

уровне это может проявляться склонностью к избеганию каких-либо конфронтаций и общей подавленностью.

Обращает на себя внимание и то, что показатель «Внешнее я-ограничение» ниже нормативного интервала в обеих группах. Это указывает на наличие главного способа психологической защиты — «рационализации», т.е. склонности игнорировать свои переживания в пользу разумных объяснений происходящего.

Обобщая изложенное, можно отметить, что 1/3 выборки имеет внормативный индекс психического здоровья, который не достигает уровня дезадаптации, но указывает на астенизацию и психоэмоциональное истощение. У пациентов снижены общая сексуальная активность и самооценка.

Уровень психического здоровья пациентов взаимосвязан с их отношением к болезни и ее последствиям. Так, мужчины с неблагоприятной картиной психического здоровья более фиксированы на восстановлении половой функции как на приоритетном смысле жизни, тогда как мужчины в нормативной группе психического здоровья рассматривают половую функцию как одну из жизненных ценностей.

Пациенты группы с неблагоприятной картиной психического здоровья характеризуются относительной сохранностью «Я-функций» личности с достаточным уровнем компенсации психической активности. Сочетание низких показателей самооценки и психической активности, проявляющееся неуверенностью в себе, может выражаться в повышенной обидчивости. Чувство недооцененности у пациентов данной группы компенсируется выраженной рационализацией происходящего, что может создавать повышенное психоэмоциональное напряжение.

Выявленные в ходе исследования особенности восприятия заболевания у мужчин с разной структурой личности и уровнем психического здоровья следует учитывать при взаимодействии с ними в стационаре и диспансерном наблюдении. Учет этих особенностей является способом выравнивания психоэмоционального фона, профилактики вторичной психической травматизации пациентов и эмоционального выгорания врачей при взаимодействии с мужчинами с диагнозом РПЖ.

## Литература

1. Аммон Г. Динамическая психиатрия / СПб: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 1995; 200 с.

2. Очерки динамической психиатрии. Транскультуральное исследование. Под ред. М.М. Кабанова, Н.Г. Незнанова / СПб: Изд-во НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2003; 438 с.

3. Бочаров В.В. Диагностика «глубинных» личностных тенденций: «Я-структурный тест». Методика оценки психического здоровья. Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности. Под ред. Л.И. Вассермана, О.Ю. Щелковой / СПб: Изд-во СПбГУ, 2014; 408 с.

## PERSONALITY STRUCTURE AND MENTAL HEALTH LEVEL AFTER SURGICAL TREATMENT IN MEN DIAGNOSED WITH PROSTATE CANCER

*M. Vagaitseva*<sup>1,3</sup>; *V. Chulkova*<sup>1,2</sup>, Candidate of Psychological Sciences; *E. Karpova*<sup>2</sup>, Candidate of Psychological Sciences; *V. Bocharov*<sup>2</sup>, Candidate of Psychological Sciences; *A. Karitsky*<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; *T. Semiglazova*<sup>1</sup>, MD

<sup>1</sup>N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University

<sup>3</sup>Hospice One, Saint Petersburg

*A total of 107 patients diagnosed as having prostate cancer were examined for their attitude to the disease and its influencing factors (personality structure, mental health level) after surgical treatment. The Ich-Struktur-Test nach Ammon (ISTA) was applied. It was shown that professional psychological care was apparent in view of the data obtained in the investigation.*

**Key words:** prostate cancer, personality structure, mental health.

## ВНУТРИПОЛОСТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РОНКОЛЕЙКИНОМ ПРИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СЕРОЗИТАХ

**К. Титов**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**М. Киселевский**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**И. Шубина**<sup>2</sup>,  
**Р. Израилов**<sup>1</sup>,  
**Н. Семенов**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский клинический научно-практический центр  
Департамента здравоохранения Москвы

<sup>2</sup>Российский онкологический научный центр  
им. Н.Н.Блохина, Москва

**E-mail:** ks-titov@mail.ru

*Оценены клиническая эффективность и безопасность внутривидовой иммуноотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 (Ронколейкин) у пациентов с опухолевыми серозитами, резистентных к системной противоопухолевой терапии.*

**Ключевые слова:** иммуноотерапия, опухолевые серозиты, интерлейкин-2.

Онкологии для повышения эффективности системы противоопухолевого иммунного ответа используют различные цитокины и активированные иммунокомпетентные клетки [1–3, 7, 8, 12]. Метод клеточной адаптивной иммуноотерапии основан на экстракорпоральной генерации из мононуклеарных лейкоцитов в присутствии рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ2) и лимфокинактивированных киллеров (ЛАК) с их последующим введением в организм больного [1, 2, 9, 10, 12]. Для реализации лизиса опухолевых клеток ЛАК, как и натуральным киллерам, не нужна антигенная презентация, в данном случае сигналом для киллинга служит слабая экспрессия или ее отсутствие на опухолевых клетках главного комплекса гистосовместимости (англ. МНС — major histocompatibility complex) [1–3, 12].

