и возрасту, нозологии, гемодинамическим показателям, данным лабораторных исследований и ЭКГ.

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет до 70 лет с диагнозом: колоректальный рак (рак прямой кишки T<sub>2-4</sub> N<sub>0-2</sub> M<sub>0</sub>, рак ободочной кишки T<sub>2-4</sub> N<sub>1-2</sub> M<sub>0</sub>) после радикального хирургического удаления опухоли.

Пациенты основной и контрольной групп получали полихимиотерапию в соответствии с международными стандартами лечения колоректального рака по схеме FOLFOX- 4, 6 курсов с интервалом в 14 дней. Кроме этого, пациенты основной группы получали исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм», по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев. Среднее число курсов химиотерапии, полученных больными в процессе данного исследования, составило в основной группе - 5,93, в контрольной группе - 5,87. Уменьшение длительности лечения до 4 курсов, у 2-х пациентов контрольной группы было обусловлено токсичностью химиотерапии и у 1 пациента основной - отказом от продолжения лечения после 4-го курса химиотерапии.

В процессе исследования не было случаев досрочного выбывания пациентов из исследования в связи с возникшей серьезной побочной реакцией или по какой-либо другой причине. Все рандомизированные пациенты закончили исследование по протоколу. В анализ эффективности и переносимости были включены 60 пациентов.

Главной переменной в данном исследовании была степень проявления токсичности химиотерапии в процессе лечения по шкале CTC NCIC.

Вторичная переменная - уровень качества жизни пациента в процессе лечения по анкете EORTC - QLQ - C 30.

При оценке переносимости учитывались: наличие и характер нежелательных явлений, их связь с исследуемым препаратом; динамика жизненно важных показателей (АД, ЧСС, t тела); динамика данных ЭКГ; динамика лабораторных показателей.

Токсические реакции химиотерапии оценивались после каждого курса химиотерапии по шкале токсичности CTC NCIC. Из 60 больных, получавших послеоперационную химиотерапию по схеме FOLFOX-4, осложнения развились у 100,0% пациентов. Токсические реакции, применяемого режима химиотерапии, были прогнозируемыми, управляемыми и соответствовали, в

основном, 1-й и 2-й степени токсичности по шкале CTC NCIC. Токсичность 3-й степени наблюдалась только у 2 пациентов (3,3%) контрольной группы.

Наиболее часто у пациентов отмечалась гастроинтестинальная токсичность, ее проявления отмечены у 45 (75,0%) больных, из них, токсичность 3-й степени – у 1 (1,7%). Нейротоксичность была вторым по частоте осложнением и наблюдалась у 32 пациентов (53,3%), но только у 2 (3,3%) пациентов она достигала 2-й степени. Гематологическая токсичность 1-й степени выявлена у 26 пациентов (43,3%), 2-й степени - у 6 (10,0%) – и 3-й степени - у 1 пациента. Гепатотоксичность 1-й степени развилась у 7 больных (23,3%), у 5 (16,7%) пациентов это осложнение имело 2-ю степень тяжести. Кожные проявления наблюдались у 10 пациентов. Сокращение курсов адьювантного лечения, из-за развития токсических эффектов – у 2 пациентов (5,0%).

На основании анализа результатов исследования, были сделаны следующие выводы:

1). В основной и контрольной группах выявлено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов после первого курса химиотерапии, тромбоцитов, после третьего курса химиотерапии, гемоглобина, после четвертого курса химиотерапии по сравнению с исходными данными.

Изменения других гематологических показателей в обеих группах не были статистически и клинически значимыми на всем протяжении исследования.

2). Было выявлено достоверно более выраженное снижение:

- уровня лейкоцитов, после первого курса химиотерапии, у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной;
- уровня гемоглобина, после четвертого курса химиотерапии, у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной;
- уровня тромбоцитов, после третьего курса химиотерапии, у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной.

По остальным гематологическим показателям группы значимо не отличались.

