

Г.И. Максимяк  
Ю.В. Чишкевич  
Г.Ю. Смирнов  
О.Б. Милашин  
А.Н. Николаенко  
В.Е. Жильчук  
Ю.И. Кудрявец  
Н.А. Безденежных

Ривненский областной  
онкологический диспансер,  
Ривне

Научно-производственный  
центр «ЭРБИС», Киев

Институт экспериментальной  
патологии, онкологии  
и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАНУ, Киев, Украина

**Ключевые слова:** рак прямой  
кишки, рак желудка,  
немелкоклеточный рак легкого,  
рак поджелудочной железы,  
комплексное лечение, препараты  
Эрбисол® и Эрбисол® Ультрафарм.

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ КЛАССА «ЭРБИСОЛ®» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

**Резюме.** Установлено, что препараты класса «ЭРБИСОЛ®» способны влиять на кинетику роста солидных опухолей за счет повышения эффекторного противоопухолевого механизма, опосредованного через презентативную функцию макрофагов, НК-клеток и Т-киллеров. Применение препаратов этого класса в комбинации с эндолимфальной полихимиотерапией у больных раком прямой кишки способствует ускорению репаративных процессов в послеоперационной ране, увеличению частоты клинического противоопухолевого эффекта. В ходе работы установлено также, что применение исследуемых препаратов в комбинации с адъювантной химиотерапией увеличивает общую 3-летнюю выживаемость больных раком желудка; увеличивает медиану выживаемости больных немелкоклеточным раком легкого и длительность стабилизации болезни у больных нерезектабельным и метастатическим раком поджелудочной железы.

Рост заболеваемости солидными новообразованиями наблюдается практически во всех развитых странах мира [1], при этом удельный вес впервые выявленных случаев как в Украине, так и за рубежом составляет 20–60% и не имеет существенной тенденции к снижению [2]. Согласно литературным данным медиана выживаемости (МВ) нелеченных больных диссеминированным колоректальным раком (КРР) составляет 5–6 мес [3], раком желудка (РЖ) — 3–5 мес [4], раком легкого (РЛ) — 3–9 мес [5], раком поджелудочной железы (РПЖ) — 7–10 мес [6]. Основным методом лечения больных распространенными солидными опухолями остается полихимиотерапия (ПХТ). Использование стандартных режимов 1-й линии ПХТ у больных с опухолями вышеупомянутых локализаций позволяет продлить общую выживаемость (ОВ) больных РЖ до 10–12 мес [7], немелкоклеточным РЛ — до 7,2–10,1 мес [8], КРР — до 19–21,5 мес [9], РПЖ — до 12 мес [10]. Дальнейший прогресс достигнут благодаря разработке моноклональных антител (бевацизумаб, цетуксимаб), сочетание которых с ПХТ дополнительно продлевает жизнь пациентов диссеминированными солидными опухолями [11]. То же можно сказать о новых режимах введения цитостатиков (метрономная терапия, dose-dense-терапия), которые повышают показатели ОВ таких пациентов. Несмотря на явные успехи в лечении, показатели 5-летней выживаемости больных с разной локализацией диссеминированных солидных опухолей остаются на уровне от 0 до 20% [12]. Сре-

ди причин низкой эффективности медикаментозного лечения следует отметить: особенности кинетики опухолевого роста; врожденную и приобретенную лекарственную резистентность опухолевых клеток (ОК); свойства микроокружения опухоли; токсический эффект противоопухолевых препаратов в отношении ряда тканей и систем организма и др.

Сегодня в практической онкологии с целью восстановления угнетенного в результате цитостатической терапии гемо- и иммунопоэза иммунитета применяют биологически активные иммуномодулирующие препараты. Их применение началось еще в 70-х годах XX ст.; за последние годы поиск новых субстанций и создание на их основе препаратов, которые направлены на повышение способности организма больного переносить агрессивное противоопухолевое лечение, значительно активизировались. По данным ряда исследователей [13], для иммуномодуляторов не свойственно прямое противоопухолевое и антиметастатическое действие. Однако их применение целесообразно на разных этапах лечения больных солидными опухолями (с целью коррекции нарушенных звеньев иммунной защиты, уменьшения негативного влияния химио- и лучевой терапии (ХТ, ЛТ) на гемопоэз, иммунную и неспецифическую резистентность, для повышения качества жизни больных), а также (принимая во внимание развитие вторичной иммунологической недостаточности), с целью профилактики осложнений в до- и послеоперационном периоде [14].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

