

## **ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПИЩЕВОГО КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА «ЭНОАНТ» НА ПРОЦЕСС РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ**

Соркин В.М., Телькиева Г.Н., Мизин В.И., Киселев Ф.В., Огай Ю.А.,  
Загоруйко В.А.

(Крымский медицинский университет им. С.И.Георгиевского и  
Крымский республиканский онкологический диспансер, г. Симферополь,  
Институт винограда и вина «Магарач», г. Ялта)

**Ключевые слова:** рак, химиотерапия, реабилитация, пищевой концентрат полифенолов винограда «Эноант»

**Ключові слова:** рак, хіміотерапія, реабілітація, харчовий концентрат поліфенолів винограду «Еноант».

**Key words:** cancer, chemical therapy, rehabilitation, food concentrate of grapes polyphenols “Enoant”.

### **РЕЗЮМЕ**

#### **ОЦІНКА ВПЛИВУ ХАРЧОВОГО КОНЦЕНТРАТУ ПОЛІФЕНОЛІВ ВИНОГРАДУ «ЕНОАНТ» НА ПРОЦЕС РЕАБІЛІТАЦІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ ХІМІОТЕРАПІЇ**

**Соркін В.М., Телькієва Г.М., Мізін В.І., Кісельов Ф.В., Огай Ю.О., Загоруйко В.О.**

Отримано попередні дані про ефект Еноанту в процесі реабілітації хворих після хіміотерапії. Для лікування раку молочної залози, яєчників і порожнини рота 55 хворих одержували хіміотерапію Цисплатіном у стандартних режимах. У 30 хворих додатково призначали Еноант протягом 3-х тижнів. У хворих після Еноанту було недостовірне ( $p > 0,05$ ) підвищення рівня лейкоцитів у крові з  $3,9 \pm 0,4$  ммоль/л до  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л (у контрольній групі до  $4,2 \pm 0,8$  ммоль/л), підвищення рівня тромбоцитів з  $139,3 \pm 3,9$  ммоль/л до  $185,3 \pm 11,6$  ммоль/л (у контрольній групі до  $152,8 \pm 19,8$  ммоль/л), підвищення якості життя з 67% до 92% (у контролі до 79%). Наступний курс хіміотерапії в зв'язку з ускладненнями був відкладений у 10% хворих з Еноантом, і в 20% хворих без Еноанта ( $p < 0,05$ ).

### **SUMMARY**

#### **THE USE OF "ENOANT" IN THE REHABILITATION OF PATIENTS AFTER CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS**

**Sorkin V.M., Telkueva G.N., Mizin V.I., Kiseliyov F.V., Ogay U.A., Zagoruyko V. A.**

*The preliminary data on Enoant effect are received during the rehabilitation after chemotherapy. In 55 patients with breast cancer, ovarium cancer and cancer of the oral cavities was administrated a chemotherapy by Cisplatinum or Carboplatinum in standard regimens. At 30 patients in addition nominated food concentrate of grape polyphenols "Enoant" within 3 weeks. At the patients after Enoant's treatment was increased ( $p > 0,05$ ) of leucocytes level in a blood with  $3,9 \pm 0,4$  mmol/l up to  $4,8 \pm 0,6$  mmol/l (in control group  $4,2 \pm 0,8$  mmol/l), thrombocytes level with  $139,3 \pm 3,9$  mmol/l up to  $185,3 \pm 11,6$  mmol/l (in control group  $152,8 \pm 19,8$  mmol/l), and was increased quality of life from 67 % up to 92 % (in the control 79 %). The following the course of a chemotherapy in connection with complications was postponed at 10 % of the patients with Enoant, and at 20 % of the patients without Enoant ( $p < 0,05$ ).*

## **Введение**

В последние десятилетия стало очевидным, что рост заболеваемости злокачественными новообразованиями практически во всех возрастных группах населения носит глобальный и устойчивый характер [7]. Так, по данным Международного агентства по исследованию рака, в 2000 г. в мире было зарегистрировано 10 млн. случаев заболевания злокачественными опухолями, а к 2020 г. число вновь выявленных случаев рака достигнет 18 млн. [4]. При этом, несомненные успехи онкологии во второй половине прошлого столетия привели к ощутимому улучшению ранней диагностики и совершенствованию методов радикального лечения злокачественных опухолей. Это, в свою очередь, обуславливает постоянное возрастание числа излеченных онкологических больных в трудоспособном возрасте.