3). Выявлена достоверно большая частота развития лейкопении, у пациентов контрольной группы по сравнению с основной ( $p = 0,015$ ). Снижение количества лейкоцитов ( $<4,0 \times 10^9$  кл/л) наблюдалось у 6 (20,0%) пациентов основной группы и у 16 (53,3%) пациентов контрольной.

4). Отмечена большая частота развития анемии и тромбоцитопении у пациентов контрольной группы, по сравнению с основной. Так, снижение уровня гемоглобина (<110 г/л) наблюдалось у 2 (6,7%) пациентов основной группы и у 7 (23,3%) пациентов контрольной. Снижение количества тромбоцитов (< 100 x10<sup>9</sup> кл/л) наблюдалось у 3 (10,0%) пациентов основной группы и у 10 (33,3%) пациентов контрольной. Однако, разница между группами по этим показателям не достоверна.

5). В основной и контрольной группах выявлено статистически значимое повышение уровня АЛТ, АСТ начиная с 42 дня терапии (после третьего курса).

Изменения других биохимических показателей в обеих группах находились в пределах физиологической нормы и не были статистически и клинически значимыми.

6). Отмечено более высокое число больных с повышением уровня АЛТ, АСТ и билирубина в контрольной группе, по сравнению с основной, Однако, разница между группами по этим показателям не достоверна.

7). Выявлено достоверно большее число больных с тошнотой/рвотой в контрольной группе, по сравнению с основной (p = 0,0003).

8). Установлено достоверно более значительное снижение качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30 у пациентов контрольной группы, по сравнению с пациентами основной группы по следующим шкалам:

- по шкале общего состояния здоровья
- по шкале оценки качества жизни
- по шкале физической функции
- по шкале социальной функции
- по симптоматическим шкалам: усталость, тошнота/рвота.

Вышеперечисленное свидетельствует в пользу превышающей эффективности в группе пациентов, принимавших на фоне противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup> по сравнению с группой пациентов, принимавших только химиотерапию.

Полученные в процессе исследования данные, также позволяют сделать заключение о хорошей переносимости исследуемого препарата. В процессе исследования, в группе пациентов, принимающих исследуемый препарат, не было зафиксировано аллергических и анафилактических реакций, значительных колебаний показателей гемодинамики. Ни у одного из

пациентов, принимающих исследуемый препарат, не зарегистрированы серьезные ПЯ/ПР и ни один из пациентов не выбыл из исследования по причине ПЯ/ПР.

Все ПЯ/ПР, зарегистрированные в процессе исследования имели непосредственную связь с химиотерапией и соответствовали профилю токсичности, применяемых химиотерапевтических препаратов. Ни в одном случае исследователем не была установлена связь, наблюдаемых ПЯ/ПР, с исследуемым препаратом. Следует учесть также, что в группе пациентов, принимающих исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, количество ПЯ/ПР было значительно меньшим, чем в группе пациентов, не принимающих Доновит-ВС<sup>®</sup> (количество ПЯ/ПР: 93 – в основной группе и 156 – в контрольной).

На основании вышеперечисленного можно считать, что переносимость исследуемого препарата Доновит-ВС<sup>®</sup> была хорошей у всех 100% пациентов.

Подводя итоги, можно утверждать, что общий профиль токсичности для группы пациентов, получающих на фоне химиотерапии исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, был менее выраженным, чем в группе, получающей только химиотерапию. Это свидетельствует о положительном воздействии препарата Доновит-ВС<sup>®</sup> на организм пациента, в плане предотвращения токсических реакций химиотерапии или снижения степени их выраженности.