В связи со сказанным представляет интерес использование украинских препаратов класса «ЭРБИСОЛ®», разработанных и производимых в научно-производственном центре «ЭРБИС», (Киев, Украина). Препараты класса «ЭРБИСОЛ®» (Эрбисол®; Экстра Эрбисол®; Эрбисол® Ультрафарм) содержат низкомолекулярные «сигнальные» фрагменты мембранных гликопротеинов, выполняющих функцию маркеров физиологического состояния клеток. Такие гликопротеины в нормальных условиях имеют минимальную иммуногенность, но при нарушениях гомеостаза синтезируются на клеточной мембране с измененной структурой и, меняя свою иммуногенность, активизируют контролирующие системы организма, ответственные за поиск и устранение патологических изменений в органах и тканях [15]. В состав препаратов входит низкомолекулярный комплекс природных органических соединений негормонального происхождения (олигопептиды, гликопептиды, нуклеотиды, аминокислоты), полученный из животной эмбриональной ткани.

Одной из контролирующих систем организма является иммунная. Препараты класса «ЭРБИСОЛ®» активируют клетки макрофагального ряда, выполняющие функции «реставратора» организма, и киллерные клетки (NK, Т-киллеры), выполняющие функции «ревизора» и ответственные за уничтожение поврежденных, неспособных к регенерации клеток или аномальных (мутантных, злокачественно трансформированных, инфицированных вирусами) [16]. Эти препараты восстанавливают также баланс активности Th1- и Th2-лимфоцитов, тем самым гармонизируют состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также ингибируют аутоиммунные и аллергические процессы [17].

Первый зарегистрированный препарат Эрбисол® (1994 г.) в равной мере воздействует на клетки как макрофагального, так и киллерного ряда, обладает иммунокорригирующим свойством, что позволяет ему быть эффективным лекарственным средством при широком спектре показаний. В то же время при лечении многих заболеваний требуется преимущественное воздействие лишь на один ряд клеток. Так, при заболеваниях сердечно-сосудистой, нервной систем, при циррозе печени, сахарном диабете в большей степени требуется репаративное воздействие макрофагов. При вирусных инфекциях, онкозаболеваниях более нужны эффективные клетки киллерного ряда.

С целью дифференцированного воздействия на указанные популяции в НПЦ «ЭРБИС» были разработаны препараты, в большей степени активирующие макрофаги (Экстра Эрбисол®) или клетки киллерного ряда (Эрбисол® Ультрафарм).

В онкологии первым зарекомендовал себя Эрбисол® как препарат сопровождения при ХТ и ЛТ (эффективный гепато-, иммунопротектор, репаративное средство для поврежденных нормальных клеток). Эрбисол® обеспечивает антиоксидантный, мембраностабили-

зирующий, радиопротекторный, детоксикационный эффекты, благодаря чему пациенты легче переносят высокодозное лечение, более селективно поражаются ОК и минимизируются последствия побочного воздействия жестких курсов ХТ и ЛТ на здоровые органы и ткани [18].

Препарат Эрбисол® Ультрафарм более агрессивен по отношению к злокачественным клеткам, при этом нормальные клетки не повреждаются. В связи с этим мы использовали при лечении больных солидными опухолями Эрбисол® совместно с препаратом Эрбисол® Ультрафарм. Основной иммуномодулирующий эффект последнего проявляется, прежде всего, благодаря воздействию на NK-клетки (CD3<sup>-</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>), Т-киллеры (CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8<sup>+</sup>), ответственные за уничтожение поврежденных или аномальных клеток [16]. Использование препарата Эрбисол® Ультрафарм при депрессии Т-клеточного иммунитета, которая часто наблюдается у онкобольных, способствует нормализации количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), уменьшает количество и активность В-лимфоцитов. Препарат восстанавливает баланс Th1- и Th2-цитокинов: способствует усилению продукции IL-1, IL-2, IL-12, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, интерферонов (α, γ, β), которые в целом активируют клеточный иммунитет; при этом угнетает продукцию IL-4 и IL-10 [17, 19]. В то же время назначение данного препарата при лечении онкологических больных приводит к снижению патологически высоких уровней IL-1 и ФНО-α до нормальных величин.