Нередко низко- и недифференцированные опухолевые клетки на различных стадиях прогрессии теряют МНС и, соответственно, становятся мишенью для натуральных киллеров и ЛАК. Группа американских ученых во главе с С. Розенбергом в начале 90-х годов прошлого столетия провела первые клинические исследования системного введения высоких доз ИЛ2 в комбинации с ЛАК-клетками. Клиническая эффективность данного вида клеточной терапии составила не более 20–25%, причем сопровождалась выраженными токсическими реакциями [8, 9].

В последние годы появились новые сведения об эффективном применении ИЛ2/ЛАК-иммуноотерапии при различных злокачественных новообразованиях [4–8, 11]. Лучший клинический эффект получен при локальном введении низких доз ИЛ2 и ЛАК, в частности при внутривидовой терапии опухолевых серозитов [1–3, 12]. Внутривидовое введение ИЛ2 и аутологических ЛАК-клеток продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость

такой терапии; общий объективный ответ составил 94,5% [12, 13].

К сожалению, проведение клеточной противоопухолевой терапии возможно в немногих онкологических учреждениях нашей страны, поскольку для этого нужны особая подготовка сотрудников, специальное оборудование и стерильный модуль. Кроме того, клеточная терапия – дорогостоящий метод лечения, это также ограничивает его применение в отечественной онкологии и, что также немаловажно, в России пока отсутствует законодательная база для применения клеточных биотехнологий в медицине.

С учетом перечисленного стала ясна необходимость исследования по изучению цитокиновой монотерапии с применением отечественного препарата Ронколейкин (рекомбинантный ИЛ2 человека, ООО НПК «Биотех», Россия).

Целью нашего исследования была оценка клинической эффективности и переносимости внутривенной иммунотерапии Ронколейкином у пациентов с опухолевым плевритом, асцитом и перикардитом, резистентных к системной противоопухолевой терапии.

В исследование были включены 21 (25,9%) мужчина и 60 (74,1%) женщин (всего – 81 пациент; медиана возраста составила 57,4 года) с экссудативными формами злокачественных новообразований: 35 – с односторонними опухолевым плевритом (немелкоклеточный рак легкого – у 5, рак молочной железы – у 22, рак почки – у 3, рак яичников – у 5), 31 – с опухолевым асцитом (рак яичников – у 17, рак желудка – у 10, рак толстой кишки – у 2, рак поджелудочной железы – у 2) и 15 больных опухолевым перикардитом (у 6 – немелкоклеточный рак легкого, у 5 – рак молочной железы, у 3 рак яичников и у 1 – рак почки). Во всех случаях опухолевый серозит был морфологически подтвержден. До начала иммунотерапии состояние у 15 (18,5%) пациентов соответствовало ECOG-1, у 50 (61,7%) – ECOG-2 и у 16 (19,8) – ECOG-3.

Все больные до начала иммунотерапии Ронколейкином получали различные виды лечения. На момент включения в исследование по изучению внутривенной иммунотерапии у большинства уже была резистентность к различным видам противоопухолевой системной терапии (после 1–3 линий).

Объем экссудата при его первичной эвакуации составил при плеврите от 1,5 до 5,5 л, при асците – от 3,0 до 10,0 л, при перикардите – от 200 до 700 мл. Серозные полости дренировали по стандартным методикам и для проведения иммунотерапии устанавливали в них системы «Плеврокан». У всех пациентов перед началом внутривенной иммунотерапии, в середине курса и по окончании терапии брали экссудат для цитологического исследования по стандартным методикам с целью оценки наличия опухолевого процесса и его регрессии, а также определения количества лимфоидных клеток. Иммунофенотип лимфоцитов экссудатов, генерированных ИЛ2 в процессе иммунотерапии Ронколейкином, изучали методом проточной цитометрии на цитофлюориметре BD Sante II (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител (Miltenyi Biotec Inc., Германия) к поверхностным антигенам лимфоцитов, меченных флюорохромами. Популяцию лимфоцитов идентифицировали на основе комбинации прямого и бокового светорассеяния и размера клеток. При учете результатов подсчитывали не менее 5000 клеток.

