

**ФГУ Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий Росздрава**

**ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА
(рекомбинантного интерлейкина-2)
В ОНКОЛОГИИ**

Пособие для врачей

**Санкт-Петербург
Новая Альтернативная Полиграфия
2008**

ББК 55.6
УДК 616
П75

Автор: Молчанов О. Е.

П75 Применение ронколейкина (рекомбинантного интерлейкин-2) в онкологии: [пособие] / ФГУ Рос. науч. центр радиологии и хирург. технологий Росздрава; [Молчанов О. Е.] – Санкт-Петербург: Новая Альтернативная Полиграфия, 2008. – 28 с.

ISBN 978-5-903481-08-8

И. Молчанов, О. Е.

«Каталогизация перед публикацией», РНБ

В пособии для врачей обобщены результаты исследований (1995-2008 гг.) эффективности и переносимости Ронколейкина[®] при лечении злокачественных новообразований (почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, распространённый колоректальный рак, диссеминированная меланома кожи, злокачественные глиомы головного мозга, увеальная меланома), а также при использовании Ронколейкина[®] с целью иммунопрофилактики хирургических инфекций. Показана целесообразность и необходимость включения Ронколейкина[®] в комплексные схемы лечения больных онкологического профиля.

Пособие предназначено для онкологов, химиотерапевтов, радиологов и хирургов.

ББК 55.6
УДК 616

ISBN 978-5-903481-08-8

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ:

- ❖ **ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ И МЕСТНО-
РАСПРОСТРАНЁННЫЕ ФОРМЫ ПОЧЕЧНО-
КЛЕТОЧНОГО РАКА**
- ❖ **РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ:**
 - ПОВЕРХНОСТНЫЕ ОПУХОЛИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
 - ИНВАЗИВНЫЕ ОПУХОЛИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
- ❖ **РАСПРОСТРАНЁННЫЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК**
- ❖ **ДИССЕМИНИРОВАННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ**
- ❖ **ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА**
- ❖ **УВЕАЛЬНАЯ МЕЛАНОМА**

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ПОСТХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛИТЕРАТУРА

ВВЕДЕНИЕ

Возможность воздействия на иммунную систему организма с целью борьбы с опухолью занимала мысли ученых еще в XIX веке. Сначала центральную роль в противоопухолевой защите, как и в иммунной системе в целом, отводили фагоцитам. И. И. Мечников показал, что в ходе эволюции фагоцитоз стал использоваться специализированными клетками для осуществления защитных функций. Клетки, открытые им, впоследствии названные макрофагами, долгое время рассматривались как основной эффектор в борьбе со злокачественной опухолью. В XX веке в развитии онкоиммунологии можно выделить три этапа, связанных с постепенным углублением понимания взаимодействий опухоли и иммунной системы. Первый этап начался в 70-е годы XX века, когда Ф. Бернетом была предложена концепция иммунологического надзора, основанная на клонально-селекционной теории, согласно которой злокачественная опухоль, как источник чужеродной генетической информации, является объектом защитной реакции со стороны иммунной системы. Фактически общие принципы противоопухолевого иммунитета были разработаны на основе достижений инфекционной и трансплантационной иммунологии. Согласно этим принципам опухолевая регрессия была признаком адекватного иммунного ответа, а прогрессия - признаком иммунодефицита. На основе этих принципов было создано множество лечебных схем. В лечении онкологических больных использовались иммуномодуляторы с неизвестным механизмом действия, однако они были малоэффективны. Второй этап начался в 80-х годах, когда появилась возможность использовать в клинике рекомбинантные цитокины. Этот этап характеризовался интенсивным клиническим изучением возможностей иммунотерапии, а также особенностей функционирования иммунной системы онкологического больного. Исследования, проведенные в этот период, показали, что иммунная система не только не отторгает растущую опухоль, но и активно помогает опухолевой прогрессии. Эта концепция привела к необходимости пересмотра принципов иммунотерапии злокачественных опухолей и создания новых более эффективных терапевтических режимов. Третий этап начался в конце 90-х годов, и он был связан с развитием молекулярной биологии и углублением понимания особенностей взаимодействия опухоли и иммунной системы на разных этапах канцерогенеза.

Основываясь на молекулярно-биологических данных, касающихся особенностей микроокружения опухоли, ряд авторов в настоящее время выделяет три фазы взаимоотношения опухоли и иммунной системы: фаза иммунологического надзора, равновесия и ускользания. Каждая из них характеризуется определенными иммунологическими сдвигами и в большинстве случаев коррелирует со стадией заболевания.

Фаза иммунологического надзора характеризуется появлением единичных опухолевых клеток, которые распознаются и элиминируются компонентами врожденного и адаптивного иммунитета. Особенности взаимоотношения опухолевых клеток и иммунной системы в этот период изучены исключительно в эксперименте, так как клинических проявлений заболевания на этой фазе нет.

Фаза равновесия характеризуется интенсивным ростом опухоли и активацией процессов ангиогенеза. В микроокружении опухоли появляются дендритные клетки и макрофаги. Клинически опухоль чаще всего проявляет себя в виде локальных форм. В этот период иммунологические реакции аналогичны таковым в фазе надзора, однако процессы канцерогенеза преобладают над защитными механизмами. В связи с этим наблюдается постепенное увеличение объема опухолевой массы. В этой фазе целесообразно сочетание циторедуктивных вмешательств со вторичной иммунопрофилактикой.

Фаза ускользания характеризуется сдвигом цитокиновой регуляции в сторону иммуносупрессии, дисбалансом эффекторных и супрессорных иммунокомпетентных клеток, наличием молекулярных дефектов на стадиях распознавания, презентации антигена и трансдукции сигнала внутрь клетки [9].

В клинической практике наиболее широкое распространение получили различные варианты цитокинотерапии вследствие высокой эффективности и простоты использования по сравнению с другими методами биотерапии. При цитокинотерапии в лечении онкологических заболеваний используют IL-2,4,10,12 (интерлейкины-2,4,10,12); TNF- α (фактор некроза опухолей-альфа); IFN- α и - γ (интерфероны-альфа и -гамма).

Цитокины могут использоваться для системной и локо-регионарной иммунотерапии. При проведении локо-регионарной иммунотерапии в области контактов опухолевых и иммунокомпетентных клеток создаются высокие концентрации эффекторных молекул, что, с одной стороны, способствует активации опухо-

инфильтрирующих лимфоцитов, а с другой – реализации неиммунологических механизмов. Для увеличения эффективности цитокинотерапии злокачественных опухолей целесообразно сочетать системное воздействие с циторедукцией.

Наиболее широко изученным и известным аутокринным и паракринным модулятором различных биологических реакций является цитокин интерлейкин-2 (IL-2). Вскоре после открытия интерлейкина-2 была выявлена его противоопухолевая активность, и с 90-х годов прошлого столетия он широко используется для лечения онкологических заболеваний. Это послужило толчком к развитию иммунотерапии злокачественных опухолей как самостоятельного метода лечения.