Согласно предварительным исследованиям Эрбисол® Ультрафарм является метаболическим антимуtagenом [20]; его использование способствовало снижению количества аберрантных, мультиаберрантных и анеуплоидных клеток, что свидетельствует об уменьшении мутагенного действия на генетический аппарат лимфоцитов периферической крови и повышении активности репаративных систем клеток [21]. Эрбисол® Ультрафарм проявляет также свойства природного цитостатика, который угнетает аномальный рост клеток и тканей. Это позволяет (в отличие от стандартной ХТ и ЛТ) мобилизовать защитные противоопухолевые функции организма как во время лечения, так и в межкурсовые периоды, что способствует увеличению их эффективности и улучшению качества жизни больных. Кроме того, возможно замещение некоторых курсов ХЛТ курсами биотерапии препаратом Эрбисол® Ультрафарм.

Задачей данной работы являлось повышение эффективности лечения больных солидными опухолями.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 160 больных солидными опухолями (65 больных местно-распространенным раком прямой кишки (РПК), 43 — РЖ), 29 немел-

клеточным РЛ (НМРЛ) и 23 больных РПЖ). Все пациенты были распределены на 2 группы: основную — 73 больных, которым в комплексные схемы ПХТ были включены препараты класса «ЭРБИСОЛ®», и контрольную — 87 больных, которым проводили исключительно цитостатическую терапию или симптоматическое лечение.

Больные основной и контрольной групп были рандомизированы по стадии заболевания, возрасту, характеру лечения, гистологическому строению опухоли. Программа исследования одобрена комиссией по биоэтике Ривненского областного онкологического диспансера; все больные были информированы об исследовании и дали согласие на участие в нем.

Больным местно-распространенным РПК (65 больных) лечение начинали с проведения неоадьювантной эндолимфальной ХТ по схеме: метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> эндолимфально в 1-й день (5-часовая инфузия), 5-флуороурицил 600 мг/м<sup>2</sup> эндолимфально (6-часовая инфузия с 1-го по 5-й день), доксолик 30 мг/м<sup>2</sup> в/в 3-й день, дистанционная телегамматерапия (СОД — 55–60 Гр с 1-го по 28-й день). Использовали методику катетеризации эфферентных лимфатических сосудов, разработанную в Донецком противоопухолевом центре. На фоне ХТ 18 больным основной группы вводили препараты класса «ЭРБИСОЛ®» по схеме: Эрбисол® Ультрафарм (по 6 мл (3 ампулы) в/в капельно на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида ежедневно в течение 5 дней) — 6 циклов с интервалами 48 ч, во время которых вводили Эрбисол® (2 мл в/в 1 раз в день вечером). В послеоперационном периоде всем больным проводили адьювантную ПХТ по схеме FOLFOX-4. У больных основной группы адьювантная ПХТ была совмещена с препаратами класса «ЭРБИСОЛ®»; схема их введения была аналогична таковой, использованной в предоперационном периоде.

Больным РЖ было проведено радикальное хирургическое лечение в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии. В послеоперационном периоде всем больным была проведена адьювантная ПХТ по схеме: 5-флуороурицил 425 мг/м<sup>2</sup> на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида, 30-минутная инфузия с 1-го по 5-й день каждую 4-ю неделю; кальций фолинат 20 мг/м<sup>2</sup> на 100 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, 15-минутная инфузия с 1-го по 5-й день каждой 4-й недели. Всего проведено 2–3 цикла лечения. Больным основной группы (24 больных) лечение было дополнено препаратами класса «ЭРБИСОЛ®», вводимыми по той же схеме, что и больным РПК.

