

О. Я. Главацький<sup>1</sup>, С. В. Данчук<sup>1</sup>, Ахмад Хассан<sup>1</sup>,  
О. М. Корніліна<sup>2</sup>, О. М. Ніколаєнко<sup>2</sup>

## **ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм при лікуванні хворих із продовженим ростом гліальних пухлин мозку**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова АМН України»,  
<sup>2</sup>Науково-Виробничий Центр «ЕРБІС», м. Київ

*Ключові слова: імуномодулятор ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм, гліальні пухлини мозку, комплексне лікування*

Первинні злоякісні пухлини головного мозку складають 3–6 % від загальної кількості пухлин різних органів та систем. Гліальні пухлини відносяться до тих, що найбільш часто зустрічаються серед усіх новоутворень мозку (понад 60 % всіх первинних пухлин головного мозку). Пухлини головного мозку зустрічаються практично в будь-якому віці, проте на найбільш працездатний вік від 26 до 45 років припадає більш 50 % спостережень. Як свідчать результати епідеміологічних досліджень, в економічно розвинених країнах спостерігається зростання захворюваності на пухлини мозку [10]. Так, наприклад, у США в 1995 році захворюваність на первинні пухлини головного мозку на 100 тис. населення складала 10,9, в 2003 році – 14,0. Останніми роками в Україні, як і в інших країнах світу, простежується тенденція до збільшення захворюваності на пухлини центральної нервової системи. Зокрема, загальна нейроонкологічна захворюваність в Україні на теперішній час складає 10,2 на 100 тис. населення серед чоловіків та 7,6 – серед жінок [7].

Лікування злоякісних гліом головного мозку є головною проблемою в нейроонкології. На сучасному етапі найбільш ефективним є комплексний підхід до лікування злоякісних гліом, оскільки жоден окремо застосований метод терапії суттєво не збільшує тривалість життя хворого. Традиційно першою лінією терапії первинних пухлин головного мозку є хірургічне втручання і променева терапія. Проте радикальне хірургічне втручання можливе

далеко не в усіх пацієнтів, оскільки часто розташування пухлини і її розміри не дозволяють провести радикальну операцію, а до хіміо- та променевої терапії гліоми часто виявляються резистентними. Перспективи лікування злоякісних пухлин головного мозку багато в чому пов'язують з розробкою і впровадженням у практику методів імунотерапії [9, 11]. Імунна система має важливе значення в збереженні гомеостазу організму, і до розвитку онкопатології при певних умовах може приводити зниження захисних сил організму людини.

Численні дослідження показали, що для пухлинної хвороби характерна імунна недостатність – відбувається комплексне порушення імунного статусу, а саме спостерігається функціональний розлад Т-клітинної ланки імунітету, дисімуноглобулінемія, пригнічення фагоцитозу, дисбаланс цитокінів, порушення функціональних і структурних показників червоної крові [5]. Часто неповноцінність імунної відповіді організму ускладнює перебіг злоякісного процесу. Свій внесок у поглиблення змін імунологічної реактивності таких хворих роблять хіміо- та променева терапія. Отже, така множинність механізмів реалізації патологічних реакцій зумовлює неможливість досягнення клінічного ефекту тільки традиційними методами лікування.

В останні роки для успішного лікування онкологічних хворих на тлі комплексного лікування використовують терапію супроводу препаратами, які здатні в терапевтичних дозах впливати на імунну систему і відновлювати її функції (стимулювати, пригнічувати або нормалізувати захисні реакції організму) [6, 8]. При лікуванні онкологіч-

них хворих важливим є застосування таких імуномодуляторів, які не тільки виправляють порушені ланки імунного захисту, а й можуть впливати на зменшення ризику розвитку післяопераційних ускладнень, забезпечувати зменшення негативного впливу хіміо- та променевої терапії на гемопоєз, імунну та неспецифічну резистентність, а також сприяти підвищенню якості життя хворих.