Использование препаратов интерлейкина-2 при онкологических заболеваниях базируется, прежде всего, на том, что это основной цитокин, запускающий иммунный ответ и активирующий факторы, участвующие в противоопухолевой защите. Интерлейкин-2 обладает целым рядом свойств, которые позволяют использовать его как противоопухолевый агент. Интерлейкин-2 воздействует на опухолевые клетки как опосредованно через систему цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров и синтез эндогенных интерферонов, так и непосредственно вмешиваясь в процессы пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток [21]. Иммунологические механизмы, запускаемые интерлейкином-2, способствуют компенсации иммунологических расстройств, возникающих в иммунной системе онкологических больных. Наиболее важные из них следующие:

- активация клональной пролиферации Т-лимфоцитов, позволяющая мобилизовать цитотоксические лимфоциты или натуральные киллеры на борьбу с опухолью;
- стимуляция дифференцировки CTL;
- уменьшение уровня спонтанного апоптоза CD4-лимфоцитов;
- индукция экспрессии рецепторов к IL-2;
- коррекция субпопуляционного баланса TH1 и TH2 в сторону преобладания TH1;
- увеличение продукции эндогенных интерферонов, позволяющее вызывать прямой апоптоз опухолевых клеток;
- повышение экспрессии MHC I и II классов, увеличивающее вероятность распознавания опухолевой клетки как чужеродной;
- подавление экспрессии ростовых факторов опухоли.

Высокая эффективность препаратов на основе рекомбинантного интерлейкина-2 впервые продемонстрирована в классических работах

Стива Розенберга [38-40] на примере рака почки и меланомы кожи. Наибольший опыт применения рекомбинантного ИЛ-2 накоплен при лечении диссеминированных форм почечно-клеточного рака и меланомы. Однако сфера применения рекомбинантного интерлейкина-2 в настоящее время в онкологии значительно расширилась. ИЛ-2 входит в состав комплексного лечения ряда химиорезистентных злокачественных новообразований, разрабатываются схемы лечения лимфо-пролиферативных заболеваний, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, колоректального рака и применения ИЛ-2 с профилактической целью. Также перспективным направлением развития лечебных режимов с использованием рекомбинантного ИЛ-2 является поиск новых химиопрепаратов, потенцирующих действие ИЛ-2.

Существуют различные методы применения рекомбинантного ИЛ-2, среди которых наиболее эффективными являются иммунохимиотерапия и комбинация со специфической иммунотерапией [20-22].

Наиболее известными методами применения рекомбинантного интерлейкина-2 являются следующие:

- Монотерапия рекомбинантным интерлейкином-2.
- Комбинация рекомбинантного интерлейкина-2 с клеточными методами иммунотерапии.
- Иммунохимиотерапия.
- Иммунотерапия рекомбинантными вакцинами с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 в качестве адьюванта.
- Комбинация рекомбинантного интерлейкина-2 с противоопухолевыми моноклональными антителами.
- Локо-регионарная иммунотерапия.
- Адьювантная и неоадьювантная иммунотерапия с использованием рекомбинантного интерлейкина-2.
- Комбинация рекомбинантного интерлейкина-2 с ингибиторами ангиогенеза и ингибиторами сигнальной трансдукции.
- Цитокиновая генотерапия [21].

В настоящее время разработано и внедрено в клиническую практику несколько препаратов рекомбинантного ИЛ-2, созданных с использованием *E. coli* (Пролейкин, Тецелейкин, Биoleyкин) и дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (Ронколейкин[®], Альбулейкин).

Наиболее широко применяемые в клинической практике препараты ИЛ-2 - Пролейкин и Ронколейкин[®] – характеризуются рядом структурных отличий. Пролейкин (Альдеслейкин) относится к белкам-мутеинам: в его молекуле отсутствует N-терминальный аланин (Ala1)

и цистеин в положении 125 (Cys125) заменён на серин (Ser125). Ронколейкин[®] не отличается по аминокислотному составу от эндогенного IL-2 и является его полным структурным аналогом.

Исследователи, работавшие с рекомбинантными интерлейкинами-2, отмечают, что критическим для проявления биологической активности rIL-2 являются следующие структурные особенности молекулы: наличие дисульфидного мостика между цистеинами Cys58/Cys105 и наличие аминокислотных остатков Leu17 (лейцин в положении 17) и Trp121 (триптофан в положении 121). Приобретение молекулой rIL-2 третичной структуры, сопровождаемой образованием дисульфидного мостика Cys58/Cys105, приводит к переходу rIL-2 из восстановленной формы в окисленную.

Пролейкин содержит окисленную форму rIL-2, и его активность не меняется при растворении. В препарате Ронколейкин[®] rIL-2 представлен восстановленной формой, и при растворении его молекула переходит в биологически активную окисленную форму, и активность rIL-2 возрастает примерно в 12 раз. В результате, 1 мг Пролейкина по активности соответствует 1,5 мг Ронколейкина[®] (таблица).

*Таблица

Сравнение биологической активности препаратов Пролейкин и Ронколейкин[®]

Пролейкин (Альдеслейкин)		Ронколейкин[®]		
Масса (мг)	Биологическая активность (МЕ)	Масса (мг)	Биологическая активность (МЕ)	
1,0	Окисленная форма рИЛ-2	1,0	Восстановленная форма рИЛ-2	Окисленная форма рИЛ-2
	16 300 000**		1 000 000	12 000 000
Активность 1 мг рИЛ-2 Ронколейкина [®] возрастает при растворении с 1 млн. МЕ до 12 млн. МЕ				

* Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. // М.: АстраФарм-Сервис, 2007 г. – 1632 с.

** Ампула Пролейкина (Альдеслейкина) содержит 1,1 мг рИЛ-2 с активностью 18 000 000 МЕ.

При использовании схем, разработанных для препаратов бактериального происхождения, для достижения необходимой активности следует производить пересчёт весового количества препарата с использованием коэффициента, равного 1,5.

Клинический опыт демонстрирует более высокую токсичность бактериального Пролейкина по сравнению с дрожжевым Ронколейкином[®]. Лихорадка, тошнота, рвота, печеночная токсичность, наблю-

даемые при его введении, не проявляются при использовании Ронколейкина[®], инфузии которого могут сопровождаться кратковременным подъемом температуры и легко переносятся пациентами. Дозы, рекомендуемые при использовании Ронколейкина[®], установлены на основании эффективного клинического применения препарата.

Примечание:

Природный IL-2 человека представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой от 15000 до 18000 Да. IL-2 человека синтезируется в качестве предшественника из 153 аминокислотных остатков, где первые 20 аминокислот являются секреторной сигнальной последовательностью. Предшественник IL-2 превращается в зрелый белок, который имеет первичную структуру из 133 аминокислотных остатков и молекулярную массу 15 420 Да. В полипептидной цепи IL-2 имеются три цистеиновых остатка в положениях 58, 105 и 125 (Cys58, Cys105, Cys125 соответственно), вследствие чего он способен к образованию различных внутри- и межмолекулярных дисульфидных связей.

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

❖ Диссеминированные и местно-распространённые формы почечно-клеточного рака

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2-3% в структуре всех злокачественных новообразований у взрослых. По распространенности среди урологических опухолей он находится на третьем месте после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря и составляет около 85% всех первичных новообразований почек. Около 30% больных на момент диагностики имеют отдаленные метастазы. При локализованном опухолевом процессе после хирургического лечения более чем у половины пациентов в течение двух лет отмечается прогрессирование заболевания в виде появления локальных или отдаленных опухолевых очагов. Пятилетняя выживаемость нелеченных больных с отдалёнными метастазами составляет около 5 %.

Разработка новых методов лечения местно-распространённых и метастатических форм заболевания остается актуальной проблемой [20]. Почечно-клеточный рак характеризуется резистентностью как к химио- и лучевой, так и гормональной терапии, но обладает определённой чувствительностью к иммуногенным воздействиям. В связи с этим, иммунотерапия цитокиновыми препаратами является необходимой составляющей в лечении ПКР. Цитокинотерапию при ПКР начали применять с 90-х годов прошлого века, и дальнейшие исследования показали, что её использование обеспечивает наибольший процент положительных ответов. В большинстве схем иммунотерапии почечно-клеточного рака используется рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2) и рекомбинантный интерферон-α (IFN-α), а также их комбинация с химиотерапевтическими препаратами. По данным мета-анализа, проведённого Bukowski и соавт., эффекты от IL-2-терапии сохраняются длительное время [10].

