

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЕРБИСОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

С.А. Шалимов, А.В.Гладкий, А.А.Литвиненко, А.Н.Николаенко, Л.Ю.Гладкая,
Д.А.Базыка, Л.Д.Яценко, А.Б.Винницкая

Институт онкологии АМН Украины, Киев. Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика. Научно-производственный центр "Эрбис", Киев. Институт клинической радиологии научного центра радиационной медицины АМН Украины, Киев.

Вступление. Возникновение и развитие злокачественных новообразований сопровождается развитием повторных иммунодефицитных состояний, которые характеризуются нарушением содержания основных субпопуляций лимфоцитов, с превалированием гумморального иммунитета над клеточным, дисиммуноглобулинемией, повышением концентрации иммунных комплексов и пр. Эти нарушения усиливаются по мере распространения опухолевого процесса, а также под влиянием химиолучевой терапии, которая является сильным иммунодепрессивным фактором.

Поиск и применения в медицинской практике новых лекарственных препаратов, которые имеют иммуномодулирующее действие, является важной задачей на современном этапе усовершенствования основных видов лечения новообразований. В схемах региональной и системной химиотерапии, а также радиолучевой терапии злокачественных опухолей, вот уже на протяжении шести лет в нашей клинике используется препарат "Эрбисол" (Регистрационное свидетельство № 94.136.1 министерства здравоохранения Украины), внесенный Фармкомитетом к перечню препаратов разрешенных к применению в онкологии.

Эрбисол представляет собой комплекс природных небелковых низкомолекулярных органических соединений негормонального происхождения, полученного с животной эмбриональной ткани, содержит гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты. Препарат имеет иммуномодулирующее, гепатопротекторное и репаративное действие.

Фармакологическая активность препарата определяется содержащими в нем низкомолекулярными биологически активными пептидами, которые активизируют природные, эволюционно сформированные контролирующие системы организма, отвечающими за поиск и устранение патологических изменений. Одной из таких систем является иммунная система, которую Эрбисол активизирует на ускорение восстановления поврежденных и уничтожение аномальных клеток и тканей. Основной иммуномодулирующий эффект препарата проявляется, прежде всего, через действие на макрофагальное звено, ответственное за репарацию поврежденных клеток и восстановления функциональной активности органов и тканей, а также через N- и T-киллеры, которые ответственны за уничтожение поврежденных клеток, не способных к регенерации, или аномальных клеток (мутантных, злокачественных, клеток-вирусоносителей, и тому подобных) и тканей.

В тот же время Эрбисол имеет иммунокорректирующее действие и, при нарушениях иммунологического состояния, оказывает содействие его нормализации, активизируя T-лимфоциты, причем не только T-хелперы и T-киллеры, а в случае необходимости, и T-супрессоры, которые ингибируют активность B-лимфоцитов, что важно для восстановления баланса между клеточным и гуморальным иммунитетом при онкологических заболеваниях и для прекращения аутоиммунных процессов. В зависимости от иммунного статуса организма, препарат корректирует активность и некоторых иных факторов гуморального и клеточного иммунитета, индуцирует синтез интерферона и фактор

некроза опухолей. Эрбисол потенцирует действие антибиотиков и, вместе с тем, уменьшает их токсическое побочное действие.

Цель исследования - определение эффективности иммунопротекторного и иммунокорректорного действия препарата Эрбисол для нормализации иммунного состояния при лечении онкологических больных.

Материал и методы. Проведено лечение 187 пациентов: рак молочной железы - у 28, рак легких - у 27, рак желудка - у 21, рак поджелудочной железы - у 7, рак прямой и ободочной кишок - 9, рак печени - у 21, рак тела матки и опухоли придатков - у 7, метастатическое поражение - у 67 больного. Все диагнозы гистологически верифицированы во время хирургического вмешательства или при прицельной пункционной биопсии. Стадия заболевания - III - IV.