## 16. ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании данных клинического исследования была доказана превышающая эффективность лечения пациентов с колоректальным раком в группе пациентов, принимавших, на фоне противоопухолевой химиотерапии, исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм», в сравнении с группой пациентов, получающих только химиотерапию по главной переменной. Это проявлялось в снижении степени выраженности таких осложнений химиотерапии, как: лейкопения, анемия и тромбоцитопения, а также в снижении степени выраженности и частоте возникновения и частоте возникновения тошноты и рвоты.
2. Установлено, что у пациентов, принимавших исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, наблюдалось более высокое качество жизни в процессе лечения химиотерапевтическими препаратами, по данным опросника EORTC QLQ-C30, по сравнению с пациентами, не принимавшими Доновит-ВС<sup>®</sup>.



3. Исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм», имел хорошую переносимость у всех 100% пациентов. В процессе исследования, в группе пациентов, принимающих препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, не было зафиксировано аллергических и анафилактических реакций, значительных колебаний показателей гемодинамики. Ни у одного из пациентов, принимающих исследуемый препарат, не зарегистрированы серьезные ПЯ/ПР и ни один из пациентов не выбыл из исследования по причине ПЯ/ПР. Следует отметить, что в группе пациентов, принимающих исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, количество ПЯ/ПР было значительно меньшим, чем в группе пациентов, не принимающих Доновит-ВС<sup>®</sup> (количество ПЯ/ПР: 93 – в основной группе и 156 – в контрольной).
4. На основании полученных в ходе клинического исследования данных, исследуемый препарат Доновит-ВС<sup>®</sup>, таблетки производства ООО «Астрафарм», может быть рекомендован для медицинского применения у больных с колоректальным раком в качестве препарата сопровождения при проведении курса химиотерапии, с целью предотвращения и снижения степени выраженности токсических реакций и повышения качества жизни пациентов, принимающих химиотерапевтические препараты.

Рекомендованная схема лечения: по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3-х месяцев.

## 17. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Энциклопедия клинической онкологии. Под редакцией акад. РАН и РАМН, проф. М. И. Давыдова – Москва, ООО «РЛС-2004», 2004.
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н. И. Переводчиковой. – Москва, «Практическая медицина», 2005.
3. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. – Київ, 2005.
4. С.А.Шалимов, Е.А.Колесник, Ю.А.Гриневиц Современные направления в лечении колоректального рака: Монография. – К., 2005. – 112 с.
5. Медикаментозное лечение злокачественных новообразований // Солидные новообразования / под ред. чл.-корр. НАН Украины В.Ф. Чехуна // Справочник «VADAMECUM Доктор Онколог». – К: ООО «ОИРА «Здоров'я України», 2007. – 456 с.

6. С.О. Шалімов, О.І. Євтушенко, Д.В. М'ясоєдов Сучасна діагностика і лікування злоякісних пухлин ободової кишки: Монографія. – К: Четверта хвиля, 2004. – 248 с.
7. Гоникман Э.И., под ред. Пути исцеления. Мир лекарственных растений. – Минск: Сантана, 1994, с.66-67, 81-83.
8. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Гоман А.В., Дементьева Л.А. Действие экстрактов молочая Палласа, шлемника байкальского, аконита ядовитого и золотого корня на развитие некоторых опухолей животных в эксперименте. // Актуальные проблемы современной онкологии, № 2, 1983, с. 22-24, Сибирский филиал Всесоюзного онкологического центра АМН СССР.
9. Даников Н.И. Исцеление возможно. – М.: Рипод классик, 1997, с. 274-275.
10. Даников Н.И. Целительные силы природы. – М.: Рипод классик, 1997.
11. Пашинский В.Г. Водно-солевой обмен и рак. – Томск.: Издательство Томского университета, 1981.
12. Волосянко М.И., сост. Традиционные методы предупреждения и лечения рака. – М.: Аквариум, 1994.
13. Клинические испытания лекарств / Под ред. Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К., Белоусова Ю.Б., Коваленко В.Н. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: МОРИОН, 2006. — 456 с.
14. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — К.: МОРИОН, 2002. — 160 с.
15. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - Киев, 2000. - 320 с.
16. Собоцкий В.В. Нетрадиционные методы лечения рака. – Киев: Здоров'я, 1999. – 56 с.
17. Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н., Ефимцева Т.К., Мальцев В.И. и др. — Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методические рекомендации. — К.: Издательский дом «Авиценна», 2003.— 60 с.
18. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343–51.
19. De Garamont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median