Следует отметить, что подавляющее большинство испытаний проведено с использованием препарата IL-2 иностранного производства (Пролейкин) в высокодозном режиме. В то же время, ряд проведённых лабораторных исследований указывает на снижение аффинности рецепторов лимфоцитов к IL-2 при применении высоких доз этого белка. Малые дозы рекомбинантного IL-2 не только менее токсичны, но и более физиологичны и именно поэтому могут демонстрировать большую эффективность [10-11].

В рандомизированном исследовании, проведённом с января 2003 по июнь 2005 г. в ГУ РОНЦ им. Блохина РАМН, ММА им. И.М. Сеченова, было включено 64 больных метастатическим раком почки. Удовлетворяющие критериям включения больные были рандомизированы на 3 группы. Для пациентов 1-ой группы использовали режим монотерапии: Ронколейкин[®] (рекомбинантный ИЛ-2 человека) вводили по 1,5 мг в/в 3 раза в неделю на протяжении 3-х недель. Во второй группе также на протяжении 3-х недель применяли комбинацию Ронколейкина[®] (по 1 мг в/в 3 раза в неделю) и Реаферона (рекомбинантный интерферон- α), который вводили по 5 млн. МЕ п/к 3 раза в неделю в дни, свободные от Ронколейкина[®]. Для пациентов 3-й группы трёхнедельный курс иммунотерапии Ронколейкином[®] и Реафероном по выше изложенной схеме был дополнен химиотерапией (в/в по 1000 мг 5-фторурацила (5-ФУ) в первый день каждой недели). Перерыв между курсами составлял 2-3 недели. Суммарно общее количество проведённых курсов составило 224, при этом по 4 курса получили 85,7% пациентов [11, 37].

Изучение эффективности малых доз отечественного ИЛ-2 показало, что аналогично данным зарубежных исследователей, использующих высокие дозы этого цитокина, применение Ронколейкина[®] в монорежиме существенно не влияет на выживаемость больных. Применение ИЛ-2 в комбинации с IFN- α при оценке ответов на лечение в виде полных и частичных ремиссий соответствовало известной цифре $20 \pm 5\%$, но в совокупности с достигнутой стабилизацией ответ на лечение составил около 60%. Это привело к положительному значению показателей 1-летней выживаемости – 80%, хотя выборка включала больных, у которых вероятность возможного неблагоприятного исхода была чрезвычайно высокой.

Добавление 5-ФУ к схеме «ИЛ-2 + IFN- α » не влияло на её эффективность.

В Российском Научном Центре Радиологии и Хирургических технологий Министерства здравоохранения и социального развития (Санкт-Петербург) с 1997 года ведутся разработки, связанные с различными режимами биотерапии почечно-клеточного рака. Научные разработки ведутся по следующим основным направлениям:

- изучение молекулярных прогностических и предсказательных факторов, позволяющих оценить прогноз заболевания и лечебного эффекта;
- разработка различных режимов биотерапии диссеминированного почечно-клеточного рака;

- разработка методов регионарного введения иммунопрепаратов;
- разработка оптимальных схем комбинированного применения таргетных препаратов и иммуномодуляторов;
- обоснование и клиническое использование комплекса мер, позволяющих предотвратить иммуносупрессивное воздействие опухоли на иммунную систему;
- апробация различных режимов адъювантного использования цитокинов в послеоперационном режиме.

Исторически первой была двухэтапная схема лечения диссеминированных и местно-распространённых форм почечно-клеточного рака, разработанная в 1998 году и запатентованная в 2000 году [8]. На первом этапе этой схемы больным проводится циторедуктивное вмешательство путем нефрэктомии или эмболизации почечной артерии с одновременным введением интерферона- α в дозе 12–18 млн. МЕ и 5-фторурацила в дозе 1000 мг. Второй этап включает 8-недельный курс иммунохимиотерапии: 5-фторурацил в дозе 700–800 мг/м² в течение 72 часов внутривенно капельно в начале каждой недели четырехнедельного цикла или Кселода в дозе 1000 мг/м² два раза в сутки 1–14 дни цикла, Ронколейкин[®] по 2,0 мг и интерферон- α (Интераль, Реаферон, Интрон А) в дозе 6,0 млн. МЕ/м² через день в комбинации с Ронколейкином[®] на первых четырёх неделях лечения. Через 2 недели после контрольного обследования больного, при наличии признаков прогрессирования заболевания, повторяют курс иммунохимиотерапии по указанной выше схеме. По этой методике было пролечено 92 больных. После первых двух курсов лечения полный ответ получен у 3,6% (4 человека), частичный ответ – у 17, 5% (19 человек), стабилизация заболевания – 41% (44 человека), т.е. в совокупности ответ на лечение составил 62%. Указанный эффект сохранялся у всех больных не менее 12 недель. Медиана выживаемости во всей группе больных без разделения по прогностическим факторам составила 28 мес. У 5 больных при исследовании удаленной почки выявлены субтотальные некрозы опухоли.

Начиная с 2000 года, была оптимизирована схема иммунохимиотерапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака, а также разработана и запатентована методика оценки прогноза заболевания с использованием комплекса иммунологических показателей. Были увеличены дозы Кселоды до 1200 мг/м², в качестве рекомбинантных интерферонов стали использоваться препараты Интераль и Альфарона в дозах 9-12 млн. МЕ в сутки в альтернирующем режи-

ме, и длительность курса лечения была увеличена до 8 недель. Курсы иммунохимиотерапии у больных с благоприятным прогнозом повторялись с частотой 3-4 раза в год. По данной методике к настоящему времени пролечено 172 больных. Медиана выживаемости при этом составила 26,4 мес. в группе в целом и 37,6 мес. - у больных с благоприятным прогнозом.

В настоящее время в ФГУ РНЦРХТ Росздрава разрабатываются схемы использования иммунопрепаратов в сочетании с ингибиторами ангиогенеза (Неовастат) и ингибиторами сигнальной трансдукции (Сутент).

❖ **Рак мочевого пузыря**

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространённых онкоурологических заболеваний, на долю которого приходится около 70% новообразований органов мочевого тракта. По темпу абсолютного прироста РМП находится на 4-ом месте среди онкоурологических заболеваний. В настоящее время в лечении больных РМП используются различные методы, результативность которых во многом определяется локальной эффективностью противоопухолевых воздействий.

Поверхностные опухоли мочевого пузыря с инвазией не глубже слизистого слоя наблюдаются в 70-85% случаев. Основным методом лечения поверхностного рака мочевого пузыря является трансуретральная резекция (ТУР). Однако частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока (в среднем, 80%), и при этом рецидивы могут приводить к снижению степени дифференцировки опухоли и возрастанию глубины инвазии, что значительно ухудшает прогноз. При невозможности выполнения радикальной ТУР и для уменьшения частоты рецидивирования применяются методы внутрипузырной терапии с использованием цитостатиков, вакцины БСЖ и рекомбинатных и нативных цитокинов. Наиболее широким спектром иммунотерапевтического применения характеризуются интерлейкин-2 и интерферон- α , которые используются для внутрипузырной цитокиновой терапии с середины 80-х годов.