Вместе с этим, качество жизни больных, подвергшихся радикальному лечению, остается крайне неудовлетворительным [1]. Среди всех существующих заболеваний человека злокачественные опухоли создают одну из наиболее мощных стрессирующих нагрузок, обусловленных как осознаваемой смертельной опасностью самого заболевания, так и агрессивностью лечения и тяжестью его последствий [3]. Так, комбинированные и комплексные методы лечения рака, излечивая опухоль, в то же время приводят к глубоким нарушениям функции различных органов и систем [5]. Например, лечение высокотоксичными цитостатическими препаратами вызывает угнетение миелопоэза, токсические повреждения почек, миокарда, печени и других органов, а также обуславливает развитие стойкого иммунодефицита [6]. Все это в комплексе оказывает решающее воздействие на поведение пациентов в быту и общественной жизни, вызывая психологические проблемы и стойкую инвалидизацию больных [1,2], а главное - значительно ограничивает возможности применения химиотерапии.

В связи с этим, проблема разработки и внедрения современных методов реабилитации пациентов в процессе и после химиотерапевтического лечения злокачественных опухолей является чрезвычайно актуальной. Одним из компонентов реабилитационного лечения может быть использование пищевого концентрата полифенолов винограда “Эноант”. Опубликованные недавно исследования показали, что в эксперименте на животных - в условиях введения химиопрепарата Цисплатины - Эноант достоверно проявлял нефропротекторные и гемопротекторные свойства, стимулируя эритроидную ветвь кроветворения [10].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности применения Эноанта в клинике, в качестве поддерживающей терапии у больных раком, получающих лечение химиопрепаратами Цисплатином и Карбоплатином.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 55 больных раком молочной железы, яичников и полости рта с подтвержденным морфологически диагнозом в клинических стадиях II-III. Из них было 43 женщины и 12 мужчин в возрасте от 45 до 68 лет. В плане комбинированного лечения все эти пациенты получали полихимиотерапию (ПХТ) с использованием Цисплатина ( $75-100 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела) или Карбоплатина ( $300-450 \text{ мг/м}^2$  поверхности тела).

Из 55 больных у 30 в комплексе реабилитационной поддерживающей терапии дополнительно назначали Эноант в последний день 1-го курса ПХТ в дозе 0,45-0,50 мл/кг массы тела, разделив дозу на 3 приема в сутки в течение 3-х недель. Остальные 25 из 55 больных с аналогичными диагнозами и режимами ПХТ Эноант не получали и послужили контрольной группой.

Для объективной оценки эффекта действия пищевого концентрата Эноант определяли уровень гемоглобина (г/1000 мл), лейкоцитов (ммоль/л) и тромбоцитов (ммоль/л) в периферической крови больных, а также оценивали качество жизни (КЖ) больных по опроснику EORTC C-30..

Показатель КЖ по данным ВОЗ является отдельным предметом научных исследований [9]. Опросник включает в себя вопросы, касающиеся состояния физического, психического и социального здоровья пациентов. Состояние по каждой из шкал, например по шкале боли, шкале утомляемости, по шкале своей ролевой самооценки, по шкале оценки своего общего состояния, шкале оценки своего внешнего вида, оценки психического состояния и т.д. – оценивалось в пределах 4 градаций: очень плохое состояние – 1 балл, скорее плохое, чем хорошее – 2 балла, скорее хорошее, чем плохое – 3 балла, вполне хорошее – 4 балла. Максимальная сумма баллов, присущая здоровому человеку в возрасте от 45 до 68 лет, составляла в среднем 114 баллов, и была принята за 100%.

Оцениваемые параметры у всех включенных в исследование больных определяли дважды: первый раз в день окончания 1-го курса ПХТ, второй раз – через 3 недели, перед следующим курсом химиотерапии.

