

В.М. Соркин  
Ф.В. Киселев  
Г.Н. Телькиева  
М.А. Строкова

Крымский медицинский  
университет  
им. С.И. Георгиевского,  
Симферополь, АР Крым

**Ключевые слова:** химиотерапия,  
поддерживающая терапия,  
антиоксиданты, реабилитация.

## ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА В РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ

**Резюме.** Изучены изменения интегрального показателя качества жизни (КЖ) в процессе поддерживающей терапии комплексом полифенолов винограда (КПВ) у больных раком, получающих лечение платиносодержащими химиопрепаратами. Показатель КЖ, содержание лейкоцитов, тромбоцитов и уровень гемоглобина в периферической крови сравнивали до лечения, после окончания I курса химиотерапии, а также через 3 нед у больных, получавших КПВ (28 пациентов), и больных контрольной группы (24 пациента). После полихимиотерапии происходит снижение КЖ за счет ухудшения общего физического состояния пациентов, сопровождающегося снижением содержания лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови. Применение антиоксидантов КПВ в качестве поддерживающей терапии после курса полихимиотерапии (ПХТ) приводит к повышению интегрального показателя КЖ за счет как субъективного улучшения физического состояния пациентов, так и за счет повышения содержания лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови. Срок начала очередного курса ПХТ отложили в связи с побочными явлениями химиотерапии у 20% больных контрольной группы и 10% пациентов, получавших КПВ.

### ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в практику новых препаратов для химиотерапии (ХТ) при злокачественных опухолях делает все более актуальной проблему профилактики побочных явлений лечения цитостатиками, поскольку осложнения ХТ часто являются причиной задержки или отказа от следующего курса лечения, а иногда и гибели больного.

Для оценки общего состояния в практике чаще всего используют шкалу ВОЗ-ЕСОГ либо шкалу Карновского, а также анализируют необходимые биомедицинские показатели, данные инструментальных и лабораторных исследований. Однако в последние годы установлено, что такая объективная информация в полной мере не отражает состояние здоровья каждого конкретного пациента [1]. В связи с этим исследовательская группа ВОЗ в 1993 г. предложила рассматривать вопросы эффективности и качества медицинской помощи с учетом показателя качества жизни (КЖ) пациента [2].

КЖ представляет собой сложное понятие, складывающееся из интегрированных показателей физического состояния больного, психологических и социальных факторов, семейных отношений пациентов и т. д. [2, 3, 4]. При этом медицинским аспектом показателя КЖ считают влияние заболе-

вания на повседневную жизнь человека. Оценка показателя КЖ пациента проводят по опроснику EORTC, в комплексе по шкалам боли, утомляемости, своей ролевой самооценки, оценки своего общего состояния, своего внешнего вида, психического состояния [3, 4].

Применение современной интенсивной ХТ требует системы обеспечения ее переносимости. Бороться с осложнениями в процессе ХТ, облегчить ее переносимость, а также подготовить больного к лечению позволяет поддерживающая терапия (Supportive care). Поддерживающая терапия призвана улучшать также КЖ пациентов в процессе ХТ, что может обеспечить возможность введения достаточных для эффективного лечения доз химиопрепаратов. Такая терапия представляет собой широкое понятие, включающее применение ряда лекарственных средств направленного действия, в том числе и обладающих антиоксидантной активностью [3].

Группе исследователей из Института винограда и вина Магарач НАН Украины (Ялта) удалось создать уникальный безалкогольный природный комплекс полифенолов винограда (КПВ) Каберне-Совиньон, содержащий спектр биоактивных антиоксидантов (пищевой концентрат Эноант). Министерством охраны здоровья Украины в 2003 г.

утверждено применение Эноанта в профилактике и лечении различных состояний и заболеваний, связанных с неконтролируемым образованием свободных радикалов, повреждающих липиды клеточных мембран [6].

Опубликованные в 2003–2004 гг. результаты нескольких экспериментальных исследований показали, что КПВ на фоне введения цисплатина проявлял нефропротекторные и гемопротекторные свойства, стимулируя эритроидную ветвь кроветворения [7]. На этом основании мы предположили, что пищевой КПВ может служить одним из антиоксидантных компонентов поддерживающей терапии в процессе химиотерапевтического лечения при злокачественных опухолях.