Полный цикл внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином[®], применяемый в ФГУ НИИ онкологии им. П.А. Герцена (Москва), включает 5 ежемесячных курсов по 8 мг rIL-2, суммарная доза составляет 40 мг. Каждый курс включает 2 ежедневные последовательные трёхчасовые инстилляций по 1 мг rIL-2 в 50 мл физиологическо-

го раствора в течение 4-х дней. Суточная доза препарата составляет 2 мг rIL-2, а общее суточное время удерживания препарата в мочевом пузыре – 6 часов [1-2, 29].

Внутрипузырную иммунотерапию rIL-2 поверхностного РМП применяют при мультицентрическом росте опухолей, наличии противопоказаний к радикальному хирургическому лечению, остаточных опухолях или единичных рецидивах после хирургического лечения. С целью профилактики рецидивов поверхностного РМП проведение внутрипузырной иммунотерапии показано после радикального хирургического удаления опухолей с высоким риском развития рецидива.

На базе ФГУ НИИ онкологии им. П.А. Герцена (Москва), было проведено исследование на 14 больных с морфологически верифицированным переходно-клеточным РМП TaT₁N₀M₀, которое показало, что внутрипузырное применение rIL-2 характеризуется достаточно выраженным противоопухолевым эффектом [2, 29]. Ни одному из этих пациентов до начала иммунотерапии не проводилось никакой специфической противоопухолевой терапии. У этих больных при динамическом наблюдении в процессе лечения отмечалось постепенное уплощение опухоли, появление участков некроза опухолевой ткани с последующим уменьшением опухолей в размерах и их полной резорбцией. Полные и частичные регрессии опухолей при терапевтическом применении rIL-2 составили 85,7% (12 больных), при профилактическом использовании препарата эффект наблюдали в 75-80% случаях [29]. Несомненным преимуществом Ронколейкина[®] перед другими агентами для внутрипузырной терапии является полное отсутствие побочных реакций и осложнений.

Инвазивные опухоли, прорастающие в мышечные слои, околопузырную клетчатку и соседние органы, диагностируются среди вновь выявляемых обычно в 20-30% случаев. После первичного лечения в 50-70% случаев развиваются рецидивы, затрагивающие, как правило, мышечный слой.

Основным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Использование современных методов хирургического лечения позволяет довести 5-летнюю выживаемость больных до 70%. Однако, несмотря на совершенствование оперативных вмешательств, частота рецидивов и осложнений остаётся высокой. В течение 2 лет после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря у 50% больных появляются отдалённые метастазы, а у 13-25% - местные рецидивы опухоли в по-

лость малого таза. Цистэктомия является травматичным оперативным вмешательством. Периоперационная смертность составляет от 2,3% до 26,9%. У значительной части больных наблюдаются послеоперационные осложнения. Осложнения раннего послеоперационного периода имеют место у 11-70% больных, поздние осложнения наблюдаются у 12-23% пациентов, перенёсших цистэктомию. Поэтому в настоящее время растет число сторонников комплексного органосохраняющего подхода к лечению опухолей мочевого пузыря с использованием химиолучевой и иммунотерапии [16].

Прогресс в лечении рака мочевого пузыря связывают сегодня с иммунотерапией. На основании результатов исследований по данной проблеме [1, 31, 35] в 1999 г. в **ГУ НИИ онкологии и медрадиологии им. Н.Н. Александрова** (Минск) была разработана схема комплексного органосохраняющего лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря с использованием неoadъювантной полихимиотерапии по схеме M-VAC на фоне внутривезикулярной иммунотерапии Ронколейкином[®], и проведено проспективное рандомизированное исследование эффективности предложенного метода лечения [16].

Объектом исследования явились 60 больных с впервые выявленным инвазивным раком мочевого пузыря без отдаленных и регионарных метастазов с T2a-4aN₀M₀ (II-III стадия). На первом этапе всем больным выполнялась циторедуктивная трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря.

После рандомизации с использованием метода случайных чисел больные были разделены на две группы (по 30 больных в каждой). В 1-й (контрольной) группе проводилось 2 курса неoadъювантной ПХТ по схеме M-VAC, во 2-й (исследуемой) группе - 2 курса неoadъювантной ПХТ по схеме M-VAC на фоне внутривезикулярной иммунотерапии Ронколейкином[®]. Препарат вводили в мочевой пузырь в дозе 1 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида 2 раза в сутки. Время экспозиции после каждого введения составило 3 часа. Второе введение осуществлялось через 3 часа после первого. Общее количество инстилляций на курс одному больному составляло 10. Введение препарата проводилось 5 дней подряд (в промежутке с 15-го по 22-й день курса ПХТ). Эффективность лечения оценивали по степени регрессии опухоли. Оценка отдаленных результатов проводилась 1 раз в год методом построения таблиц дожития по интервальному методу от даты начала лечения (циторедуктивной операции). Изучалась общая и безрецидивная выживаемость.

Непосредственный эффект терапии был значительно выше в исследуемой группе. Количество полных регрессий составило $53,3 \pm 9,1\%$ против $26,7 \pm 8,1\%$ в контроле, различия достоверны ($p < 0,05$). Прогрессирование процесса, соответственно, отмечено у $6,7 \pm 4,6\%$ больных при использовании внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином[®] и у $23,3 \pm 7,7\%$ пациентов после ПХТ, различия достоверны ($p < 0,05$). Показатели частичной регрессии опухоли в двух группах не различались.

Частота рецидивирования изучена у больных с сохранённым мочевым пузырем при сроках наблюдения от 6 до 62 мес. Безрецидивная выживаемость была несколько выше в исследуемой группе. Отдалённые метастазы появились у 2 (6,7%) больных в исследуемой и у 5 (16,7%) пациентов в контрольной группе. От прогрессирования заболевания умерли 5 (16,7%) и 9 (30%) больных в исследуемой и контрольной группах соответственно.

Предложенная схема комплексного лечения инвазивного рака мочевого пузыря с использованием неoadъювантной ПХТ и внутрипузырной иммунотерапии хорошо переносится больными. Дополнительное внутрипузырное введение Ронколейкина[®] (rIL-2) не повлияло на частоту и тяжесть токсических эффектов ПХТ. Местных реакций при внутрипузырном введении Ронколейкина[®] не отмечено.

Повышение эффективности предложенной схемы лечения в сравнении со стандартной ПХТ по схеме M-VAC позволило сохранить удовлетворительно функционирующий мочевой пузырь у значительно большего числа пациентов. Органосохраняющее оперативное вмешательство выполнено 23 ($76,7 \pm 7,7\%$) больным в исследуемой и 16 ($53,3 \pm 9,1\%$) в контрольной группе, различия достоверны ($p = 0,03$).

Выявлены существенные различия в группах при изучении зависимости общей выживаемости от метода лечения. Кумулятивный показатель выживаемости больных исследуемой группы оказался достоверно выше соответствующего показателя в контрольной группе ($p_{\log\text{-rank}} = 0,032$). Общая 4-летняя выживаемость после курса иммунохимиотерапии составила $80,0 \pm 7,9\%$, в контрольной группе (ПХТ) - $65,0 \pm 11,2\%$ соответственно. Повышение выживаемости достигнуто за счёт увеличения числа больных с полной регрессией опухоли, что определяет более благоприятный прогноз в отношении продолжительности жизни.

При сравнении полученных результатов с данными других авторов обращает на себя внимание, что при использовании стандартных схем ПХТ при инвазивном РМП достижение эффекта (по частоте полных регрессий) наблюдается лишь после проведения 3-4 циклов лечения, а это далеко не всегда возможно из-за выраженной токсичности применяемой в таких случаях схемы M-VAC. Применение внутрипузырной иммунотерапии позволяет повысить эффективность лечения и одновременно снизить количество курсов ПХТ, а, следовательно, и токсичность. Этим объясняется хорошая переносимость лечения.