- follow-up of 4 years. In: Proceedings of the 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2005:167.
20. De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in stage II and III colon cancer: Updated results (as of January 04) for efficacy and neurotoxicity of the MOSAIC trial. *Ann Oncol* 15:III73, 2004 (abstr 275PD).
21. Guillaume Portier, Dominique Elias et al. Multicenter Randomized Trial of Adjuvant Fluorouracil and Folinic Acid Compared With Surgery Alone After Resection of Colorectal Liver Metastases. FFCD ACHBTH AURC 9002 Trial. *J Clin Oncol*, 2006.
22. Kim D.K., Kwon H.Y., Lee K.R., Rhee D.K., Zee O.P. Isolation of multidrug resistance inhibitor from *Aconitum pseudo-laeve* var. *Erectum* // *Arch. Pharm. Res.*, 21 (3), 1998 Jun, p. 344-347, College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon, Korea.
23. Laweus D., I. Taylor. Chemotherapy for colorectal cancer – an overview of current managements for surgeons. *EJSO*, 2005.
24. Ligidakis NJ et al. Resection versus resection combined with pre and postoperative chemotherapy-immunotherapy for metastatic colorectal cancer. A new look at an old problem/ *Hepatogastroenterology* 42: 155–161, 1995.
25. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *J Clin Oncol* 2004;22:Suppl:3500.

## Приложение А

### Схема рандомизации и дополнительные результаты статистической обработки данных

Таблица А.1 — Схема простой рандомизации на 60 пациентов в соотношении 1:1

Рандомизационный номер	Случайное число	Группа
001	0,729717	Контрольная
002	0,210914	Контрольная
003	0,297048	Основная
004	0,886975	Основная
005	0,259712	Контрольная
006	0,651449	Контрольная
007	0,133891	Основная
008	0,151104	Контрольная
009	0,393347	Основная
010	0,722466	Контрольная
011	0,75507	Основная
012	0,034882	Контрольная
013	0,750071	Основная
014	0,878127	Контрольная
015	0,860597	Контрольная
016	0,250772	Основная
017	0,754991	Контрольная
018	0,155602	Контрольная
019	0,401461	Контрольная
020	0,758306	Основная
021	0,092007	Основная
022	0,815696	Основная
023	0,657753	Контрольная
024	0,529714	Основная
025	0,406933	Основная
026	0,233468	Контрольная
027	0,566788	Основная
028	0,565546	Контрольная
029	0,260619	Основная
030	0,038864	Основная
031	0,301237	Контрольная
032	0,160295	Контрольная

Рандомизационный номер	Случайное число	Группа
033	0,332083	Контрольная
034	0,507333	Основная
035	0,097244	Основная
036	0,418028	Основная
037	0,871629	Основная
038	0,200462	Контрольная
039	0,332554	Основная
040	0,018004	Основная
041	0,403977	Контрольная
042	0,856592	Основная
043	0,854643	Контрольная
044	0,230304	Основная
045	0,681385	Основная
046	0,531449	Контрольная
047	0,558833	Основная
048	0,181453	Основная
049	0,886775	Контрольная
050	0,988764	Контрольная
051	0,216427	Основная
052	0,370048	Контрольная
053	0,086859	Контрольная
054	0,340905	Контрольная
055	0,552827	Основная
056	0,43238	Основная
057	0,935262	Контрольная
058	0,939494	Контрольная
059	0,575663	Основная
060	0,158062	Контрольная

**Таблица А.2 — Результаты проверки нормальности распределения данных для показателя «Возраст» и «Масса тела» в группах**