Цель работы — изучение динамики изменений показателя КЖ в результате применения КПВ в качестве поддерживающей терапии у больных раком, получающих лечение платиносодержащими химиопрепаратами.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 55 больных раком молочной железы, яичника и полости рта с подтверж-

денным морфологически диагнозом в клинических стадиях II–III, подлежащих полихимиотерапии (ПХТ) с включением препаратов платины. Общее состояние пациентов по шкале ВОЗ-ECOG соответствовало 0, 1 или 2 степеням. Из них: 43 женщины и 12 мужчин в возрасте от 45 до 68 лет. В плане комбинированного лечения все эти пациенты получали неoadъювантную ПХТ с использованием цисплатина (75–100 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела) или карбоплатина (300–450 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела).

Из 55 больных у 30 (основная группа) в качестве поддерживающей терапии дополнительно назначали КПВ 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 нед. Остальные 25 из 55 больных с аналогичными диагнозами и режимами ПХТ КПВ не получали и включены в контрольную группу.

Для объективной оценки эффекта действия пищевого КПВ определяли уровень гемоглобина (г/1000 мл), лейкоцитов ( $\times 10^9$ /л) и тромбоцитов ( $\times 10^9$ /л) в периферической крови больных, а также оценивали КЖ пациентов по модифицированному опроснику EORTC C-30.

Таблица

Опросник оценки показателя КЖ

В течение последней недели:	Очень	Заметно	Немного	Вовсе нет
1. Плохим ли является Ваше здоровье?	1	2	3	4
2. Чувствовали ли Вы усталость с самого утра?	1	2	3	4
3. Трудно ли Вам выполнять действия с усилиями (нести тяжелую сумку и т. д.)?	1	2	3	4
4. Были ли у Вас трудности при прогулках 1 ч и более?	1	2	3	4
5. Были ли трудности при прогулках 20 мин вне дома?	1	2	3	4
6. Приходится ли весь день сидеть или лежать в постели?	Всегда 1	Часто 2	Редко 3	Вовсе нет 4
7. Нуждаетесь ли Вы в помощи при еде, одевании, туалете?	1	2	3	4
8. Есть ли необходимость в ограничениях в работе и домашних обязанностях?	1	2	3	4
9. Мешали ли боли Вашей активности?	1	2	3	4
10. Трудно ли Вам было заснуть?	1	2	3	4
11. Чувствовали ли Вы общую слабость?	1	2	3	4
12. Был ли у вас плохой аппетит?	1	2	3	4
13. Трудно ли забыть о своей болезни у телевизора, в кино?	1	2	3	4
14. Чувствуете ли внутреннее напряжение?	1	2	3	4
15. Испытывали ли Вы беспокойство?	1	2	3	4
16. Испытывали ли Вы раздражительность?	1	2	3	4
17. Испытывали ли Вы депрессию?	1	2	3	4
18. Было ли Вам трудно что-либо вспомнить?	1	2	3	4
19. Мешало ли Ваше состояние или лечение семейной жизни?	1	2	3	4
20. Привело ли Ваше состояние или лечение к финансовым трудностям?	1	2	3	4
21. Была ли у Вас одышка?	Каждый день 1	Иногда 2		Нет 4
22. Была ли у Вас тошнота?	Каждый день 1	Иногда 2		Нет 4
23. Была ли у Вас рвота?	Каждый день 1	Иногда 2		Нет 4
24. Был ли у Вас запор?	Каждый день 1	Иногда 2		Нет 4
25. Был ли у Вас понос?	Каждый день 1	Иногда 2		Нет 4
26. Были ли у Вас боли? (Где?)	Каждый день 1	Иногда 2		Нет 4
27. Как часто Вы думаете о своей болезни?	Всегда 1	Часто 2		Редко 3
28. Оцените Ваше отношение к возможности полного излечения от болезни	Болезнь неизлечима 1	Скорее нет, чем да 2	Скорее да, чем нет 3	Полностью излечима 4
29. Оцените Ваш внешний вид	Очень плохой 1	Скорее плохой, чем хороший 2	Скорее хороший, чем плохой 3	Хороший, как и раньше 4
30. Оцените свое КЖ на прошлой неделе	Очень плохое 1	Скорее плохое, чем хорошее 2	Скорее хорошее, чем плохое 3	Хорошее 4