Для повышения эффективности лечения РМП и усиления противоопухолевого эффекта в настоящее время расширяется арсенал используемых методов. В ФГУ РНЦРХТ Росздрава (Санкт-Петербург) применяется многокомпонентное органосохраняющее лечение инвазивного РМП, которое включает облучение (лучевая терапия – ЛТ), регионарную химиотерапию (РХТ), селективную гипергликемию (ГГ), гипертермию (ГТ) и внутрипузырную иммунотерапию [11]. Было проведено рандомизированное двойное «слепое» плацебо-контролируемое исследование на 36 больных инвазивным РМП на стадии T2a-T4a, которые находились в ФГУ РНЦРХТ Росздрава в период с 2001 по 2003 год [12]. Все больные подвергались одинаковому комбинированному лечению (ЛТ+РХТ+ГГ+ГТ). После завершения курса 18-ти из них дополнительно проводили внутрипузырную иммунотерапию Ронколейкином[®]. В полость мочевого пузыря вводили по 2 мг Ронколейкина[®], растворённого в 50 мл физиологического раствора (время экспозиции - 3 часа). Внутрипузырную иммунотерапию проводили один раз в неделю, общее число введений - 5, суммарная доза Ронколейкина[®] - 10 мг. Больным контрольной группы в мочевой пузырь вводили плацебо.

Наблюдение за больными, включёнными в исследование, показало, что внутрипузырная иммунотерапия Ронколейкином[®] характеризуется хорошей переносимостью и практическим отсутствием побочных реакций. Оценка результатов лечения больных РМП в сравниваемых группах показала, что Ронколейкин[®] повышал эффективность комбинированного лечения больных инвазивным РМП по всем изученным показателям: частоте полного ответа (79% против 69%) и 3-летней выживаемости (79% против 70%).

❖ **Распространённый колоректальный рак**

Современная статистика регистрирует неуклонный рост числа больных колоректальным раком. При этом уже при первичном обра-

щении у 20-50% этих больных обнаруживается метастатическое поражение печени, лёгких, брюшины и забрюшинных лимфатических узлов. Почти у половины больных, перенёвших операцию по поводу рака толстой кишки, регистрируются метастазы.

Колоректальный рак характеризуется относительной резистентностью к воздействию цитостатиков. Начиная с 90-х годов прошлого столетия, в различных исследованиях было показано, что включение иммунотерапии в комплексное лечение способствует увеличению частоты положительных ответов на химиотерапию, улучшению отдалённых результатов комбинированного лечения, снижению количества рецидивов и увеличению продолжительности жизни. В адъювантной терапии и лечении колоректального рака преимущественно используется неспецифическая иммунотерапия интерферонами и интерлейкином-2, обычно в сочетании с химиотерапией.

При сравнении эффективности комбинации Ронколейкин[®] + фторурацил с монотерапией фторурацилом отмечено увеличение частоты стабилизации процесса в 2 раза (с 33,3% до 66,6%). При этом не наблюдается усиления гематологической токсичности и осложнений на введение препарата, достоверно уменьшается число случаев энтеропатии [28].

В последние десятилетия отмечается бурное развитие методов эндоваскулярного лечения онкологических заболеваний. В **НИИ хирургии им. А.В. Вишневского РАМН** (Москва) разработан способ лечения больных с метастазами колоректального рака печени [6]. Эндоваскулярное лечение проводили через 3-10 мес. или 6-10 мес. после удаления первичной опухоли [7, 32, 34] и выполняли по 5-9 курсов в год. Для регионарной артериальной эмболизации (РАЭ) использовали цитостатики 5-фторурацил и доксорубин, масляный контрастный препарат липиодол и Ронколейкин[®] [7, 32]. Препараты вводили через катетер, установленный в правую или левую долевою ветвь собственной печёночной артерии. Локо-регионарная химиоиммуноэмболизация (ЛХИЭ) включала 3-дневную инфузию 5-фторурацила в дозе 2,0 г/сут. и последующую внутриартериальную иммуноэмболизацию Ронколейкином[®] (2 мг) и липиодолом (в дозе 10,0 мл). В группе сравнения проводили локо-регионарную химиоэмболизацию (ЛХЭ), которая включала аналогичное введение 5-фторурацила, и внутриартериальную химиоэмболизацию суспензией доксорубина (60мг/кг) и липиодола (в дозе 10,0 мл) [7, 32]. С 1996 по 2004 гг. на базе НИИ хирургии им. А.В. Вишневского РАМН и Клинической больницы Центральной Медико-Санитарной Части (КБ ЦМСЧ) № 119 ФМБА (Москва) ЛХИЭ прове-

дена 24 больным. Внутриартериальное регионарное введение Ронколейкина[®] безопасно и не вызывает выраженных побочных реакций. Все пациенты на протяжении периода консервативного лечения чувствовали себя удовлетворительно и вели активный образ жизни. По полученным данным, лечение метастазов рака толстой кишки в печени с применением Ронколейкина[®] для ЛХИЭ эффективно и приводит к уменьшению опухолевых узлов или задержке их роста у 100% пациентов, а по сравнению с ЛХЭ не вызывает осложнений (при наблюдении на протяжении 6 мес.), улучшая качество жизни пациентов. С помощью ЛХИЭ в сочетании с циторедуктивными операциями на печени можно добиться большей продолжительности жизни пациентов, чем при использовании ЛХЭ [7, 32].

Наблюдение за больными с 2002 по 2004 гг. на базе КБ ЦМСЧ № 119 ФМБА показало, что регионарная химиоиммунотерапия с использованием Ронколейкина[®] является эффективной составляющей комплексного лечения распространённого колоректального рака, существенно влияя на среднюю продолжительность жизни пациентов: 24,8 мес. против 14,2 мес. при системной химиотерапии [34].

❖ **Диссеминированная меланوما кожи**

Химиотерапевтическое лечение больных диссеминированной меланомой кожи не позволяет достичь удовлетворительной клинической эффективности. Сочетание иммунотерапии и химиотерапии является оправданным подходом в лечении меланомы – опухоли, резистентной в большинстве случаев к стандартному лечению. Сообщения об эффективности сочетанного применения цитостатиков и цитокинов при диссеминированной меланоме кожи появились в середине 90-х годов. До настоящего момента повышение эффективности лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи остаётся актуальным.

Нерандомизированные клинические исследования (II фаза) по оценке эффективности иммунохимиотерапии диссеминированной меланомы кожи были проведены в **ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова** (Санкт-Петербург) и включали 70 больных. Больные были подвергнуты комбинированной биохимиотерапии. В качестве иммунных препаратов использовали Ронколейкин[®] (рекомбинантный интерлейкин-2) и Реаферон (рекомбинантный интерферон-альфа), химиотерапевтические препараты применяли в нескольких сочетаниях. Иммунохимиотерапию проводили по трёхкомпонентной схеме (цисплатин, Ронколейкин[®], Реаферон – 1-я группа) и многокомпонентной схеме (да-

карбазин, блеомицин, винкристин, цисплатин, Ронколейкин[®], Реаферон – 2-я группа). Всем пациентам контрольной группы проводилась монокимиотерапия дакарбазином в одном из стандартных режимов.