У зв'язку із цим представляє інтерес використання вітчизняного препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм як імуномодуючого засобу при лікуванні хворих на злоякісні гліальні пухлини мозку. ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм (НПЦ «Ербіс», Київ, Україна) являє собою низькомолекулярний комплекс природних органічних сполук негормональної природи, виділених із тваринної ембріональної тканини, містить глікопептиди, пептиди, нуклеотиди, амінокислоти. Основний імуномодуючий ефект препарату проявляється за рахунок активації макрофагів, НК-клітин (CD3-/16+56+) і Т-кілерів (CD3+/16+56+), які мають високий потенціал у знищенні аномальних клітин, тим самим забезпечують протипухлинний захист організму. Разом із тим застосування препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм у хворих з імунодепресією Т-клітинного імунітету, який часто спостерігається в онкохворих, сприяє нормалізації кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+), зменшує кількість і активацію В-лімфоцитів [1]. Препарат відновлює баланс Th1- і Th2-цитокінів: сприяє посиленню продукції інтерлейкіну (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-12, фактора некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$ , інтерферонів ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$ ), які в цілому активують клітинний імунітет; при цьому ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм пригнічує продукцію ІЛ-4 та ІЛ-10 [4]. Слід зазначити, що призначення даного імуномодулятора при лікуванні онкологічних хворих призводить до зменшення патологічно високих рівнів ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  до нормальних величин.

За попередніми дослідженнями показано, що ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм є метаболічним антимутагеном, якому

притаманна здатність попереджати виникнення змін у геномі людини і забезпечувати його стабільність [2]. Застосування препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм сприяло зниженню кількості аберантних, мультиаберантних та анеуплоїдних клітин, що свідчить про зменшення мутагенної дії на генетичний апарат лімфоцитів периферичної крові та підвищення репаративних систем клітин [3].

Крім того, імуномодулятор ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм у певній мірі активує процеси регенерації печінки, що сприяє заміщенню загиблих гепатоцитів здоровими, і послаблює тяжкість захворювання.

*Мета дослідження* – вивчення ефективності застосування імуномодулятора ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм при лікуванні хворих із продовженим ростом злоякісних гліальних пухлин мозку.

**Матеріали та методи.** У даній роботі представлено аналіз результатів лікування 21 пацієнта – 7 жінок та 14 чоловіків у віці від 26 до 67 років. Основним критерієм включення була наявність злоякісної внутрішньомозкової пухлини, яка була верифікована гістологічно, або шляхом стереотаксичної біопсії, або шляхом хірургічного видалення пухлини. Гістологічний діагноз: у 13 пацієнтів – гліобластома (гліома ІV ступеня неоплазії), у 5 пацієнтів – анапластична астроцитома (гліома ІІІ ступеня неоплазії), з них в 3 випадках діагностовано анапластичну олігодендроастроцитому, у 3 пацієнтів – астроцитома ІІ ступеня неоплазії, у одного з яких був відмічений мультифокальний ріст пухлини. У 18 хворих із високозлоякісними пухлинами мав місце продовжений ріст пухлини, в 3 інших випадках при наявності неоперованих у силу різних причин відносно доброякісних гліом відмічена пухлинна прогресія.

Застосування препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм у лікуванні хворих із продовженим ростом гліальних пухлин проводилося за наступною схемою: 8 підкурсів по 5 днів із дводенним інтервалом. Впродовж 5 днів ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм вводили по 4,0 мл внутрішньом'язово 2 рази на добу

(вранці та ввечері). До початку першого підкурсу (3 дні) та в кінці 8 підкурсів (3 дні), а також між підкурсами (2 дні) бажано призначати препарат Ербісол® як гепатопротектор та репарант. Повторний курс лікування був проведений у 7 пацієнтів з тижневою перервою між курсами.

Трьом пацієнтам була проведена хімотерапія темозоломідом (6 курсів по 200 мг/м<sup>2</sup> впродовж 5 днів) на тлі 5-денних підкурсів препаратом ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм. Трьом пацієнтам була проведена хімотерапія ломустин-вінкристином-прокарбазином (на курс – ломустин 5 капсул по 40 мг, вінкристин 4 мг на NaCl 0,9 % внутрішньовенно, прокарбазин 1400 мг) на тлі повного курсу імунотерапії препаратом ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм.

Ефективність лікування оцінювалася за бальною системою (шкала Карновського) і у більшості хворих – на основі методів нейровізуалізації (КТ, МРТ).