Эрбисол, как препарат сопровождения и реабилитации при комплексном лечении назначали таким образом. При радиолучевой терапии ежедневно вечером после 21 часа по 2 мл внутримышечно (ВМ) на протяжении всего курса и по 2 мл за 30 минут до облучения. При химиотерапии (ХТ) Эрбисол назначали ежедневно вечером после 21 часа по 2 мл ВМ, начиная за 2-3 дня до начала ХТ и заканчивая на 3-5 день после курса, а также утром в 6-9 часов по 2 мл ВМ, начиная за 1-2 дни до ХТ и заканчивая на 2-3 день после курса.

В дни приема химиопрепаратов (ХП), вместо утренней инъекции, в зависимости от схемы и степени дозирования ХП, целесообразно вводить Эрбисол непосредственно перед введением ХП и таким же путем 4-14 мл Эрбисола, то есть внутривенно (ВВ) или внутриаартериально (ВА) или внутриопухолево (ВО) или внутрибрюшинно (ВБ), а около 17 часов дополнительно 2 мл ВМ. Например, при внутривенной капельной инфузии ХП на первых порах ВВ вводят Эрбисол по 2 мл перед инфузией каждые 200 мл раствора ХП. При региональной ХТ вводят 4 мл Эрбисола ВА или ВО перед введением таким же образом раствора ХП. Дополнительное ВМ введение около 17 часов 2 мл назначают 2-3 дня после введения агрессивных (значительных) доз ХП, для сопровождения которых понадобится 8-14 мл Эрбисола.

Расчет количества Эрбисола, необходимого для сопровождения ХП, с целью предотвращения их побочного действия на здоровые ткани больных, проводили в зависимости от степени токсичности ХП. Так 2 мл Эрбисола вводили перед каждыми 25-30 мг препаратов типа доксорубина или 20-25 мг препаратов платины или 0,5-0,7 г циклофосфана или 1,0 г 5-фторурицила или другими ХП с эквивалентным токсичным действием.

Если больному перед химио- или лучевой терапией было проведено хирургическое вмешательство, то, начиная с 1-3 дня после операции, Эрбисол назначали по 2 мл вечером на протяжении 5-7 дней до начала терапии. Такую схему применяли также у больных с сопутствующими заболеваниями печени.

Через 3-5 недель после проведения ХТ или облучения, при определенных показаниях для улучшения состояния больных проводили Эрбисолом курс иммунотерапии. Первые 5 дней 2 мл препарата ВМ 1 раз в сутки после 21 часа, а следующих 5 дней дважды: утром и вечером по 2 мл, потом на протяжении 5 дней только вечером по 2 мл.

Такие схемы применения Эрбисола положены в основу инструкции по применению препарата, утвержденной 26.10.99. министерством здравоохранения Украины. Однако количество Эрбисола необходимо корректировать в каждом частном случае индивидуально.

За последние года у больных с удовлетворительными показателями клинико-лабораторного обследования и отсутствием показателей прогрессирования местного процесса по данным ультразвукового исследования и доплеровского сканирования сосудов новообразования, вместо очередного курса ХТ проводили терапию Эрбисолом общей дозой 80-100 мл ВМ на протяжении 10-12 дней по индивидуальной схеме.

Клинико-иммунологический и инструментальный контроль проводили перед началом лечения, через 2-3 дня после прекращения введения ХП или облучения и через 2-3 дня после последнего введения Эрбисола. Региональную ВО ХТ или ВА ХТ проводили по предварительно описанным схемам (КМАПО).

В зависимости от метода лечения больные распределялись на группы.

Первую группу составили 38 больных, которым проведено комбинированное лечение: частичная резекция печени при первичном - 9 наблюдений, и метастатическом поражении (13) органа и/или криодеструкции отдельных узлов и ложа опухоли, криогенной деструкции опухоли поджелудочной железы (3), ампутации матки с придатками по поводу рака тела матки (3) и рака яичников (1) с дальнейшей региональной химиотерапией и/или лучевой терапией.

Вторую группу составили 66 больных с первичным - 12 наблюдений, и метастатическим поражением печени (54), которым провели региональную ХТ с использованием ВО чрезкожного тонкоигольного введения ХП под контролем ультразвука и/или чрезкатетерного ВА введение. Объем поражения печени составлял: до 10% - у 12 больных, 10-30% - у 27, 31- 50% - у 23, более 51% - у 4 пациентов.