Объективный ответ (полный и частичный регресс опухоли) достигнут у 15% больных в 1-ой группе, у 36% - во 2-ой группе и у 16% пациентов – в контроле. Стабилизация метастатического процесса наблюдалась у 35%, 24% и 28% больных в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно. Продолжительность объективных ответов составила от 5 до 35 месяцев (в среднем, 20,3 мес.) для 1-й группы, от 6 до 27 месяцев (в среднем, 15,1 мес.) для 2-й группы и в группе контроля – от 6 до 18 месяцев (в среднем, 12,0 мес.). Медиана выживаемости по группам составила: 1-я группа – 17,8 месяца (от 6,3 мес. до 37,2 мес.); 2-я группа – 17,5 месяца (от 3,4 мес. до 79 мес.); контроль – 10,8 месяца (от 4 мес. до 22 мес.).

Проведённое исследование показало, что иммунохимиотерапия у больных диссеминированной меланомой кожи с использованием стандартных цитостатических препаратов в комбинации с интерлейкином-2 и интерфероном-альфа относительно хорошо переносится больными и позволяет у большего числа больных достигать объективного регресса опухоли большей продолжительности по сравнению со стандартным лечением дакарбазином, а также увеличивать выживаемость пациентов [3].

Оценка эффективности высокодозной терапии Ронколейкином[®] в монорежиме была проведена в **ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова** (Санкт-Петербург). В 1 фазу клинических испытаний было включено 26 больных с диссеминированной меланомой кожи. Эскалация разовых доз препарата проводилась в диапазоне от 1 до 9 мг. Дозолимитирующей токсичности не достигнуто. Осложнения 4-й степени и токсические смерти отсутствовали, различные виды токсичности регистрировались при использовании более 5 мг Ронколейкина[®]. Объективный ответ достигнут у 13,6% больных, в том числе полный регресс – у 4,5%. Минимальные регрессы (уменьшение размеров опухоли от 30 до 50%) зарегистрированы у 9%, стабилизация процесса – у 31,8% пациентов. В проведённом исследовании установлено, что наиболее эффективной следует считать разовую дозу 6 мг rIL-2 в сутки [23-24].

❖ **Злокачественные глиомы головного мозга**

Среди первичных опухолей головного мозга глиомы составляют, в среднем, 40-55%. Комплексное лечение этой патологии, включаю-

щее оперативное вмешательство и различные варианты химиолучевой терапии, обеспечивает среднюю продолжительность жизни большинства больных не более 12 мес., а показатели 5-летней выживаемости колеблются от 3,5 до 12%. Низкая чувствительность этой группы внутримозговых опухолей к химио- и радиотерапии предполагает активное применение методов биотерапии с целью усиления противоопухолевых воздействий, ограничения агрессивности проводимого лечения ПХТ, повышения качества жизни больных и увеличения продолжительности безрецидивного периода. В рамках такого подхода применяют, как правило, цитокины (интерфероны, интерлейкин-2), полиадьюванты и лимфокин-активированные (ЛАК) клетки [30, 38-40]

На базе **ФГУ РНЦРХТ Росздрава** (Санкт-Петербург) за период с октября 2002 г. по апрель 2005 г. проведено комбинированное лечение 24 больных злокачественными глиомами головного мозга, у 13 из них запланированное лечение, включающее 6 курсов полихимиотерапии и 4 курса иммунотерапии Ронколейкином[®] (суммарная доза - 10 мг), было проведено полностью. Предлагаемая методика лечения позволила сократить сроки пребывания больных в стационаре и снизить агрессивность полихимиотерапии, тем самым улучшить качество жизни пациентов. Средняя продолжительность жизни больных соответствует известным среднестатистическим данным, у отдельных больных она достигала 15 мес. и более [5, 14].

Пилотные исследования эффективности экстракорпоральной антигенспецифической иммунотерапии (ЭАИТ) в составе комплексного лечения злокачественных глиом головного мозга были проведены в **НИИ клинической иммунологии СО РАМН и НИИ травматологии и ортопедии Минздрава РФ** (г. Новосибирск). За период с 1998 по 2000 гг. ЭАИТ была выполнена у 33 больных [26].

Выделенные из крови пациентов моноклеарные клетки культивировали в течение 48 часов с Ронколейкином[®], затем полученные клетки вводили в ложе удалённой опухоли в сочетании с Ронколейкином[®] в оптимальной дозе, средняя курсовая доза введённых клеток составила $2,43 \pm 0,18 \times 10^9$ /больного. Комплексное лечение с использованием ЭАИТ было хорошо переносимым. Отмечено статистически значимое повышение уровня качества жизни оперированных больных. Сочетание оперативного лечения с ЭАИТ позволило повысить эффективность лечения больных с внутримозговыми опухолями: средняя продолжительность безрецидивного периода у живых боль-

ных (22 человека) составила 14 ± 2 мес., при этом стойкая ремиссия длительностью свыше 24 мес. зарегистрирована у 41,7% пациентов; летальность за трёхлетний период наблюдения составила 29%.

❖ **Увеальная меланома**

Увеальная меланома (УМ) - наиболее часто встречающаяся внутриглазная опухоль, характеризующаяся очень высоким уровнем прогрессирования: частота образования метастазов при 5-летних сроках наблюдения достигает 50%. При этом как органосохраняющее локальное уничтожение опухоли, так и удаление её вместе с глазом не предотвращает процесса метастазирования. Увеальная меланома характеризуется высокой резистентностью к циторедуктивной терапии, в том числе к препаратам индукторам апоптоза, иммунные механизмы играют важную роль в патогенезе увеальной меланомы.

Оценка эффективности применения Ронколейкина[®] в комплексном лечении больных УМ проведена в **ФГУ НИИ глазных болезней им. Гельмгольца** (Москва). Препарат вводили внутривенно капельно по 1 мг через день, начиная со дня энуклеации, суммарная доза составила 5 мг. Суммарно в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях Ронколейкин[®] получили около 100 пациентов с поздними и генерализованными стадиями УМ [16-18, 32]. Группы сравнения (контроль) составили пациенты с теми же стадиями опухолевого процесса, в курс лечения которых Ронколейкин[®] не входил. Применение Ронколейкина[®] привело к существенному увеличению медианы выживаемости, в среднем, с $13,0 \pm 2,3$ мес. (без лечения) до $36,3 \pm 9,8$ мес. ($p < 0,05$) [33], а также снижению частоты метастазирования – с 20,6 % до 4,2 % при 5-летней продолжительности наблюдения ($p < 0,05$) [18]. Иммуногистохимическое изучение парафиновых срезов опухолевых тканей с помощью маркеров апоптоза Bcl-2, Вах, CD95 (Dako, Corp, Дания) показало, что лечение Ронколейкином[®] выравнивает баланс про- и антиапоптотических факторов, в частности, Вах и Bcl-2, почти на 40% от исходного, полностью устраняет дефицит CD95L [18] и обеспечивает снятие феномена апоптотической резистентности за счёт подавления экспрессии p53 – негативного прогностического фактора [33]. Благодаря этому, Ронколейкин[®] препятствует формированию лекарственной резистентности и, переводя апоптоз в физиологическое русло, снижает пролиферативную активность опухоли [19]. Клинически это выражается в снижении частоты развития и замедлении скорости метастазирования.

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ПОСТХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Развитие послеоперационных гнойно-септических осложнений является одной из существенных причин, ухудшающих результаты хирургического лечения онкологических больных и приводящих к летальности. Высокая вероятность их развития определяется выраженностью изменений иммунного статуса больных, которые сопряжены с тяжестью основного заболевания, сопутствующей патологией и усугубляются оперативным вмешательством, алиментарной недостаточностью и проводимой перед операцией лучевой и химиотерапией. Показано, что наибольшую группу риска составляют больные с опухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у которых частота развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде составляет от 20-30% при раке желудка до 30-60% при колоректальном раке. В связи с этим проблема профилактики послеоперационных инфекционных осложнений в онкологической клинике очень актуальна, и перспективы в этой области связывают с применением цитокинотерапии.