Больным НМРЛ III–IV стадии оперативное лечение не проводили. Была применена ПХТ по схеме: гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение 30–60 мин в/в капельно в 1, 8, 15-й день через каждые 28 дней, суммарная доза препарата на цикл 3000 мг/м<sup>2</sup>. В 1-й день гемцитабин вводили во время или после гидратации перед применением цисплатина. Цисплатин вводили в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>, растворив в 100–250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в, 30–120-минутная инфузия на каждый 28-й день. После инфузии цисплати-

на проводили введение 0,9% раствора натрия хлорида 2–4 часа. Общая численность курсов 3–4. У больных основной группы (12 больных) ПХТ была объединена с препаратами класса «ЭРБИСОЛ®», вводимыми по схеме, аналогичной описанной выше (у больных РПК).

Больным с местно-распространенным нерезектабельным или метастатическим РПЖ, который был отягощен механической желтухой, проведено оперативное лечение в объеме наложения паллиативного билиодигестативного анастомоза (холедоходуоденоанастомоз или холецистоэнтероанастомоз). В послеоперационном периоде больным основной группы (14 больных) было проведено лечение препаратами класса «ЭРБИСОЛ®» по той же схеме, что и при РПК, РЖ, РЛ. Достоверность различий показателей в основной и контрольной группах оценивали стандартными статистическими методами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя результаты проведенных исследований, прежде всего следует отметить, что всем больным были проведены курсы ПХТ в полном объеме по упомянутым выше протоколам. Токсичность цитостатиков не выходила за пределы общеизвестных проявлений их побочного действия на другие органы и системы. Что касается биотерапии препаратами класса «ЭРБИСОЛ®», которые применяли в комбинации с ПХТ, то анализ клинического течения заболевания показал, что у больных основной группы в более ранние сроки лечения (в сравнении с контрольной группой) улучшалось общее состояние, повышалась переносимость побочных эффектов ПХТ. В то же время в основной группе отмечали температурную реакцию в первые 5 дней в/в введения препарата Эрбисол® Ультрафарм; однако следующие циклы биотерапии не сопровождалась повышением температуры более чем до 37,4–37,6 °С.

Что же касается эффективности лечения, то, сравнивая частоту проявления клинического эффекта, вследствие проведенной предоперационной системной терапии, обращает на себя внимание статистически достоверная разница в частоте возникновения последнего у больных основной группы.

Анализ послеоперационного периода свидетельствует об улучшении непосредственных результатов лечения в основной группе. Так, частота послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в основной группе составила 11,1%, в контрольной группе — 27,7%. У больных, которым была проведена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (операция Кеню-Майлсу) с тампонадой раны промежности, отмечено ускорение репаративных процессов, сокращение сроков гранулирования ран, которые заживляются вторичным натяжением. Влияние препаратов класса «ЭРБИСОЛ®» в послеоперационный период проявлялось также в уменьшении признаков общей интоксикации организма (вследствие

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

проведенной неоадьювантной ПХТ и хирургической агрессии) и уменьшении болевого синдрома. Вместе с тем, не было отмечено как местных, так и общих побочных реакций, а также аллергических проявлений. При проведении сравнительной оценки побочного действия цитостатиков у больных местно-распространенным РПК следует отметить меньшую частоту проктитов и циститов (соответственно в 3,0 и 2,6 раза) у больных основной группы (табл. 1).

**Таблица 1**  
Побочные эффекты неоадьювантной эндолимфальной ПХТ у больных местно-распространенным РПК

| Побочные эффекты | Частота, n (%)           |                    |                             |                    |
|------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
|                  | Основная группа (n = 18) |                    | Контрольная группа (n = 47) |                    |
|                  | 3 <sup>й</sup> ст.       | 4 <sup>й</sup> ст. | 3 <sup>й</sup> ст.          | 4 <sup>й</sup> ст. |
| Диарея           | 2 (11,1)                 | 0                  | 5 (10,6)                    | 1 (2,1)            |
| Стоматит         | 0                        | 0                  | 2 (4,2)                     | 0                  |
| Рвота            | 1 (5,5)                  | 0                  | 3 (6,4)                     | 1 (2,1)            |
| Миелосупрессия   | 3 (16,7)                 | 0                  | 8 (17)                      | 1 (2,1)            |
| Ректит           | 1 (5,5)                  | 0                  | 6 (12,8)                    | 2 (4,2)            |
| Проктит          |                          |                    |                             |                    |
| Цистит           | 1 (5,5)                  | 0                  | 7 (14,9)                    | 0                  |

<sup>1</sup>В табл. 1 и 4 – степень токсичности ПХТ.