18 пациентам проведено обследование методом УЗ дуплексного сканирования на аппарате фирмы ATL - 1500 секторальным зондом 3,5 Мг. Из них первичные опухоли печени (гепатоцеллюлярная карцинома - ГЦК) были у 5 пациентов, метастатическое поражение у 13 пациентов. У 3 больных с ГЦК размером 4-6 см при цветном доплеровском картировании (ЦДК) выявлено патологически деформированную сосудистую сеть в объемном образовании с артерио-венозными шунтами. У 2 пациентов наблюдались некротические изменения в образовании, при ЦДК - кровоток в центральном участке не наблюдался, а визуализировалась васкуляризация по периферии. У 5 пациентов из 13 с метастатическим поражением печени размером до 1 см васкуляризация не наблюдалась в связи с низким скоростным кровотоком новообразования, а также из-за глубокого расположения узлов - у 2 пациентов. У 4 пациентов с метастатическими узлами размерами до 3 см наблюдалась васкуляризация средней степени. У 3 больной с метастазами больше 3 см наблюдалась гиперваскуляризация образования. У пациентов с ГЦК и с метастатическими узлами больше 3 см наблюдался хорошо выраженный коллатеральный кровоток.

Третью группу составили 52 больных, которым проводили системную внутривенную ХТ, из них 11 пациентов получили также внутрибрюшное введение ХП, при: рак молочной железы - в 15 наблюдениях, рак легкого - у 16, рак желудка - у 14, поджелудочной железы - у 4, рак тела матки - у 3 больных. 35 пациентов получили повторные курсы ХТ: 2 курса - 8 больных, 3-4 курса - 18 пациентов, 5 курсов и более - 9 пациентов.

Четвертую группу составили 31 больных, которым проводили радио-лучевую терапию: рак молочной железы - у 11 пациентов, рак легкого - у 20 больных. 27 больных получили 2 и больше курсов.

Пятую группу составили 30 больных с канцероматозом брюшной полости с наличием асцита, как следствие продолжения болезни. Установлено внутрибрюшной катетер в 19 случаях, остальным - 11, проводили внутрибрюшную ХТ после частичного удаления жидкости через иглу диаметром 16g в четыре этапа через 5-6 дней.

Шестую группу составили 48 больных, которым проводили повторные курсы региональной ХТ: 2-5 курса (на протяжении года) - 24 больных, 6-8 курсов - 13 пациентам, 9 курсов и более - 11 пациентов. 10 больным очередные курсы региональной ХТ были заменены на иммунотерапию Эрбисолом, 3-м из них - несколько раз.

Согласно архивным данным клиники проведен анализ соответствующих клинических и иммунологических показателей 65 больных для формирования контрольных групп для каждой из шести групп пациентов, которым использовался Эрбисол во время лечения.

Анализ состояния иммунной системы обследованных онкобольных проводили методом определения экспрессии специфических антигенов лейкоцитов крови человека с помощью меченых моноклональных антител на проточном цитофлуориметре. Содержание иммуноглобулинов определяли методом радиальной диффузии в агаре по Манчини. Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось методом их преципитации в 3,75% в полиэтиленгликоле (М.м. 6 000) с последующим фотометрическим определением плотности преципитата (Haskova K. et al. 1977). Результаты обработаны статистически с использованием "t" критерия.

После регионарной ХТ на 3-5 день больных направляли на 12 дней на санаторное лечение (14 пациентов). Комплекс санаторно-оздоровительных мероприятий включал: прием минеральной воды "Жемчужина Подолья" (гидрокарбонатно-натриевая, слабой минерализации - 1,0-1,1 г/л с повышенным содержанием органических соединений - 6,6-13,2 мг/л); диета - ограничение мясных блюд, повышенное количество соков, овощей и фруктов; общеукрепляющая терапия с назначением лечебных душей; кишечные орошения и микроклизмы, кислородный коктейль с отваром трав. Режим введения Эрбисола длился по назначению курса с дополнительным использованием его в виде кислородных коктейлей и микроклизм по 4-6 мл на прием через день № 5.