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	Возраст, годы	0,968	30	0,477	Нормальный
Контрольная		0,927	30	0,041	Нормальный
Основная	Масса тела, кг	0,963	30	0,377	Нормальный
Контрольная		0,922	30	0,030	Нормальный

\* Вывод сделан при уровне значимости 0,01

**Таблица А.3 — Результаты проверки нормальности распределения данных для показателей гемодинамики в группах**

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	ЧСС	0,986	30	0,949	Нормальный
Контрольная		0,977	30	0,734	Нормальный
Основная	САД	0,974	30	0,651	Нормальный
Контрольная		0,971	30	0,560	Нормальный
Основная	ДАД	0,968	30	0,474	Нормальный
Контрольная		0,974	30	0,658	Нормальный
Основная	t тела	0,979	30	0,795	Нормальный
Контрольная		0,959	30	0,298	Нормальный

\*При уровне значимости 0,01

**Таблица А.4 — Результаты проверки нормальности распределения данных для лабораторных показателей в группах**

Группа	Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Основная	Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	0,946	30	0,130	Нормальный
Контрольная		0,920	30	0,027	Нормальный
Основная	Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	0,979	30	0,793	Нормальный
Контрольная		0,972	30	0,593	Нормальный
Основная	Гематокрит, %	0,976	30	0,725	Нормальный
Контрольная		0,981	30	0,849	Нормальный
Основная	Гемоглобин, г/л	0,946	30	0,131	Нормальный
Контрольная		0,976	30	0,707	Нормальный
Основная	Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	0,981	30	0,849	Нормальный
Контрольная		0,976	30	0,715	Нормальный
Основная	Нейтрофилы, %	0,929	30	0,045	Нормальный
Контрольная		0,979	30	0,799	Нормальный

Основная	Лимфоциты, %	0,955	30	0,223	Нормальный
Контрольная		0,987	30	0,966	Нормальный
Основная	Моноциты, %	0,978	30	0,783	Нормальный
Контрольная		0,972	30	0,590	Нормальный
Основная	Эозинофилы, %	0,976	30	0,707	Нормальный
Контрольная		0,955	30	0,231	Нормальный
Основная	Базофилы, %	0,973	30	0,616	Нормальный
Контрольная		0,973	30	0,621	Нормальный
Основная	СОЭ, мм/ч	0,964	30	0,395	Нормальный
Контрольная		0,924	30	0,035	Нормальный
Основная	АЛТ, Ед/л	0,956	30	0,244	Нормальный
Контрольная		0,970	30	0,538	Нормальный
Основная	АСТ, Ед/л	0,978	30	0,762	Нормальный
Контрольная		0,968	30	0,476	Нормальный
Основная	Билирубин общий, мкмоль/л	0,950	30	0,165	Нормальный
Контрольная		0,927	30	0,040	Нормальный
Основная	Креатинин, мкмоль/л	0,981	30	0,856	Нормальный
Контрольная		0,950	30	0,169	Нормальный
Основная	Глюкоза, ммоль/л	0,957	30	0,263	Нормальный
Контрольная		0,981	30	0,861	Нормальный
Основная	Удельный вес	0,960	30	,315	Нормальный
Контрольная		0,970	30	0,541	Нормальный
Основная	рН	0,975	30	0,678	Нормальный
Контрольная		0,969	30	0,512	Нормальный
Основная	Лейкоциты, кл. в п/з	0,977	30	0,754	Нормальный
Контрольная		0,963	30	0,370	Нормальный
Основная	Эритроциты, кл. в п/з	0,946	30	0,130	Нормальный
Контрольная		0,920	30	0,027	Нормальный
*При уровне значимости 0,01					

**Таблица А.5 - Результаты проверки нормальности распределения остатков дисперсионного анализа для гемодинамических показателей и температуры тела**

Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
<b>Основная группа</b>				
САД	0,993	210	0,450	Нормальный
ДАД	0,995	210	0,742	Нормальный
ЧСС	0,991	210	0,229	Нормальный
Температура тела	0,993	210	0,477	Нормальный