Анализируя эффективность включения препаратов класса «ЭРБИСОЛ®» в комплексное лечение больных РЖ отмечено уменьшение как гематологических, так и гастроинтестинальных побочных эффектов адьювантной ПХТ у больных основной группы (табл. 2). 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость (ОВ, БРВ) была выше в основной группе (проявление ОВ статистически достоверно) (табл. 3).

**Таблица 2**  
Побочные эффекты адьювантной ПХТ у больных РЖ

| Побочные эффекты     | Частота, n (%)           |                             |
|----------------------|--------------------------|-----------------------------|
|                      | Основная группа (n = 24) | Контрольная группа (n = 19) |
| Гематологические     | 6 (25,0)                 | 10 (52,6)                   |
| Гастроинтестинальные | 1 (4,2)                  | 6 (31,6)                    |

**Таблица 3**  
Влияние препаратов класса «ЭРБИСОЛ®» на лечение больных РЖ

| Показатель          | Основная группа (n = 24) | Контрольная группа (n = 19) |
|---------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 3-летняя ОВ, n (%)  | 17 (70,8)*               | 9 (47,4)                    |
| 3-летняя БРВ, n (%) | 12 (50,0)                | 6 (31,6)                    |

\* $p < 0,05$  – в сравнении с соответствующим показателем в контрольной группе.

Больные НМЛР легче переносили побочное действие цитостатиков (табл. 4), а длительность ремиссии и МВ в основной группе были более продолжительными, чем в контрольной (на уровне тенденции) (табл. 5).

**Таблица 4**  
Побочные эффекты ПХТ у больных НМЛР\*

| Побочный эффект        | Основная группа (n = 17) |                    | Контрольная группа (n = 12) |                    |
|------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
|                        | 3 <sup>й</sup> ст.       | 4 <sup>й</sup> ст. | 3 <sup>й</sup> ст.          | 4 <sup>й</sup> ст. |
| Миелосупрессия         | 1 (5,9)                  | 0                  | 3 (25,0)                    | 4 (33,3)           |
| Тромбоцитопения        | 1 (5,0)                  | 0                  | 3 (25,0)                    | 3 (25,0)           |
| Анемия                 | 1 (5,9)                  | 0                  | 3 (25,0)                    | 1 (8,3)            |
| Фебрильная нейтропения | 0                        | 0                  | 1 (8,3)                     | 0                  |
| Тошнота                | 0                        | 0                  | 3 (25,0)                    | 0                  |
| Рвота                  | 0                        | 0                  | 1 (8,3)                     | 0                  |
| Нефротоксичность       | 0                        | 0                  | 1 (8,3)                     | 0                  |
| Нейротоксичность       | 0                        | 0                  | 1 (8,3)                     | 0                  |
| Гепатотоксичность      | 0                        | 0                  | 1 (8,3)                     | 0                  |

\*В контрольной группе наблюдали сочетание нескольких побочных эффектов ПХТ у одного больного.

**Таблица 5**  
Эффективность лечения больных НМРЛ основной и контрольной групп

| Результаты лечения                                | Основная группа (n = 17) | Контрольная группа (n = 12) |
|---|--------------------------|-----------------------------|
| Полная регрессия, n (%)                           | 0                        | 0                           |
| Частичная регрессия, n (%)                        | 11 (64,7)                | 4 (33,3)                    |
| Время до начала прогрессирования заболевания, мес | 9,5                      | 5,2                         |
| МВ, мес   | 16,2                     | 5,2                         |
| 12-месячная ОВ, n (%)                             | 11 (64,7)                | 5 (41,7)                    |