Питьевой режим зависел от наличия и степени проявления печеночной и почечной недостаточности. При недостаточности функционирования систем 0-1 степени оптимальная суточная доза минеральной воды составляла 2% от веса больного. Важное значение имеет дробный прием: 6-разовое употребление за час до и через час после еды. Температура воды - комнатная (18-20⁰ С). Прием Эрбисола должен предшествовать за 2 часа до и через 2 часа после употребления минеральной воды. При эрозивных изменениях желудочно-кишечного тракта применяется минеральная вода 38⁰ С (после специальной обработки) через 45 мин. после еды в дозе 1% от веса тела. Суточная доза употребляется в 3 приема. В этом случае целесообразно 2/3 суточной дозы Эрбисола употребить местно в виде физиотерапевтических процедур.

При недостаточности I-II степени употребление минеральной воды назначается из расчета 1% от веса тела больного в сутки. Вода принимается подогретой - 37-40⁰ С. Время употребления и частота зависят от типа секреции желудка. При повышенной кислотности - за 1 час до еды или через 40-60 мин. после еды. При нормальной - за 45 мин.; при пониженной - за 20 мин. до еды. При повышенной кислотности нецелесообразно употреблять коктейли с Эрбисолом до нормализации показателей кислотности (прием Омепразола).

Результаты. За время проведения лечения как в подготовительном, так и в реабилитационном периодах, где Эрбисол во многих случаях назначался самостоятельно, а также в период химиолучевой терапии, где Эрбисол назначался комплексно, у больных не наблюдались аллергические реакции и токсические проявления на Эрбисол.

Более того, выявлена четкая закономерность, согласно которой у больных, которым химиолучевая терапия применялась вместе с Эрбисолом, отмечалось существенное улучшение субъективной переносимости ХТ и отсутствие многих побочных реакций.

Эрбисол, как препарат сопровождения, при химио- и радиолучевой терапии значительно повышает эффективность лечения. Как репарат, гепатопротектор и иммунопротектор, защищает здоровые клетки и ткани от химического и лучевого поражения, восстанавливая поврежденные участки. Это позволяет применять более интенсивные схемы с использованием сильнодействующих химиопрепаратов и доз облучения без риска возникновения в особенно отрицательных последствий для состояния больного, предотвращая выпадение волос, устранение или существенное снижение проявлений вегетативного, диспептического и болевого синдромов.

Так, выпадение волоса после первого курса ХТ в контрольной группе наблюдали у 7,5% больных, а после повторных курсов - у 10,6%. Выпадение волоса в группе больных которым проводили курсы иммунокоррекции Эрбисолом непосредственно по истечении ХТ (обычно после 2-4 курсов ХТ) наблюдали лишь в 3% случаях. Диспептические проявления наблюдали при регионарной ХТ у 18% пациентов, которое было обусловлено недостаточной эмболизацией сосудов опухоли или алкоголизацией узлов, или же преждевременной непредвиденной реканализацией созданного "депо" ХП. Лишь у 4,5% случаев из них требовали употребления противорвотных препаратов. При внутрибрюшном введении ХП наблюдали лишь умеренно выраженные вегетативные расстройства, которые

не требовали медикаментозной коррекции. В общих чертах токсичные проявления ХТ не преувеличивали 0 - I ст.

У больных первой группы отмечали бодрое заживление послеоперационной раны сроком на 3-5 дней меньше чем в контрольной группе и отсутствие любых послеоперационных осложнений, на 4,7 дня раньше возникала возможность начать курс послеоперационной ХТ.