Оценка эффективности Ронколейкина[®] в иммунопрофилактике постхирургических инфекций была оценена в пилотном исследовании на базе Брестского областного онкологического диспансера и в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с двойным слепым контролем на базе МУ клинической больницы №1 и ГУНИИ клинической иммунологии СО РАМН (г. Новосибирск).

В качестве исследуемой группы пилотного исследования (г. Брест) были взяты 64 пациента, находившихся на лечении в онкологическом диспансере с мая 2002 г. по апрель 2003 г. по поводу рака желудка, колоректального рака и опухолей женских половых органов. Для всех пациентов основным радикальным методом лечения был хирургический. В предоперационном периоде больные получали курсы лучевой терапии, полихимиотерапии или их сочетание. Ронколейкин[®] с целью иммунокоррекции вводили дважды подкожно в дозе 0,5 мг: первое введение - непосредственно во время операции, второе - через 48 часов. На 4-5-е сутки после операции у всех больных наблюдали снижение температурной реакции до нормы, а также нормализацию гематологических показателей (общее количество лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов). Гнойно-септических осложнений со стороны послеоперационной раны, лёгких, мочевыделительной системы в исследуемой группе не отмечалось [36].

Исследование в дизайне рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых клинических испытаний (г. Новосибирск) было

проведено на 109 больных раком желудка (59 пациентов) и колоректальным раком (50 пациентов), которые по своему основному заболеванию, частоте выявления сопутствующей патологии, а также возрастному составу относились к группе исходно иммунокомпрометированных пациентов. Исследуемая выборка больных была разбита на основную (n=55) и контрольную (n=54) группы, однородные по полу и возрасту пациентов, основным нозологическим формам заболевания и стадиям опухолевого процесса. Курс иммунотерапии включал две внутривенные инфузии Ронколейкина[®] в дозе 0,5 мг или плацебо на 2-е и 5-е сутки после хирургического вмешательства [4, 27].

Оценка иммунного статуса в раннем послеоперационном периоде до начала цитокинопрофилактики Ронколейкином[®] показала, что в 100% случаев у онкологических больных вне зависимости от нозологической формы рака обнаруживались однонаправленные изменения в системе иммунитета. В большей степени они затрагивали Т-клеточное звено, проявляясь в виде абсолютной лимфопении, снижении количества CD3⁺ Т-лимфоцитов и угнетении их пролиферативной активности.

Применение Ронколейкина[®] характеризовалось выраженным детоксикационным и иммунокорректирующим действием. Ослабление тяжести послеоперационного эндотоксикоза под влиянием Ронколейкина[®] наблюдали у 58% больных основной группы, в группе «Плацебо» детоксикационный эффект наблюдали лишь в 28% случаев (p = 0,001). Коррекция изменённых показателей иммунитета в основной группе происходила уже через 3 дня после завершения курса иммунопрофилактики Ронколейкином[®], которая проявлялась увеличением относительного и абсолютного количества лимфоцитов, нормализацией субпопуляционного состава Т-клеток и уровня апоптоза лимфоцитов, усилением митогенной реактивности Т-клеток. В группе «Плацебо» на фоне традиционного лечения по общепринятым схемам выявленные иммунные дисфункции сохранялись, дополнительно отмечалось снижение количества HLA-DR⁺-моноцитов и прогрессирование цитокинового дисбаланса. Нарастание тяжести иммунодепрессии в группе «Плацебо» было выявлено у 36% больных, в то же время этот показатель для основной клинической группы составил только 7%. Иммунопрофилактика с использованием Ронколейкина[®] позволила в 3 раза снизить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений - с 20,4% до 7,3%. Наиболее ярко иммунокорректирующий эффект препарата проявлялся в подгруппе больных с ко-

лоректальным раком: послеоперационный период в основной группе протекал без осложнений, в группе «Плацебо» инфекционные осложнения возникали с частотой 23,8% ($p = 0,005$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционные методы лечения онкологических больных сегодня во многом достигли предела своих возможностей. В этих условиях основным резервом улучшения результатов лечения являются собственные возможности организма-опухоленосителя. Поэтому использование биотерапии для лечения онкологических заболеваний таит в себе большие перспективы, которые обусловлены, прежде всего, использованием цитокинов.

Ретроспективный анализ клинической эффективности препарата Ронколейкин[®] - рекомбинантного интерлейкина-2 человека – показывает, что он является необходимой составляющей в системе современных методов биотерапии онкологических заболеваний. Применение Ронколейкина[®] при лечении пациентов с определёнными онкологическими заболеваниями положительно влияет на частоту регрессии опухоли и выживаемость пациентов. В настоящее время Ронколейкин[®] включён в Национальное руководство по онкологии 2008 г. [25] и Клинические рекомендации по онкологии 2006 г. [15]. Углубление знаний о прогностических факторах, биологических особенностях опухолей и особенностях их взаимодействия с иммунной системой позволит реализовать новые возможности применения препарата. Сочетанное применение с вновь открываемыми противоопухолевыми средствами указывает на возможность создания новых оригинальных протоколов лечения онкологических больных.

Литература

1. Алексеев Б. Я. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. / Б. Я. Алексеев // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. – 24 с.
2. Алексеев Б.Я. Цитокиновая внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. / Б. Я. Алексеев // III ежегодная Росс. онкологич. конф. Санкт-Петербург, 1999. Материалы. – С .200.
3. Антимоник Н.Ю. Оценка эффективности иммунохимиотерапии больных диссеминированной меланомой кожи (результаты исследования по II фазе). / Н.Ю. Антимоник, Р.В. Орлова, С.А. Проценко и др. // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. - Часть I, с. 395.
4. Вардосанидзе В.К. Иммунопрофилактика Ронколейкином (рекомбинантный IL-2) послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных. / В.К. Вардосанидзе, К.В. Вардосанидзе, Д.Н. Егоров, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, Е.Р. Черных, А.А. Останин // Цитокины и воспаление. – 2005. - Том 4, № 2. - С. 115-116.
5. Виноградов В.М. Лучевая и химиоиммунотерапия больных с глиомами высоких степеней злокачественности. / В.М. Виноградов, С.В. Герасимов, О.Е. Молчанов и др. // Межрегион. научно-практич. конф. «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии». Барнаул, 2004. Материалы. - Том I, с.38.
6. Голощапов Р.С. Способ лечения метастазов колоректального рака в печени. / Р.С. Голощапов, Л.С. Коков, В.А. Вишне夫斯基, М.Н. Смирнов // Патент № 2241459 от 10.12.2004 г.
7. Голощапов Р.С. Регионарная артериальная химиоэмболизация и химиоиммуноэмболизация в комплексном лечении рака толстой кишки с метастазами в печень. / Р.С. Голощапов, Л.С. Коков, В.А. Вишне夫斯基, Д.А. Ионкин, Л.В. Елагина // Хирургия. – 2003. - № 7. - С. 66.
8. Гранов А.М. Способ лечения почечно-клеточного рака. *Методические рекомендации.* / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, П.Г. Таразов, М.И. Карелин, М.Н. Смирнов // Регистрационное удостоверение № ФС 2005/029 от 04.06.05. – Санкт-Петербург, 2005. – 15 с.
9. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты // Вопросы онкологии. – 2008. – №4. – С. 401.
10. Демидов Л.В. Рак почки: эволюция подходов к лечению. / Л.В. Демидов, И.В. Тимофеев // Врач. – 2007. – №10. – С. 84–87.
11. Демидов Л.В. Малые дозы цитокинов и их комбинация с 5-фторурацилом при диссеминированном раке почки. Предварительные результаты рандомизированного исследования. / Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев, И.Г. Маркина, В.Б. Матвеев, Н.А. Ветрова, Л.А. Костякова // Онкоурология. – 2006. – № 4. – С. 15.
12. Жаринов Г.М. Способ лечения инвазивного рака мочевого пузыря. / Г.М. Жаринов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.Н. Смирнов, М.В. Агафонова, В.Б. Климович, Н.Ю. Некласова // Патент № 2276605 от 2005.04.20.
13. Жаринов Г.М. Многокомпонентное органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря. *Пособие для врачей.* / Г.М. Жаринов, М.В. Агафонова, П.Г. Таразов, С.И. Горелов, Ю.В. Суворова, Н.Ю. Некласова, О.Е. Молчанов // Санкт-Петербург, 2007. – 28 с.
14. Карташев А.В. Опыт применения ронколейкина в комбинированной терапии злокачественных глиом головного мозга. / А.В. Карташев // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». Санкт-Петербург, 2005. Материалы. - С. 31.
15. Клинические рекомендации. Онкология. / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой // М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. – 720 с. /С. 410, 470/.
16. Красный С.А. Внутрипузырная иммунотерапия Ронколейкином (интерлейкин-2) в схеме комплексного лечения инвазивного рака мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования. / С.А. Красный // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 20.