Опросник включает в себя вопросы, касающиеся состояния физического, психического и социального здоровья пациентов (таблица). Состояние по каждой из шкал оценивали 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 составляет в среднем 114 баллов, что принимали за 100%.

Оцениваемые параметры у всех 50 пациентов определяли трижды: первый раз — до начала лечения; второй — в день окончания 1-го курса ПХТ, третий — через 3 нед приема КПВ, перед 2-м курсом ХТ. Окончательно оценили результаты применения реабилитационной терапии у 28 из 30 больных основной группы (93,3%) и у 24 из 25 больных группы контроля (96,6%).

Полученные средние данные ( $M \pm m$ ) по каждому из изученных параметров сравнивали между основной и контрольной группами пациентов. Достоверность различий между показателями первого и повторного обследования определяли на основании оценки критерия Стьюдента, достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала ХТ у всех 55 пациентов изначально отмечали снижение показателя КЖ до среднего значения  $87,1 \pm 10,1\%$  уровня исходной возрастной нормы, несмотря на хорошее или удовлетворительное общее состояние по шкале ECOG (0–2 балла). Содержание лейкоцитов в крови пациентов в среднем составляло  $4,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов —  $196,0 \pm 2,9 \times 10^9/\text{л}$ , а гемоглобина —  $125 \pm 3,7 \text{ г/л}$ .

После окончания 1-го курса внутривенной ПХТ по стандартным режимам с использованием препаратов платины у всех 55 больных отмечали дальнейшее снижение показателя КЖ (рис. 1), средний уровень которого достигал  $67,1 \pm 12,1\%$  исходной возрастной нормы ( $p < 0,05$ ).

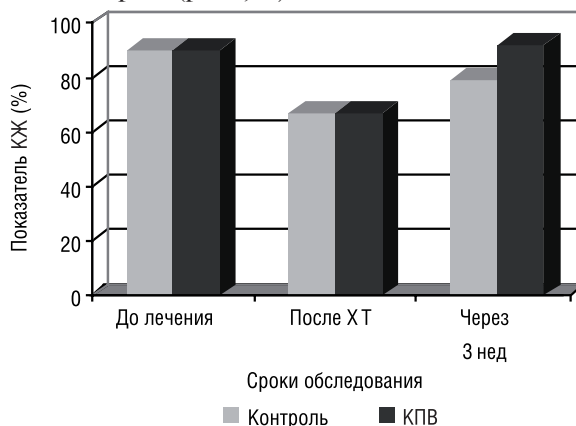


Рис. 1. Показатель КЖ больных до начала ХТ, после окончания 1-го курса лечения и через 3 нед

Через 3 нед после окончания ПХТ наступало некоторое повышение КЖ больных контрольной

группы, в среднем с  $67,1\%$  до  $79,2 \pm 13,2\%$ . В основной группе больных, получавших КПВ, восстановление КЖ более выраженное (с  $67,1\%$  до  $92,5 \pm 11,5\%$ ) в сравнении с контрольной группой (см. рис. 1), хотя различия между контрольной и основной группами пациентов не достоверны ( $p > 0,05$ ).

Анализ составляющих интегрального показателя КЖ показал (рис. 2), что в период после установления диагноза и до начала ПХТ снижение КЖ от возрастной нормы происходило за счет уменьшения количества набранных баллов (1–2 балла) по шкале самооценки своего общего состояния (пп. 1, 29, 30 опросника, шкала 1 на рис. 2), а также по шкалам психического состояния (пп. 13–19 опросника, шкала 2 на рис. 2). Таким образом основной причиной снижения жизненного тонуса пациентов до начала лечения являлось состояние длительной тревоги, вплоть до депрессии, и низкая самооценка своего общего состояния [8]. В то же время, изменения по шкале физического состояния (пп. 2–8 опросника, шкала 3 на рис. 2) в этот период выражены менее значительно.