Для больных второй группы было характерно отсутствие мгновенных болевых и диспептических реакций на введение ХП, а возникновение их в незначительной мере в более поздний срок не требовал медикаментозной коррекции. В контрольной группе 83% пациентов требовали употребления противорвотных препаратов перед каждым введением ХП на протяжении курса. После региональной ХТ у пациентов с первичными новообразованиями при ЦДК наблюдались склеротические изменения узлов и снижения периферического сопротивления в артериях. В 4 случаях сосудистая сетка при доплеровском сканировании не визуализировалась. До применения ХТ локальное повышение скорости кровотока в опухолях составляло до 250 см за сек. После региональной ХТ в связи с наличием сосудистой сетки с склеротическими изменениями количественные характеристики кровотока отсутствовали. Выживание при ГЦК составило 14,2 месяца (в контрольной группе 10,1). В больных с метастатическим поражением объемом до 30% выживание составляло 35,4 месяцы (в контрольной группе 8,9), при продолжительности жизни после выявления метастазов в 20% больной до 5 лет. При поражении объемом 31- 50% - 18,3 месяцев (в контрольной группе - 4,8 месяцев). При поражении 51% и больше - 10,8 месяца (в контрольной группе - 1,4 месяца). Причиной ухудшения состояния больных с метастатическим поражением считали прогрессирование процесса по месту основной локализации в 72% наблюдениях, генерализация процесса - в 17%, и лишь в 11% - причиной было поражение печени больше 90%.

У больных третьей группы при индивидуальном планировании внутривенной ХТ и количества необходимого Эрбисола удалось в 2-3 раза сократить срок проведения лечения сравнительно с контрольной группой. А при необходимости (новые интенсивные схемы ХТ в онкологической клинике) провести ХТ в пределах одного дня (Эрбисол использовался в количества 10-16 мл). В контрольной группе эквивалентное введение такого количества ХП требовало 10-12 суток.

У больных четвертой группы более рациональным зафиксировано введения Эрбисола по 2 мл вечером внутримышечно и дополнительно по 2 мл за 30-40 минут перед облучением. В контрольной группе отмечали более значительное снижение показателей лабораторных и иммунологических исследований и необходимость незапланированного перерыва курса в 15% при первом и в 20 -25% - при повторных курсах.

В пятой группе отмечали отсутствие симптомов раздражения после введения ХП в брюшную полость, диспептических и вегетативных симптомов. После 2 - 3-го внутрибрюшного введения ХП с 4 мл Эрбисола количество жидкости стабилизировалось у 80% пациентов и не восстанавливалось на протяжении месяца у 60%. В контрольной группе количество асцитической жидкости начинало увеличиваться на 3-5 сутки и на протяжении недели восстанавливалось до предыдущего количества почти в 90% больных. Использование внутримышечного введения 2 мл Эрбисола вечером после частичной эвакуации асцита с дальнейшей четырех разовым введением ХП удлиняло длительность ремиссии накопления внутрибрюшной жидкости в 1,5 -2 раза. Выживание после выявления асцита составило 4,4 месяца (в контрольной группе 3,5 недели), после первого изъятия жидкости - 2,8 месяца (в контрольной группе - 11,2 дня).

Для больных шестой группы характерно вялое прогрессирование заболевания. При ГЦК в большинстве случаев отсутствовало внутриорганное метастазирование, рост опухоли проявлялся по одному из участков периметра около 50-70 градусов (в контрольной группе по всему окружности), что давало возможность локально провести введения ХП в зону

Таблица 1

Показатели состояния иммунной системы онкологических больных, которым курс химиотерапии назначался комплексно с Эрбисолом.