Последний фрагмент данного исследования посвящен анализу эффективности лечения больных местно-распространенным нерезектабельным и метастатическим РПЖ, осложненным механической желтухой. Анализ клинического статуса показал, что в основной группе больных, у которых послеоперационное лечение было дополнено введением препаратов класса «ЭРБИСОЛ®», на 10-й день послеоперационного периода наблюдается более позитивное течение последнего. Благоприятное влияние указанных препаратов проявилось как в более быстрой нормализации общего состояния больных, так и в динамике лабораторных (биохимических) показателей. При использовании препаратов класса «ЭРБИСОЛ®» достоверно быстрее снижался уровень креатинина, мочевины, билирубина, АсАТ, АлАТ и увеличивался уровень белка в сыворотке крови. Полученные данные свидетельствуют о более раннем периоде завершения катаболической фазы послеоперационного периода у больных основной группы: выявлены как противовоспалительный, так и детоксикационный эффекты препаратов класса «ЭРБИСОЛ®». Поскольку время стабилизации заболевания (СЗ) у больных основной группы было статистически достоверно большим в сравнении с больными в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) (табл. 6), можно говорить и о противоопухолевом эффекте этих препаратов.

**Таблица 6**  
Влияние препаратов класса «ЭРБИСОЛ®» на показатели эффективности лечения больных местно-распространенным нерезектабельным и метастатическим РПЖ

| Результаты лечения              | Группы больных    |                     |
|---------------------------------|-------------------|---------------------|
|                                 | основная (n = 14) | контрольная (n = 9) |
| Полная регрессия, n (%)         | 0                 | 0                   |
| Частичная регрессия, n (%)      | 0                 | 0                   |
| Клиническое улучшение, n (%)    | 8 (57,1)          | 0                   |
| Стабилизация заболевания, n (%) | 8 (57,1)          | 4 (44,4)            |
| Продолжительность СЗ, мес       | 8,2               | 3,7*                |
| МВ, мес                         | 10,9              | 4,4                 |
| 12-месячная ОВ, n (%)           | 4 (28,6)          | 1 (11,1)            |
| 24-месячная ОВ, n (%)           | 1 (7,1)           | 0                   |

\* $p < 0,05$  – в сравнении с соответствующим показателем в контрольной группе.

## ВЫВОДЫ

1. Использование препаратов класса «ЭРБИСОЛ®» в комплексном лечении больных солидными опухолями — новое и перспективное направление, позволяющее оптимизировать течение послеоперационного периода, снизить выраженность токсических эффектов различных режимов ПХТ, повысить эффективность лечения.

2. Использование препаратов класса «ЭРБИСОЛ®» в сочетании с неоадьювантной эндолимфальной ПХТ у больных местно-распространенным РПК способствует увеличению частоты объективного ответа и клинического эффекта, ускорению репаративных процессов в послеоперационной ране, уменьшению частоты послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