Средние данные ( $M \pm m$ ) по каждому из изученных параметров, полученные при первом обследовании пациентов после курса химиотерапии, были приняты за исходные для дальнейшей оценки эффекта применения Эноанта. Полученные при втором обследовании средние результаты сравнивали между основной и контрольной группой пациентов. Достоверность различий между показателями первого и повторного обследования определяли на основании оценки t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения курса внутривенной полихимиотерапии по стандартным режимам с использованием препаратов платины, у всех 55 больных наблюдали снижение показателя качества жизни, а также снижение в периферической крови уровней лейкоцитов и тромбоцитов. Это указывает на необходимость применения поддерживающей терапии для обеспечения переносимости современной интенсивной химиотерапии [8].

Из 55 включенных в исследование пациентов 30 получали Эноант в качестве одного из компонентов поддерживающей терапии. Окончательно оценить результаты применения реабилитационной терапии Эноантом удалось у 28 из 30 больных ( $93,33 \pm 9,1\%$ ).

Положительный ответ на применение поддерживающей терапии с применением Эноанта в виде субъективного улучшения общего состояния показали 23 из 28 пациентов ( $82,1 \pm 9,7\%$ ), а 4 из 28 больных ( $14,3 \pm 11,7\%$ ) изменений в общем состоянии не отметили. В 1 из 28 случаев ( $3,6 \pm 9,1\%$ ) лечение Эноантом было прекращено в связи с появлением диспептических явлений после приема пищевого концентрата, что обусловило негативное отношение пациента к дальнейшему лечению.

Осложнения химиотерапии часто являются причиной задержки следующего курса лечения в связи с низкими показателями крови и явлениями интоксикации. Это давно привлекает внимание онкологов, поскольку служит одной из основных причин нарушения режимов проведения химиотерапии. Из 28 больных, получавших в процессе реабилитации Эноант, отложить срок начала очередного курса ПХТ пришлось у 3 больных ( $10,71 \pm 11,7\%$ ), в то время как в контрольной группе – достоверно вдвое чаще - у 5 из 25 пациентов ( $20,00 \pm 16,9\%$ ;  $p < 0,05$ ).

После курса химиотерапии у всех пациентов наблюдалась умеренная лейкопения – уровень лейкоцитов в среднем был снижен до  $3,9 \pm 0,4$  ммоль/л, что соответствует 1 степени токсичности по шкале ВОЗ. Через 3 недели после химиотерапии уровень лейкоцитов в контрольной группе повысился до  $4,2 \pm 0,8$  ммоль/л. В группе больных, получавших Эноант,

уровень лейкоцитов повысился более значительно – в среднем до  $4,8 \pm 0,6$  ммоль/л, хотя различия и не обладали статистической достоверностью ( $p > 0,05$ ).

Содержание тромбоцитов в сыворотке крови после химиотерапии также снижалось до  $139,3 \pm 3,9$  ммоль/л. После применения поддерживающей терапии Эноантом уровень тромбоцитов повышался и в среднем достигал  $185,3 \pm 11,6$  ммоль/л. При этом, восстановление уровня тромбоцитов у больных контрольной группы, не получавших Эноант, было выражено менее значительно, и содержание тромбоцитов составляло  $152,8 \pm 19,8$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

Применение Эноанта не влияло на содержание гемоглобина в сыворотке крови, уровень которого находился у больных обеих групп в пределах 100 – 120 г/1000 мл. как до, так и после применения Эноанта.

В последнее десятилетие особую актуальность приобрела проблема качества жизни больных в процессе проведения химиотерапии, особенно в связи с введением в практику новых высокотоксичных и более эффективных химиопрепаратов. Качество жизни – сложное понятие, складывающееся из интегрированных показателей физического состояния больного, психологических и социальных факторов, и даже семейных отношений пациентов. Качество жизни в целом зависит от симптомов онкологического заболевания и от степени переносимости лечения. Причем объективная оценка качества жизни чрезвычайно важна для оценки эффективности лечения и для выбора лечебной тактики [8].