Поверхностный фенотип иммунных клеток	НОРМА Здоровые доноры %	ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ		$\frac{B}{A} \times 100\%$
		До лечения А, %	после лечения В, %	
CD45+14 Лимфоциты	15 – 35	27,22 ± 1,14	21,96 ± 1,65	80,7
CD3+19 Т-лимфоциты	45 – 75	46,46 ± 2,34	64,82 ± 2,03*	139,5
CD3+DR Т-лимфоцит акт.	5 – 10	4,30 ± 0,35	7,72 ± 0,31*	179,5
CD4+8+ Незрелые Т-лимф.	0 – 1	1,15 ± 0,09	1,16 ± 0,08	100,9
CD4 Т-хелперы	25 – 45	24,08 ± 2,23	37,50 ± 1,92*	155,7
CD8 Т-супрессоры	25 – 35	20,74 ± 1,68	31,12 ± 1,81*	150,0
CD4/CD8 К=хелп./супр.	1,2 - 2,3	1,16 ± 0,01	1,21 ± 0,01	104,3
CD3+16+56 Т-киллеры	3 – 8	1,41 ± 0,36	4,11 ± 0,51*	291,5
CD3-16+56+ N-киллеры	7 – 13	4,27 ± 0,83	10,07 ± 1,36*	235,8
CD19 В-лимфоциты	8 – 15	8,03 ± 0,68	3,90 ± 0,72*	48,6
CD19DR В-лимфоциты акт.	8 – 15	11,34 ± 0,57	8,57 ± 0,43*	75,6
CD14 Моноциты	3 – 8	6,00 ± 0,41	7,34 ± 0,47	122,3
Экспрессия CD14 (ед.) на моноцитах	420 – 560	350,55 ± 64,27	542,84 ± 75,10*	154,9
CD45 Гранулоциты	50 – 65	66,87 ± 1,57	64,43 ± 1,49	96,4
ЦИК	20 – 55 у.е.	142,21 ± 19,13	94,62 ± 12,06	66,5
IgA	1,5 - 3,0 г/л	2,32 ± 0,24 г/л	1,67 ± 0,22 г/л	72,0
IgG	7,0-13,0 г/л	9,01 ± 0,69 г/л	9,98 ± 0,58 г/л	110,8
IgM	0,7 - 1,3 г/л	1,49 ± 0,21 г/л	1,13 ± 0,18 г/л	75,8

Примечание: * - достоверно до и после лечения P<0,05

интереса. При метастатическом поражении наиболее характерно было оживление роста одного из узлов или появление дополнительного узла, размер которого не преувеличивал 1,5 - 2,0 см. В осенне - весенний период возможным было проведение иммунотерапии при соответствующих инструментально - клинко - лабораторных показателях, которые давала возможность удлинить сроки между курсами ХТ без потери достигнутых результатов.

Одним из главных объективных критериев эффективности применения Эрбисолу в нашей клинике являлись результаты анализа состояния иммунной системы больных, которые представлены в Таблице 1.

Как видно, у обследованных больных до лечения отмечалось пониженное содержание общих Т-лимфоцитов, в том числе как Т-хелперов, так и Т-супрессоров и Т-киллеров. Ниже нормы было также количество натуральных киллеров (N-киллеров), активных Т-лимфоцитов и активных моноцитов. В тот же время выше нормы наблюдалось содержание ЦИК и IgM.

После проведения химиотерапии, у больных, которым Эрбисол не назначался, ухудшалось общее состояние, и большая часть показателей иммунной системы значительно падала ниже нормы, кроме как и раньше высокого уровня ЦИК.

Иммунологические исследования онкобольных, которым химиотерапия назначалась комплексно с Эрбисолом, указывали на значительное улучшение иммунного состояния пациентов, которое, по окончании лечения, по большинству параметров приближалось к иммунному состоянию практически здоровых людей. Следует отметить, что в этом случае Эрбисол оказывает содействие нормализации иммунологических показателей независимо от начального состояния больных. У пациентов на ранних стадиях заболевания, иммунологические показатели которых еще не были достаточно разбалансированы, эффект Эрбисола в большей мере проявлялся в иммунопротекторном действии, таким образом предупреждая отрицательное влияние химиотерапии на иммунную систему больных. В тот же время у пациентов, которые поступили на лечение со значительно разбалансированным иммунным состоянием, Эрбисол наряду с гепато-; и иммунопротекторным действием проявлял выраженный иммуномодулирующий эффект. Препарат оказывал содействие увеличению количества Т-лимфоцитов (до 140%) и прежде всего Т-киллеров (290%), а также Т-хелперов (155%) и Т-супрессоров (150%), причем возрастало количество активных Т-лимфоцитов (180%). Увеличилось также содержание натуральных киллеров (N-киллеров - 235%). Однако, нужно особенно отметить, что все эти показатели не выходили за границы нормы и достигали параметров состояния иммунной системы здоровых людей. В этом случае Эрбисол проявляет иммунокорректирующее действие.