3. Использование препаратов класса «ЭРБИСОЛ®» в сочетании с адьювантной ПХТ увеличивает общую 3-летнюю выживаемость больных РЖ; увеличивает медиану выживаемости больных НМЛР и длительность периода стабилизации заболевания больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ, осложненным механической желтухой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Напалков НП. Демографический процесс и злокачественные новообразования. В: Мат III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004: 15–24.
2. Шалімов СО, Федоренко ЗП. Стан та перспективи розвитку онкологічної допомоги населенню України. В: Матер XI з'їзду онкологів України, 2006: 3.
3. Вельшер ЛЗ, Маслов ВВ, Решетов ДН и др. Паллиативные операции в лечении больных колоректальным раком IV стадии. Онкохирургия 2010 (прилож 1): 101–2.
4. Думанский ЮВ, Балашова ОИ, Власенко ДЛ и др. Отдаленные результаты комбинированного лечения местнораспространенного рака дистального отдела желудка. Онкохирургия 2010 (прилож 1): 105–6.
5. Давыдов МИ, Полоцкий БЕ, Маренич АФ и др. Гемцитабин в комбинации с цисплатином в неоадьювантной химиотерапии операбельного немелкоклеточного рака легкого. В: Матер XII Рос Онкол Конгресса. Москва, 2008: 88–92.
6. Гарин АМ. Четыре формы рака с наименьшей 5-летней выживаемостью. В: Матер XII Рос Онкол Конгресса. Москва, 2008: 37–9.
7. Тузинов СА, Афанасьев СГ. Комбинированное лечение больных местнораспространенным раком желудка. В: Матер XII Рос Онкол Конгресса. Москва, 2008: 96–8.
8. Горбунова ВА. Выбор схемы первой линии химиотерапии распространенного немелкоклеточного рака легкого. В: Матер XII Рос онкол Конгресса. Москва, 2008: 24–8.
9. Борога АВ, Бондаренко НВ, Кияшко АЮ та ін. Ад'ювантна інтрапортальна хіміотерапія колоректального раку. Новоутворення, 2007; (1): 103–8.
10. Думанський ЮВ, Халецький ІВ. Результати хірургічного лікування хворих на нерезектабельний рак підшлункової залози. Новоутворення 2007; (2): 86–95.
11. Алексеев БЯ. Таргетная терапия рака почки и предстательной железы. В: Матер XI Рос Онкол Конгресса. Москва, 2007: 82–8.
12. Чубенко ВА. Пути повышения эффективности цитостатиков у больных диссеминированными солидными новообразованиями. [Автореф дис... канд мед наук]. Санк-Петербург, 2009. 20 с.
13. Гришина ТИ. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах. Андролог гениталь хирургия 2000; (2): 35–8.
14. Галактионов ВГ. Иммунитет к опухолям. В: Иммунология. Москва: Изд-во Моск Гос у-та, 1998: 348–401.
15. Николаенко АН. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «ЭРБИСОЛ®». Фармаколо вісн 1998; (6): 69–74.
16. Базыка Д, Гладкий А, Корнилина Е и др. Особенности влияния препаратов класса ЭРБИСОЛ® на экспрессию поверх-

ностных маркеров клеток крови здоровых доноров и больных с иммунодепрессией клеточного иммунитета *in vitro* и в динамике лечения. Вісн фармакол фармації 2009; (1): 39–47.

17. Дранник ГН, Кучеренко АИ, Фесенкова ВЙ и др. Изучение влияния препаратов класса ЭРБИСОЛ® на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных. Вісн фармакол фармації 2006; (7): 12–5.

18. Шалімов СО, Гладкий ОВ, Ніколаєнко ОМ та ін. Віддалені результати застосування Ербісолу® в комплексному лікуванні злоякісних пухлин. В: 36 наук праць співроб КМА-ПО ім. П.Л. Шупика. Київ, 2002: 768–81.

19. Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. Киев: ООО «Полиграф плюс», 2006. 482 с.

20. Болтіна ІВ. 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. 2004; (5–6): 11–8.

21. Болтіна ІВ, Вовк АД, Соляник ІВ и др. Новый препарат в лечении хронического гепатита С (часть 2). Вісн фармакол фармації. 2005; (6): 17–21.

## CLINICAL ASPECTS OF DRUG CLASS «ERBISOL®» IN THE TREATMENT OF SOLID TUMORS

G.I. Maksymiak, Yu.V. Chyshkevich, G.Yu. Smirnov, O.B. Mylashin, O.M. Nikolayenko, V.E. Zhylchuk, Yu.I. Kudryavets, N.A. Bezdenezhnykh

**Summary.** We used «ERBISOL®» which is a new and promising direction in the treatment of patients with solid tumors. We found that «ERBISOL®» can influence to the kinetics of growth of solid tumors and increase effector mechanism mediated through presentative function of macrophages and NK-cells and T-killers. The use of these drugs in combination with endolymphatic chemotherapy in patients with rectal cancer contributes to rather reparative processes in the time after the surgical procedure, increasing the frequency of clinical antitumor effect. We also found that the use of immunomodulators in combination with adjuvant chemotherapy improves total 3-year survival in patients with gastric cancer; increases the median survival of patients with non small cell lung cancer and duration of disease stabilization in patients with unresectable and metastatic pancreatic cancer.

**Key Words:** rectal cancer, gastric cancer, non small cell lung cancer, pancreatic cancer, treatment, drugs Erbisol® and Erbisol® Ultrapharm.

**Адрес для переписки:**

Жильчук В.Е.

E-mail: v-Zhylchuk@mail.,ru

ООО «ЭРБИС»

Украина, Киев, ул. Р. Окипной, 10-В

E-mail: erbis@ukr.net