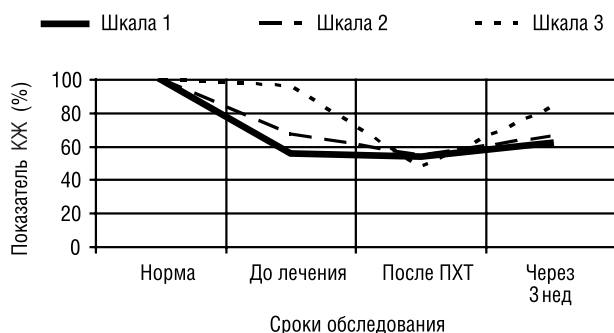


Рис. 2. Динамика изменений составляющих показателя качества жизни:

шкала 1 — самооценка своего общего состояния; шкала 2 — психического состояния; шкала 3 — физического состояния

После окончания курса ПХТ отмечено значительное снижение КЖ по шкале физического состояния (шкала 3 на рис. 2). Такое снижение КЖ, по-видимому, обусловлено тем, что курс ХТ с применением препаратов платины практически у всех 55 пациентов сопровождался тошнотой (92% больных), анорексией (68%), а иногда рвотой (22%). После курса ХТ у пациентов отмечали умеренную лейкопению (уровень лейкоцитов в среднем снизился до  $3,1 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ , что соответствует 1 степени токсичности по шкале ВОЗ). Среднее содержание тромбоцитов в крови после ХТ также снизилось до  $139,3 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$ . Изменения уровня содержания гемоглобина незначительные.

При этом снижение КЖ по шкалам самооценки своего состояния (шкала 1) и психического состояния (шкала 2) после ПХТ весьма незначительное по сравнению с периодом до ПХТ (см. рис. 2).

Через 3 нед после окончания ПХТ уровни показателя КЖ по шкале самооценки своего состоя-

ния (шкала 1) и по шкале психического состояния (шкала 2) остались практически без изменений (см. рис. 2). Таким образом подавленное психическое состояние и сниженная самооценка присутствующие пациентам до начала лечения продолжает сопутствовать статусу больных в процессе само-го химиотерапевтического лечения, а также в период реабилитации после ХТ и при подготовке к следующему курсу ПХТ.

В то же время к окончанию реабилитационного периода через 3 нед после ПХТ у всех 52 обследованных больных отмечали повышение КЖ по шкале физического состояния (шкала 3 на рис. 2).

Причем эффект улучшения физического состояния наиболее выражен у 28 принимавших КПВ пациентов (см. рис. 2). Так, положительный ответ на применение поддерживающей терапии 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 КПВ прекращено в связи с появлением диспептических явлений после приема пищевого концентрата, что обусловило негативное отношение пациента к его дальнейшему применению.

Объективным подтверждением повышения КЖ по шкале физического состояния в основной группе 28 больных, получавших КПВ, мы посчитали факт повышения уровней лейкоцитов (в среднем до  $4,1 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитов (в среднем до  $185,3 \pm 11,6 \times 10^9/\text{л}$ ), хотя различия и не обладали статистической достоверностью, по-видимому, в связи с недостаточных количеством случаев ( $p > 0,05$ ).

При этом в контрольной группе из 24 обследованных пациентов уровень лейкоцитов повысился менее значительно — до  $3,6 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ ). Восстановление уровня тромбоцитов у больных контрольной группы, не получавших КПВ, также выражено менее значительно ( $152,8 \pm 19,8 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p > 0,05$ ), чем у пациентов основной группы.

Применение КПВ не влияло на содержание гемоглобина в крови, уровень которого находился у больных обеих групп в пределах 100–120 г/л.

Особый интерес, по нашему мнению, представляет следующий факт. Из 28 прослеженных больных, получавших в процессе реабилитации КПВ, отложить срок начала очередного курса ПХТ в связи с недостаточным уровнем производительности по шкале ECOG (выше 3 баллов) в сочетании с низкими гематологическими показателями пришлось у 3 пациентов (10,7%). В то же время в контрольной группе следующий курс ПХТ откладывали вдвое чаще — у 5 из 24 пациентов (20,8%).