Исследование распределения основных популяций клеток по их светооптическими характеристиками не выявил значительных отклонений от нормы размеров клеток, ядерно-цитоплазматического соотношения, а также количественного распределения лейкоцитов периферической крови по указанным параметрам.

При исследовании моноцитов отмечено повышение экспрессии линейных антигенов CD14 (150%), а также возрастание экспрессии антигенов II класса, что опосредствованно указывает на активацию моноцитов при недостоверном увеличении их количества. Отмечена параллельность указанного эффекта с данными, которые получили при доклиническом исследовании *in vitro*, а также с данными исследования активности у здоровых лиц. В тот же время, в отличие от Т-киллеров, уровень содержания В-лимфоцитов снизился, причем как общей (до 50 %), так и активной (75 %) фракции, что может являться следствием повышенной активности Т-супрессоров. Повышенная активность В-лимфоцитов нежелательна при лечении онкозаболеваний, так как продуцируемые ими антитела, обнаруживая специфические антигенные детерминанты злокачественных клеток, не в состоянии уничтожить такие клетки, но экранируют их, мешая выявлению этих антигенов Т-киллерами, специализированными на уничтожении злокачественных клеток. Снижение уровня В-лимфоцитов сопровождалось нормализацией уровня содержания IgA и IgM, а также снижением уровня ЦИК.

Таким образом, назначение Эрбисола приводит к переключению реакций иммунной системы, с активацией макрофагов и специфических цитотоксических Т-киллеров, а также к усилению дифференциации Т-лимфоцитов. Это оказывает содействие восстановлению специфического клеточного иммунитета и прежде всего активизации Т-киллеров, что приводит к ингибированию роста метастазирования злокачественных опухолей, а в комплексе с химио- и радиолучевой терапией – к их эффективному уничтожению. Эрбисол, как препарат сопровождения, при химио- и радиолучевой терапии значительно улучшает эффективность лечения по двум направлениям. Во-первых, как репарат, гепатопротектор и иммунопротектор защищает здоровые клетки и ткани от химио- и лучевого поражения, восстанавливая поврежденные звенья, в чем значительную роль играют макрофаги. Это позволяет применять более жесткие схемы с использованием сильнодействующих ХП и доз облучения, без особых отрицательных последствий на состоянии больных, предотвращая рвоту и выпадение волос. Во-вторых, как иммунокорректор, восстанавливает противоопухолевые функции иммунной системы и, несмотря на разрушительное действие химио- и радиолучевой терапии, оказывает содействие выводу больных после лечения с иммунным статусом практически здоровых людей. Это позволяет, в отличие от стандартной “голой” химио- и радиолучевой терапии, включать защитные противоопухолевые функции организма в междукурсовые периоды, что оказывает влияние в дальнейшем на улучшение уровня качества жизни, делает возможным замещение некоторых курсов химио- и радиолучевой терапии на курсы иммунотерапии.

При контрольном клинико-лабораторно-инструментальном исследовании было отмечено, что меньшее количество больных требовало проведения повторных курсов ХТ в ближайшие сроки, а также, что снизилась частота возникновения новых метастатических узлов в период между плановыми курсами лечения.

Случаев отказа от лечения препаратом Эрбисол или прекращения курса терапии по желанию пациента не было.

Выводы. Таким образом, применение препарата Эрбисол в комплексном и комбинированном лечении больных злокачественными новообразованиями нормализует показатели, характеризующие состояние иммунной системы, позволяет значительно снизить выраженность и количество побочных реакций полихимиотерапии, употребляя различные способы введения препарату (внутримышечно, внутривенно, внутриаартериально, внутриопухолево, внутрибрюшинно).

Препарат оказывает содействие заживлению послеоперационных и послелучевых ран, что дает возможность использовать более жесткие методы лечения в необходимый срок.