17. Лихванцева В.Г. Клиническая оценка эффективности Ронколейкина[®] в комплексном лечении больных с поздними и генерализованными стадиями увеальной меланомы. / В.Г. Лихванцева // Науч. конф. “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2000”. СПб, 2000. Материалы симп. “Ронколейкин[®] – рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний”. – С. 35.
18. Лихванцева В.Г. Изучение механизма действия рекомбинантного IL-2 (pIL-2) на развитие метастатического процесса у пациентов с генерализованной формой увеальной меланомы. / В.Г. Лихванцева, О.С. Слепова, В.Р. Алиханова // Цитокины и воспаление. – 2002. - Том 1, № 2. - С. 77.
19. Лихванцева В.Г. Местные Эффекты Ронколейкина при системном введении у пациентов с увеальной меланомой. / В.Г. Лихванцева, Г.Г. Зиангирова, О.С. Слепова и др. // Медицинская иммунология. – 2003. - Том 5, № 3-4. - С.456.
20. Молчанов О.Е. Цитокинотерапия злокачественных опухолей интерлейкином-2. *Пособие для врачей.* / О.Е. Молчанов // СПб.: изд. «Ясный Свет», 2002. - 40 с.
21. Молчанов О.Е. Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 в онкологии. / О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, Г.М. Жаринов // Цитокины и воспаление. – 2002. - Том 1.- № 3.- С. 38.
22. Молчанов О.Е. Химиоиммунотерапия диссеминированных форм почечноклеточного рака с использованием интерферонов, рекомбинантного интерлейкина-2 и химиопрепаратов из группы фторпиримидинов. / О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.И. Школьник // Цитокины и воспаление. – 2002. - Том 1. - № 2. - С. 80.
23. Новик А.В. Оценка эффективности высоких доз интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи. / А.В. Новик, Р.В. Орлова, Н.А. Ермакова и др. // Межрегион. научно-практич. конф. «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии». Барнаул, 2004. Материалы. - Том 2, с. 93.
24. Новик А.В. Оценка эффективности высоких доз интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи. / А.В. Новик, Р.В. Орлова, Н.А. Ермакова и др. // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. - Часть I, с. 413.
25. Онкология: национальное руководство. / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова // М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. – 1072 с. /С, 767, 785/.
26. Останин А.А. Антигенспецифическая иммунотерапия в комплексном лечении больных злокачественными опухолями головного мозга. / А.А. Останин, М.И. Центнер, Н.А. Хонина и др. // Вопросы онкологии. – 2003. - Том 49, № 2. - С. 170.
27. Останин А.А. Ронколейкин[®] в иммунопрофилактике постхирургических инфекций. *Пособие для врачей.* / А.А. Останин, Е.Р. Черных, О.Ю. Леплина и др. // Новосибирск: ЗАО «Издательство «Скиф», 2005. – 31 с.
28. Промзелева Н.В. Опыт применения ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина-2, в химиоиммунотерапии распространённого колоректального рака. / Н.В. Промзелева, Е.Г. Промзелев, Т.А. Шорохова и др. // Межрегион. научно-практич. конф. «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии». Барнаул, 2004. Материалы. - Том 2, с. 106.
29. Русаков И.Г. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. *Пособие для врачей.* / И.Г. Русаков, Р.И. Якубовская, Б.Я. Алексеев // Москва, 1999. – 28 с.
30. Свадовский А.И. Способ лечения внутримозговой опухоли головного мозга. / А.И. Свадовский // Патент РФ № 2133624 от 27.07.1999 г.
31. Серегин И. В. Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря. / И. В. Серегин, К. М. Фигурин, В. М. Самойленко, М. В. Кисилевский // Клиническая медицина. – 2004. - Том 82, № 3. - С. 50.
32. Ступакова С.В. Регионарная внутриартериальная химиоиммунотерапия больных с метастазами колоректального рака печени. / С.В. Ступакова, А.В. Тетерин // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». СПб, 2005. Материалы. - С. 30.

33. Сутулов А.Ю. Молекулярные механизмы действия Ронколейкина при системном введении препарата у пациентов с увеальной меланомой. / А.Ю. Сутулов, В.Г. Лихванцева, Е.В. Степанова и др. // Медицинская иммунология. – 2003. - Том 5, № 3-4. - С.46.
34. Тетерин А.В. Комплексное лечение больных колоректальным раком. / А.В. Тетерин, С.В. Ступакова // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». СПб, 2005. Материалы. - С. 22.
35. Фигурин К. М. Химиотерапия и иммунотерапия рака мочевого пузыря. / К. М. Фигурин // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1993. – 46 с.
36. Шелепень К.Г. Опыт использования препарата «Ронколейкин» для профилактики гнойно-септических осложнений в онкологии. / К.Г. Шелепень, В.А. Хомич, С.В. Попов, В.В. Шейко // Terra Medica. – 2004. - № 1. - С. 33.
37. Demidov L. A randomized prospective study of low-dose interleukin-2 (IL-2) in combination with interferon-alpha (IFN) and 5-fluorouracil (5-FU) for metastatic renal cell carcinoma. Final results. / L. Demidov, G. Kharkevich, I. Tsimafev // ASCO, 2007. – Control/Tracking number: 07-AB-34520-ASCO.
38. Rosenberg S.A. Immunotherapy of cancer using interleukin-2: current status and future prospects. / S.A. Rosenberg // Immunol. Today. – 1988. – Vol. 9. – P. 58.
39. Rosenberg S.A. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. / S.A. Rosenberg, M.T. Lotze, L.M. Muul et al. // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 889.
40. Rosenberg S.A. Progress in human immunology and immunotherapy. / S.A. Rosenberg // Nature. – 2001. – Vol. 411. – P. 380.

Подписано в печать 10.11.08

Формат 60*84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Times. Печать офсетная. Усл. печ. л. 1.75

Тираж 1000 экз. Заказ № 10/11

Издательство «Новая Альтернативная Полиграфия»

199034, г. Санкт-Петербург, 2-я линия В.О., д. 5, лит. А, пом. 9Н

Отпечатано в типографии «Альтер Эго»

199195, г. Санкт-Петербург, В.О., пер. Декабристов, д. 7, лит. Н