<b>Контрольная группа</b>				
САД	0,993	210	0,368	Нормальный
ДАД	0,995	210	0,651	Нормальный
ЧСС	0,991	210	0,188	Нормальный
Температура тела	0,995	210	0,700	Нормальный
*Вывод сделан при уровне значимости 0,01				

**Таблица А.6 - Результаты проверки нормальности распределения остатков дисперсионного анализа для показателей общего анализа крови**

<b>Показатель</b>	<b>Статистика</b>	<b>Число ст. своб.</b>	<b>р-значение</b>	<b>Вывод*</b>
<b>Основная группа</b>				
Лейкоциты	0,993	210	0,449	Нормальный
Эритроциты	0,993	210	0,473	Нормальный
Гематокрит	0,995	210	0,769	Нормальный
Гемоглобин	0,995	210	0,697	Нормальный
Тромбоциты	0,991	210	0,239	Нормальный
Нейтрофилы	0,994	210	0,435	Нормальный
Лимфоциты	0,990	210	0,177	Нормальный
Моноциты	0,995	210	0,789	Нормальный
Эозинофилы	0,996	210	0,886	Нормальный
Базофилы	0,993	210	0,396	Нормальный
СОЭ	0,992	210	0,281	Нормальный
<b>Контрольная группа</b>				
Лейкоциты	0,996	210	0,809	Нормальный
Эритроциты	0,989	210	0,119	Нормальный
Гематокрит	0,995	210	0,768	Нормальный
Гемоглобин	0,983	210	0,013	Нормальный
Тромбоциты	0,992	210	0,286	Нормальный
Нейтрофилы	0,994	210	0,514	Нормальный
Лимфоциты	0,992	210	0,308	Нормальный
Моноциты	0,993	210	0,459	Нормальный
Эозинофилы	0,989	210	0,108	Нормальный
Базофилы	0,991	210	0,243	Нормальный
СОЭ	0,997	210	0,930	Нормальный
*Вывод сделан при уровне значимости 0,01				



**Таблица А.7 — Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей гематологических показателей в основной группе**

Показатель	dTi	Статистика	Число ст. своб.	p-значение	Вывод*
Лейкоциты	dT14	0,416	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,405	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,434	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,516	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,576	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,579	30	0,000	Не нормальный
Эритроциты	dT14	0,427	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,426	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,687	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,586	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,607	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,507	30	0,000	Не нормальный
Гематокрит	dT14	0,425	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,473	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,528	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,580	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,702	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,565	30	0,000	Не нормальный
Гемоглобин	dT14	0,479	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,482	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,532	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,661	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,605	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,644	30	0,000	Не нормальный
Тромбоциты	dT14	0,435	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,581	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,602	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,671	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,773	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,805	30	0,000	Не нормальный
Нейтрофилы	dT14	0,528	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,677	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,665	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,703	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,787	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,820	30	0,000	Не нормальный
Лимфоциты	dT14	0,464	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,466	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,553	30	0,000	Не нормальный

	dT56	0,556	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,842	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,849	30	0,001	Не нормальный
Моноциты	dT14	0,414	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,453	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,844	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,870	30	0,002	Не нормальный
	dT70	0,902	30	0,009	Не нормальный
	dT90	0,896	30	0,007	Не нормальный
Эозинофилы	dT14	0,598	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,793	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,832	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,873	30	0,002	Не нормальный
	dT70	0,902	30	0,009	Не нормальный
	dT90	0,888	30	0,004	Не нормальный
Базофилы	dT14	0,792	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,838	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,858	30	0,001	Не нормальный
	dT56	0,883	30	0,003	Не нормальный
	dT70	0,870	30	0,002	Не нормальный
	dT90	0,704	30	0,000	Не нормальный
СОЭ	dT14	0,356	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,470	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,346	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,456	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,737	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,790	30	0,000	Не нормальный