**Результати та їх обговорення.** Схема застосування препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм у лікуванні хворих із продовженим ростом гліальних пухлин була відпрацьована в ході проведення попередніх досліджень. Найкращий варіант схеми визначався ефективністю лікування онкохворих згідно з покращанням динаміки клінічних показників (зменшення головного болю, втомлюваності, запаморочення, порушення координації руху, частоти епілептичних нападів тощо, а також поліпшення свідомості, мовного спілкування, загального стану).

Початок досліджень базувався на застосуванні препаратів по схемі: перші 3 дні по 1 ампулі на день внутрішньом'язово (в/м) препарату Ербісол® (ввечері), потім 20 днів призначали препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм по 1 ампулі в/м 2 рази на день (вранці і ввечері), далі 5 днів по 1 ампулі на день в/м препарату Ербісол® (ввечері), а потім знову 20 днів препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм по 1 ампулі в/м 2 рази на день (вранці і ввечері) і завершували 2 дні по 1 ампулі на день в/м препарату Ербісол® (ввечері). Усього за 50 днів призначали 80 ампул по 2 мл препарату

ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм та 10 ампул по 2 мл препарату Ербісол®.

За цією схемою було проліковано 5 пацієнтів із гліобластомою (гліома IV ступеня неоплазії). Ця схема покращувала стан хворих, але недостатньо (на 5–8 балів за шкалою Карновського). Більш позитивні зміни клінічного стану спостерігалися при щоденному 2-разовому застосуванні по 2 ампули (4 мл) препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм. Однак при цьому після першого тижня застосування пацієнтам необхідно було проводити дезінтоксикаційну терапію, тому більш оптимальним рішенням стало застосування 5-денних підкурсів препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм при щоденному дворазовому внутрішньом'язовому введенні по 4 мл (8 мл/добу), що сприяло зменшенню проявів інтоксикації.

Застосування посиленої дози препарату пояснюється необхідністю довгострокової періодичної активації лімфоцитів для підтримки ефективної імунної системи, оскільки для ефективної протипухлинної імунної відповіді часто недостатньо кількості цитотоксичних лімфоцитів, що направлені проти пухлини (в стані спокою більшість лімфоцитів знаходяться в центральних лімфоїдних органах – лімфовузлах, селезінка та інш.), і необхідно, щоб вони мігрували у вогнище пухлини. Відомо, що тільки активовані лімфоцити можуть ефективно мігрувати в тканини, де й можлива очікувана зустріч із антигеном. Але при закінченні дії активації відповідних лімфоцитів, носії клітинного імунітету йдуть із периферії (зокрема, з мозку) до центральних імунних органів.

Наші клінічні дослідження тривають 9 місяців. Протягом цього часу в терміни від 5 до 7 місяців померли 3 пацієнти з дуже тяжким початковим клінічним станом (менше 40 балів за шкалою Карновського). Один із них припинив лікування, а в одного причиною смерті стала опортуністична вірусна інфекція, що приєдналася на фоні хімотерапії.

У хворих із відносно доброякісними гліомами (II стадія неоплазії) основним клінічним проявом захворюван-

ня був епісиндром. На фоні лікування ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфармом у 2 хворих частота епілептичних нападів суттєво знизилася, а в 1 пацієнта відмічено повний регрес судомного синдрому. Всі ці хворі мали відносно задовільний стан, у них були відсутні інтелектуально-мнестичні розлади та неврологічний дефіцит. Одного хворого до лікування турбували також епізодичний головний біль, втомлюваність, погіршення пам'яті. Через місяць після лікування ці клінічні прояви захворювань зникли.

У 15 хворих із високозлоякісними гліомами була відмічена позитивна динаміка лікування: протягом терміну спостереження стан цих хворих значно стабілізувався. Якщо до початку лікування у хворих на гліобластоми якість життя дорівнювала менше 60 балів за шкалою Карновського, у 5 із них – менше 50 балів, то після лікування якість життя зросла на 10–15 балів. У 3 хворих з епісиндромом відмічено зменшення частоти судомних нападів, а в 1 пацієнта – повний його регрес (таблиця).