Курс химиотерапии с применением препаратов платины практически у всех пациентов сопровождался тошнотой, рвотой, анорексией. Химиотерапевтическому лечению также сопутствовало подавленное психическое состояние, сниженная самооценка, повышенная утомляемость. Эти изменения обуславливали достоверное снижение показателя качества жизни, средний уровень которого после окончания курса химиотерапии снижался до  $67 \pm 12,1\%$  от исходной возрастной нормы ( $p < 0,05$ ). Через 3 недели после окончания химиотерапии наступало некоторое повышение показателя качества жизни в контрольной группе в среднем с 67% до 79%. В основной группе больных, получавших Эноант, восстановление показателя качества жизни было более выраженным в сравнении с контрольной группой, хотя различия между контрольной и основной группами пациентов были не достоверны ( $p > 0,05$ ). Так, показатель качества жизни в основной группе пациентов возрос с 67% до 92%, причем улучшение качества жизни происходило за счет возрастания показателей по шкале тошноты и рвоты, а особенно по шкале психологической самооценки и общего физического состояния.

Таким образом, в настоящее время мы еще достаточно далеки от того, чтобы широко рекомендовать применение Эноанта в качестве поддерживающей терапии, однако

представленные результаты указывают на существующую тенденцию к более эффективному процессу реабилитации больных после ПХТ препаратами платины в условиях использования пищевого концентрата полифенолов винограда Эноант. Особенно важным в этом плане представляется тот факт, что после применения Эноанта своевременно начать следующий курс ПХТ оказалось возможным у вдвое большего числа пациентов, что, по-видимому, не может не сказаться положительно на дальнейшие результаты лечения злокачественных опухолей. Недостоверность полученных различий в показателях крови и качестве жизни между больными, получавшими и не получавшими Эноант, может объясняться недостаточным числом включенных в исследование больных, а также недостаточным сроком их наблюдения. Полученные данные являются предварительными, и наблюдение за включенными в исследование пациентами будет продолжено.

### **ВЫВОДЫ**

1. Поддерживающая терапия «Эноантом» позволяет оптимизировать режим химиотерапии препаратами платины за счет своевременного начала последующего курса лечения.

2. «Эноант» способствует реабилитации больных в раннем периоде после химиотерапии препаратами платины. Так, наблюдается тенденция к повышению уровня лейкоцитов и тромбоцитов в сыворотке крови, возрастает показатель качества жизни, особенно по шкале психологической самооценки и общего физического состояния.

3. Изучение эффективности применения «Эноанта» необходимо продолжать, планируя рандомизированное исследование, в которое целесообразно включить не только больных, подвергнутых химиотерапии, но и пациентов после лучевой терапии злокачественных опухолей.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андрианов О.В., Малыгин Е.Н., Фролова М.А., и др. Современные принципы реабилитации больных раком молочной железы В: Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, 2004. – Ч.1. – С. 357.
2. Баштан В.Л., Кравцова А.П., Лукашенко В.Н. и др. Реабилитация онкологических больных – основной вопрос настоящего дня В: Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, 2004. – Ч.1. – С. 357.
3. Залуцкий И.В., Махнач Л.М., Жуковец А.Г. Готовность онкологических больных к принятию психологической помощи В: Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, 2004. – Ч.1. – С. 362.

4. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака В: Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, 2004. – Ч.1 – С. 31-36.
5. Клинико-физиологические аспекты реабилитации онкологических больных Под ред. О.П. Модникова. – Фрунзе. – 1990. – 148 с.
6. Кузьмина Е.Г., Неприна Г.С., Ватин О.Е., и др. Коррекция вторичных иммунодефицитных состояний, индуцированных химиолучевой терапией, у онкологических больных // Росс. Онкол. Журн.- 2003. - №2. -С.32-36.
7. Напалков Н.П. Демографический процесс и злокачественные новообразования В: Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, 2004. – Ч.1 – С. 15-30.
8. Переводчикова Н.И. Обеспечение качества жизни больных в процессе противоопухолевой терапии // Тер. арх. – 1996. - №10. – С. 37-41
9. Смикодуб О.І., Радзієвська Л.В. Проблеми якості життя хворих онкологічного профілю та сучасні можливості їх вирішення // Онкологія. – 2001. – Т.3, №2-3. – С.220-226..
10. Соляник Г.И., Тодор И.Н., Пясковская О.Н., и др. Использование «Эноанта» для коррекции токсических проявлений противоопухолевой терапии цисплатином в эксперименте В: Матер. Конф. «Биологически активные природные соединения винограда: применение в медицине продуктов с высоким содержанием полифенолов винограда», 2003. – С.39-54.