**Таблица А.8 — Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей гематологических показателей в контрольной группе**

Показатель	dTi	Статистика	Число ст. своб.	p-значение	Вывод*
Лейкоциты	dT14	0,234	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,681	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,747	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,273	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,802	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,746	30	0,000	Не нормальный
Эритроциты	dT14	0,245	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,496	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,245	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,371	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,642	30	0,000	Не нормальный

	dT90	0,476	30	0,000	Не нормальный
Гематокрит	dT14	0,799	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,882	30	0,003	Не нормальный
	dT42	0,860	30	0,001	Не нормальный
	dT56	0,881	30	0,003	Не нормальный
	dT70	0,867	30	0,001	Не нормальный
	dT90	0,891	30	0,005	Не нормальный
	Гемоглобин	dT14	0,450	30	0,000
dT28		0,828	30	0,000	Не нормальный
dT42		0,881	30	0,003	Не нормальный
dT56		0,493	30	0,000	Не нормальный
dT70		0,608	30	0,000	Не нормальный
dT90		0,673	30	0,000	Не нормальный
Тромбоциты	dT14	0,535	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,806	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,875	30	0,002	Не нормальный
	dT56	0,584	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,772	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,830	30	0,000	Не нормальный
Нейтрофилы	dT14	0,360	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,436	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,569	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,616	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,606	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,627	30	0,000	Не нормальный
Лимфоциты	dT14	0,501	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,347	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,455	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,505	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,503	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,347	30	0,000	Не нормальный
Моноциты	dT14	0,273	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,513	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,404	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,718	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,546	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,742	30	0,000	Не нормальный
Эозинофилы	dT14	0,587	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,587	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,388	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,467	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,489	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,399	30	0,000	Не нормальный
Базофилы	dT14	0,234	30	0,000	Не нормальный

	dT28	0,681	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,747	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,273	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,802	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,746	30	0,000	Не нормальный
СОЭ	dT14	0,245	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,496	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,245	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,371	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,642	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,476	30	0,000	Не нормальный

**Таблица А.9 - Результаты проверки нормальности распределения остатков дисперсионного анализа для показателей биохимического анализа крови**

Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
<b>Основная группа</b>				
АЛТ	0,996	210	0,866	Нормальный
АСТ	0,995	210	0,781	Нормальный
Билирубин общий	0,994	210	0,544	Нормальный
Креатинин	0,990	210	0,167	Нормальный
Глюкоза	0,992	210	0,315	Нормальный
<b>Контрольная группа</b>				
АЛТ	0,993	210	0,486	Нормальный
АСТ	0,991	210	0,203	Нормальный
Билирубин общий	0,989	210	0,104	Нормальный
Креатинин	0,995	210	0,748	Нормальный
Глюкоза	0,992	210	0,325	Нормальный
*Вывод сделан при уровне значимости 0,01				

**Таблица А.10 — Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей показателей биохимического анализа крови в основной группе**

Показатель	dTi	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
АЛТ	dT14	0,458	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,587	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,695	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,414	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,776	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,824	30	0,000	Не нормальный
АСТ	dT14	0,679	30	0,000	Не нормальный

	dT28	0,641	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,702	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,776	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,821	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,769	30	0,000	Не нормальный
Билирубин общий	dT14	0,366	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,681	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,717	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,840	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,741	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,774	30	0,000	Не нормальный
Креатинин	dT14	0,433	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,645	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,743	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,750	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,738	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,764	30	0,000	Не нормальный
Глюкоза	dT14	0,490	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,682	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,752	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,759	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,797	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,810	30	0,000	Не нормальный

**Таблица А.11 — Результаты проверки нормальности распределения индивидуальных разностей показателей биохимического анализа крови в контрольной группе**