Как оказалось в подтверждение доклинических испытаний препарата, Эрбисол при онкозаболеваниях не стимулирует разбалансированную иммунную систему больных, а прежде всего оказывает содействие ее коррекции для нормализации иммунного статуса за счет активизации Т-лимфоцитов, причем как Т-хелперов и Т-киллеров, так и Т-супрессоров, а также преимущественного ингибирования активности В-лимфоцитов, что оказывает содействие восстановлению специфического клеточного иммунитета, прежде всего активации Т-киллеров. Препарат активизирует также моноциты и натуральные киллеры (N-киллеры) неспецифического иммунитета. Это приводит к ингибированию роста и метастазирования злокачественных опухолей, а в комплексе с химио- и радиолучевой терапией – к их эффективному уничтожению. Так в 58,3 % пациентов отмечали значительное улучшение показателей иммунограммы даже после проведенной химиотерапии на фоне применения Эрбисола, а в 87,6 % почти полное восстановление показателей или с отклонением от нормы не больше 5-10%, а также значительное улучшение относительно предыдущего исследования, которое проводили до лечения.

Эрбисол, как препарат сопровождения, при химио- и радиолучевой терапии значительно улучшает эффективность лечения по двум направлениям. Во-первых, как репарат, гепатопротектор и иммунопротектор защищает здоровые клетки и ткани от химио- и лучевого поражения, восстанавливая поврежденные звенья, в чем значительную

роль играют макрофаги. Это позволяет применять более жесткие схемы с использованием сильнодействующих ХП и доз облучения, без особых отрицательных последствий на состоянии больных, предотвращая рвоту и выпадение волос. Во-вторых, как иммунокорректор, восстанавливает противоопухолевые функции иммунной системы и, несмотря на разрушительное действие химио- и радиолучевой терапии, оказывает содействие выходу больных после лечения с иммунным статусом практически здоровых людей. Это позволяет, в отличие от стандартной “голой” химио- и радиолучевой терапии, включать защитные противоопухолевые функции организма в межкурсовые периоды, что оказывает влияние в дальнейшем на улучшение уровня качества жизни, делает возможным замещение некоторых курсов химио- и радиолучевой терапии на курсы иммунотерапии.

Исследование параметров клеточного и гуморального иммунитета не выявило побочных эффектов или осложнений при приеме препарата.

Применение санаторного лечения с использованием минеральной воды позволило обеспечить полную реабилитацию больных после регионарной ХТ у 90% пациентов. Предложенные схемы режимов применения Эрбисола позволяют в значительной мере улучшить качество проведенного лечения, уменьшить отрицательное влияние химиопрепаратов на организм в целом, перевести ряд методик в ранг амбулаторных.

Препарат Эрбисол может быть рекомендован в онкологической практике как сопутствующее лекарственное средство при проведении специальных методов лечения.

Литература

1. Гладкий А.В. Использование митоксантрона в новых схемах внутриартериальной и внутриопухолевой химиотерапии злокачественных новообразований печени// Экспер. онкол. – 1996. - №1. – С.73-76.
2. Гладкий А.В., Николаенко А.Н., Литвиненко А.А. и др. Применение “Эрбисола” в комбинированной и комплексной регионарной химиотерапии злокачественных опухолевых поражений печени//Экпер.онкол. – 1997. - №1. – С.57-58.
3. Гладкий А.В., Николаенко А.Н., Литвиненко А.А. и др. Реабилитация больных опухолевым поражением печени после регионарной химиотерапии. Препараты сопровождения и санаторное лечение//Рак в Україні: епідеміологічні та організаційні аспекти, проблеми. Матеріали наук.-практ.конф. К., 1-3 жовтня 1997 р. – К., 1997. – С.107-110.
4. Гладкий О.В. Сучасні аспекти лікування злоякісних пухлин печінки//Буковинській медичний вісник. – 1998. - №2. – С.94-99.
5. Николаенко А.Н. Патент Украины N 2164 “Биологически активное средство, способ его получения, препарат, содержащий указанное средство и способ использования препарата”. 1992 г.
6. Николаенко А.Н. Патент России N 2041715 “Биологически активное средство, способ его получения, препарат, содержащий указанное средство и способ использования препарата”. 1992 г.
7. Николаенко А.Н. Международная заявка PCT/UA93/00003 “Биологически активное средство, способ его получения, препарат, содержащий указанное средство и способ использования препарата”. 1993 г.
8. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса “Эрбисол”//Фармакологічний вісник. – 1998. - №6. – С.69-74.