У всіх пацієнтів поліпшився загальний стан, підвищилася фізична активність, у ряді випадків (61,5 %) відмічений регрес неврологічної симптоматики у вигляді зменшення рухових та афатичних порушень, покращилися когнітивні функції.

Відзначено зменшення проявів супутніх соматичних захворювань, особливо з боку бронхо-легеневої та гепатобіліарної зон, які поглиблювали тяжкість стану переважної більшості хворих, що увійшли в дослідження. У хворих, що знаходилися в стадії захворювання, близькій до термінальної, препарат, безперечно, сприяв подовженню тривалості життя,

що складало в середньому 3–5 місяців. Проте необхідно ще раз підкреслити, що більш вагомим було явне покращання якості життя цієї тяжкої категорії хворих.

Заслугує також на увагу відзначене нами підвищення ефективності антибластичної хіміотерапії при її поєднанні з ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфармом у міжкурсів інтервали. Цей факт підтверджувався даними нейровізуалізації.

Всі пацієнти добре переносили лікування препаратом ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм. Побічних реакцій та будь-яких ускладнень не було виявлено. Не було зафіксовано жодного випадку алергічної реакції.

Сучасний підхід до лікування злоякісних гліальних пухлин головного мозку полягає у дотриманні комплексної лікувальної тактики, яка передбачає комбінацію хірургічних методів з антибластичною терапією. На тлі променевої терапії та цитостатичної хіміотерапії різноманітні ад'ювантні методи набувають все більшого значення. Серед них імунотерапевтичні засоби лікування займають особливе місце, і потребують всебічного вивчення [12]. Це особливо актуально, оскільки перебіг захворювання на злоякісну гліому завжди ускладнюється властивим цим пухлинам продовженим ростом, який у разі неможливості проведення реоперації потребує симптоматичної терапії, направленої на підтримку якості життя хворого, що за умови продовженого росту пухлини різко погіршується. Як правило, такі пацієнти знаходяться в важкому стані з низькою якістю життя (< 60 балів за шкалою Карновського), не здатні себе обслуговувати. У таких випадках виникає питання, яке лікування слід застосувати, щоб зменшити ступінь вираженості інвалідизації хворого.

Таблиця

*Порівняльна оцінка якості життя хворих у динаміці лікування препаратом ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм*

Індекс шкали Карновського, бали	Кількість хворих			
	До лікування		Після лікування	
	Абс.	%	Абс.	%
60 і менше	17	81	3	14
60 і більше	4	19	18	86

Результати даного дослідження показують, що у хворих, що отримували ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм, тривалість і якість життя збільшилися. Ми не зустріли яких-небудь серйозних ускладнень у хворих, що отримували даний препарат. Застосування ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм разом із хіміотерапією призводить до зменшення токсичних явищ і поліпшення загального стану хворих. Крім того, препарат ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм поряд із функцією імуномодулятора в підвищених дозах більш ефективно гальмує ріст гліальних пухлин, що вказує на дію ад'ювантної терапії. Тобто, як показують попередні результати нашого дослідження, терапія препаратом ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм як додатковий метод лікування може суттєво впливати на злоякісні гліоми, у багатьох випадках забезпечуючи підвищення якості життя пацієнтів на тлі цього лікування.

## Висновки

1. Застосування препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм при лікуванні хворих із продовженим ростом гліальних пухлин показало суттєве поліпшення показників клінічної симптоматики та якості життя пацієнтів (за шкалою Карновського), зменшення проявів супутніх соматичних захворювань, регрес неврологічної симптоматики, зниження наслідків хіміотерапії, що проводилась в окремих хворих.
2. Відмічено підвищення ефективності лікування при поєднанні антибластичної хіміотерапії з ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфармом.
3. Імунотерапія з використанням препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм у хворих, що знаходилися на стадії захворювання, близькій до термінальної, сприяла подовженню тривалості життя, яке складало в середньому 3–5 місяців.