Показатель	dTi	Статистика	Число ст. своб.	p-значение	Вывод*
АЛТ	dT14	0,787	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,822	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,803	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,838	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,840	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,859	30	0,001	Не нормальный
АСТ	dT14	0,273	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,544	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,743	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,318	30	0,000	Не нормальный

	dT70	0,314	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,369	30	0,000	Не нормальный
Билирубин общий	dT14	0,246	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,590	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,756	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,746	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,740	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,769	30	0,000	Не нормальный
Креатинин	dT14	0,616	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,575	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,879	30	0,003	Не нормальный
	dT56	0,889	30	0,005	Не нормальный
	dT70	0,371	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,655	30	0,000	Не нормальный
Глюкоза	dT14	0,576	30	0,000	Не нормальный
	dT28	0,635	30	0,000	Не нормальный
	dT42	0,590	30	0,000	Не нормальный
	dT56	0,588	30	0,000	Не нормальный
	dT70	0,669	30	0,000	Не нормальный
	dT90	0,768	30	0,000	Не нормальный

**Таблица А.12 - Результаты проверки нормальности распределения остатков дисперсионного анализа для показателей общего анализа мочи**

Показатель	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
<b>Основная группа</b>				
Удельный вес	0,991	210	0,210	Нормальный
рН	0,990	210	0,155	Нормальный
Лейкоциты, кл. в п/з	0,992	210	0,287	Нормальный
Эритроциты, кл. в п/з	0,990	210	0,160	Нормальный
<b>Контрольная группа</b>				
Удельный вес	0,991	210	0,214	Нормальный
рН	0,988	210	0,096	Нормальный
Лейкоциты, кл. в п/з	0,989	210	0,101	Нормальный
Эритроциты, кл. в п/з	0,986	210	0,067	Нормальный
*Вывод сделан при уровне значимости 0,01				

**Таблица А.13 - Результаты проверки нормальности распределения показателей оценки качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30 до начала исследования**

Показатель	Группа	Статистика	Число ст. своб.	р-значение	Вывод*
Общий статус здоровья	Основная	0,761	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,809	30	0,000	Не нормальный
Общая оценка качества жизни	Основная	0,733	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,760	30	0,000	Не нормальный
Физическая функция	Основная	0,776	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,807	30	0,000	Не нормальный
Ролевая функция	Основная	0,822	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,792	30	0,000	Не нормальный
Эмоциональная функция	Основная	0,780	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,752	30	0,000	Не нормальный
Когнитивная функция	Основная	0,775	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,734	30	0,000	Не нормальный
Социальная функция	Основная	0,791	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,830	30	0,000	Не нормальный
Усталость	Основная	0,826	30	0,001	Не нормальный
	Контрольная	0,834	30	0,001	Не нормальный
Тошнота/рвота	Основная	0,782	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,740	30	0,000	Не нормальный
Боль	Основная	0,731	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,748	30	0,000	Не нормальный
Нарушения сна	Основная	0,779	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,795	30	0,000	Не нормальный
Потеря аппетита	Основная	0,820	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,811	30	0,000	Не нормальный
Запор	Основная	0,782	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,753	30	0,000	Не нормальный
Диарея	Основная	0,728	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,783	30	0,000	Не нормальный
Финансовые трудности	Основная	0,764	30	0,000	Не нормальный
	Контрольная	0,745	30	0,000	Не нормальный
*Вывод сделан при уровне значимости 0,01					

## Приложение В

### Анкета для оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет "верных" или "неверных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне.

Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.) \_\_\_\_\_

Дату рождения (день, месяц, год): \_\_\_\_\_

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год): \_\_\_\_\_

		Нет	Скорее нет, чем да	Скорее да, чем нет	Да
1.	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2.	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая большую прогулку?	1	2	3	4
3.	Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице?	1	2	3	4
4.	Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5.	Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4

#### В течение последней недели:

		Нет	Скорее нет, чем да	Скорее да, чем нет	Да
6.	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7.	Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	1	2	3	4

Отчет клинического исследования

Код исследования: AF-DN-2/f .2/10.14.

Версия протокола № 1 от 14.03.2015 г.