Таким образом поддерживающая терапия КПВ позволяет оптимизировать режим ХТ препаратами

платины за счет своевременного начала последующего курса лечения. КПВ способствует реабилитации больных в ранний период после ХТ препаратами платины. Так, возрастает показатель КЖ пациентов, особенно по шкале общего физического состояния, что объективно подтверждается обнаруженной тенденцией к повышению уровня лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

## ВЫВОДЫ

1. После ПХТ значительно снижаются показатели КЖ (до  $67,1 \pm 12,1\%$  исходной возрастной нормы) в основном за счет ухудшения общего физического состояния пациентов, клинически обусловленного проявлениями тошноты и рвоты, а также снижением содержания лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови.

2. Применение КПВ в качестве поддерживающей терапии после курса ПХТ создает тенденцию к повышению интегрального показателя КЖ ( $92,5 \pm 11,5\%$ ) в сравнении с больными контрольной группы ( $79,2 \pm 13,2\%$ ,  $p > 0,05$ ).

3. Указанное повышение показателя КЖ происходит в основном за счет как субъективного улучшения физического состояния пациентов, принимавших КПВ, так и за счет улучшения показателей содержания лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови.

4. Отложить срок начала очередного курса ПХТ пришлось у 20% больных контрольной группы и только у 10% пациентов, получавших в процессе реабилитации КПВ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Katajima M.** Grey Turner Memorial Lecture. Progress in Gastrointestinal Cancer Management: Challenges of the Twenty-first Century. WLS 2002; 26: 1189–94.

2. WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment (WHOQOL). Qual Life Res 1993; 2: 153–9.

3. **Переводчикова НИ.** Обеспечение качества жизни больных в процессе противоопухолевой химиотерапии. Тер Архив 1996; 10: 37–41.

4. **Ионова ТИ, Новик АА, Сухонос ЮА.** Понятие качества жизни больных онкологического профиля. Онкология 2000; 2 (1–2): 25–7.

5. **Демин ЕВ, Чулкова ВА, Блинов НН.** Качество жизни онкологических больных: методика изучения физической, социальной и психологической адаптации женщин при раке молочной железы и тела матки. Вопр онкол 1990; 36 (3): 360–4.

6. Рекомендовані стандарти санаторно-курортного лікування. К: Купріянова, 2003. 28 с.

7. **Соляник ГИ, Тодор ИН, Пясковская ОН 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: 39–54.

8. **Cooper CL.** Stress and Breast Cancer: J Wiley & Sons, 1988. 219 p.

## **SUPPORTING TREATMENT WITH GRAPE POLYPHENOLS IN REHABILITATION OF CANCER PATIENTS ON CHEMOTHERAPY**

*V.M. Sorkin, F.V. Kiselev,  
G.N. Telkueva, M.A. Strokovva*

**Summary.** *The changes of the integral indicator of the life quality were studied among the cancer patients, undergoing the course of platinum-containing chemotherapy and taking the supplementary treatments by the medicine, based on polyphenols of grape (PG). The following criteria were used to compare. The quality of life, and leucocits, trombocits, haemoglobin levels in the peripheral blood was estimated in cancer patients using PG (28 patients), and from control group (24 patients). These indicators were monitored before the chemothera-*

*py course, after the I course and in 3 weeks. After the course of polichemotherapy the quality of patients' life gets adversely affected, particularly due to worsened general health, caused by dwindling contents of leucocits and trombocits in the peripheral blood. Supplementary treatment by PG leads to the improvement of the integral indicator of life quality, which is reflected in the subjective accounts of the improved physical condition due to the increase in the trombocits and leucocits content in the peripferal blood. The beginning of the new chemotherapy course was delayed due to side-effects among 20% of patients from the control group and 2 times less often among the 10% patients prescribed PG.*

---

**Key Words:** chemotherapy, supportive care, antioxidants, rehabilitation.