1. Базыка Д. Особенности влияния препаратов класса Эрбисол на экспрессию поверхностных маркеров клеток крови здоровых доноров и больных с иммунодепрессией клеточного иммунитета *in vitro* и в динамике лечения / Д. Базыка, А. Гладкий, Е. Корнилина, А. Николаенко // Вісник фармакології та фармації.– 2009.– № 1.– С. 39–47.
2. Болтіна І. В. Вивчення активності препарату ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм в тесті на індукцію аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* з метаболічною активацією та без неї / І. В. Болтіна // Ліки.– 2004.– № 5–6.– С. 11–118.
3. Болтіна І. В. Новый препарат в лечении хронического гепатита С (часть 2) / І. В. Болтіна, А. Д. Вовк, І. В. Соляник, А. Н. Николаенко // Вісник фармакології та фармації.– 2005.– № 6.– С. 17–21.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г. Н. Дранник.– Киев: ООО «Полиграф плюс», 2006.– 482 с.
5. Дранник Г. Изучение влияния препаратов класса Эрбисол на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных / Г. Дранник, А. Курченко, В. Фесенкова [и др.] // Вісник фармакології та фармації.– 2006.– № 7.– С. 29–32.
6. Олюшин В. Е. Комплексная терапия больных с глиомами полушарий большого мозга: итоги последнего десятилетия и перспективы / В. Е. Олюшин, М. В. Филатов, О. В. Острийко // Материалы Российской конф. «Комбинированное лечение опухолей головного мозга».– Екатеринбург, 2004.– С. 72–74.
7. Трапезников Н. Н. Статистика злокачественных новообразований и состояние онкологической помощи в государствах СНГ / Трапезников Н. Н., Аксель Е. М., Абдрахманов Ж. Н. // II съезда онкологов стран СНГ, май 2000.– Украина, Киев.– С. 10.
8. Хаитов Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология.– 2000.– № 5.– С. 4–7.
9. Черных Е. Р. Влияние перфузата селезенки свиньи на активацию естественных киллерных клеток / Е. Р. Черных, Н. А. Хонина, Е. Я. Шевела и др. // Эксп. онкол.– 1994.– Т. 16, № 4–6.– С. 387–391.
10. Ярцев В. В. Некоторые аспекты эпидемиологии и классификации опухолей нервной системы / Ярцев В. В., Коршунов А. Г., Непомнящий В. П. // Вопр. нейрохир.– 1997.– № 3.– С. 9–13.
11. Rosenberg S. A. Immunotherapy of cancer using interleukin-2: current status and future prospects // Immunol. Today.– 1988.– V. 9.– P. 58–62.
12. Varady P. Neurosurgery using the Gammaknife / P. Varady, P. Dheerendra, I. Nyary // Orv. Het. J.– 1999.– V. 140.– P. 331–345.

---

**А. Я. Главацкий, С. В. Данчук, Ахмад Хассан,  
Е. М. Корнилина, А. Н. Николаенко**

**ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм при лечении больных с продленным ростом  
глиальных опухолей мозга**

В статье представлены результаты лечения 21 пациента с продленным ростом глиальных опухолей мозга с включением препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм. Предлагаемая схема лечения показала существенное улучшение показателей клинической симптоматики больных, качества их жизни, уменьшение проявлений сопутствующих соматических заболеваний, регресс неврологической симптоматики, снижение негативных последствий проводимой химиотерапии. Отмечено повышение эффективности лечения при комбинации антибластической химиотерапии с ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфармом.

*Ключевые слова: иммуномодулятор ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм, глиальные опухоли мозга, комплексное лечение*

**A. Glavatskiy, S. Danchuk, A. Hassan, E. Kornilina, A. Nikolayenko**  
**ERBISOL® ULTRApHarm in treatment of patients with prolonged growth of glial  
tumours of brain**

In the article are represented results of treatment of 21 patients with the prolonged growth of glial tumours of brain with application of preparation ERBISOL® ULTRApHarm. The proposed scheme of treatment showed the substantial improvement of clinical indexes and life quality in patients, reduction of displays of concomitant somatopathies, regress of neurological symptoms, decrease of negative consequences by conducted chemotherapy. The increase of treatment effectiveness was marked at combination of antiplastic chemotherapy with ERBISOL® ULTRApHarm.

*Key words: immunomodulators ERBISOL® ULTRApHarm, glial tumours of brain, complex treatment*

*Надійшла: 12.04.2010 р.*

---

**Контактна особа:** Николаенко Олександр Миколайович, тел.: (50) 310-22-59.