После цитологической верификации опухолевого серозита в серозную полость вводили Ронколейкин по 1 млн МЕ

## РОНКОЛЕЙКИН

**Клиническая эффективность внутриполостной ИЛ2-иммунотерапии у больных с химиорезистентными опухолевыми серозитами, n (%)**

Клиническая эффективность	Плеврит (n=35)	Асцит (n=31)	Перикардит (n=15)
ПО	13 (37,2)	6 (19,4)	8 (53,4)
ЧО	15 (42,8)	13 (41,9)	5 (33,3)
Объективный ответ	28 (80,0)	19 (61,3)	13 (86,7)
Без эффекта	7 (20,0)	12 (38,7)	2 (13,3)
Рецидив серозита	8 (22,8)	7 (25,6)	1 (6,6)
Продолжительность ответа, мес	7,9	4,8	3,2

ежедневно (5 введений при перикардите, 10 – при плеврите и 15 – при асците). До начала лечения и в дальнейшем каждые 1–2 дня (перед введением Ронколейкина) серозную полость максимально осушали. После окончания иммунотерапии «Плеврокан» из серозной полости удаляли. Объективный эффект от иммунотерапии оценивали с помощью лучевых методов диагностики (УЗИ, КТ) через 3–4 нед после завершения иммунотерапии и далее – каждые 3 мес

До начала внутриполостной иммунотерапии Ронколейкином у 62 (76,5%) больных в удаленном из серозной полости экссудате было обнаружено большое количество опухолевых клеток, у 19 (23,5%) – единичные клетки рака, у всех больных присутствовали лимфоидные клетки – от 1–3 до 12–16 в поле зрения. В середине иммунотерапии в экссудате опухолевые клетки отсутствовали либо были представлены в незначительном количестве в стадии деградации; как правило, преобладали клетки типа иммунобластов (активированные лимфоциты) 15–20 в поле зрения, встречались единичные клетки мезотелия. По окончании иммунотерапии в большинстве случаев опухолевые клетки отсутствовали, преобладали активированные формы лимфоцитов, которые морфологически и иммунофенотипически соответствовали ЛАК-клеткам (отмечено увеличение числа клеток, экспрессирующих маркеры натуральных киллеров CD16 и CD56, активационные антигены CD25, CD38 и HLA-DR, молекулы адгезии CD57 и CD58).

Цитологические показатели при отсутствии в экссудате по окончании иммунотерапии опухолевых клеток прямо коррелировали с положительным клиническим эффектом. При опухолевом плеврите объективный ответ на внутриплевральную ИЛ2-иммунотерапию отмечался у 28 (80,0%) пациентов: полный (ПО) – у 13 (37,2%), частичный (ЧО) – у 15 (42,8%); у 7 (20,0%) больных эффект отсутствовал. У 8 (22,8%) пациентов в разные сроки выявлены рецидивы плеврита после внутриплеврального лечения. Продолжительность ответа на внутриплевральную ИЛ2-иммунотерапию у больных с клиническим эффектом составила 7,9 мес.

При опухолевом асците объективный ответ на внутрибрюшинную ИЛ2-иммунотерапию отмечен у 19 (61,3%) больных: ПО – у 6 (19,4%), ЧО – у 13 (41,9%); отсутствие эффекта – у 12 (38,7%). У 7 (25,6%) больных в различные сроки были выявлены рецидивы асцита после иммунотерапии. Продолжительность ответа на внутрибрюшинную ИЛ2-иммунотерапию у больных с клиническим эффектом составила 4,8 мес.

При опухолевом перикардите объективный ответ на внутриперикардальную ИЛ2-иммунотерапию отмечался у 13 (86,7%) больных: ПО – у 8 (53,4%), ЧО – у 5 (33,3%);

отсутствие эффекта – у 2 (13,3%) пациентов. У 1 (6,6%) больного после иммунотерапии выявлен рецидив перикардита. Продолжительность ответа на внутриперикардальную ИЛ2-иммунотерапию у больных с клиническим эффектом составила 3,2 мес (см. таблицу).

Пациенты с опухолевыми серозитами в основном хорошо переносили внутриполостную иммунотерапию Ронколейкином. В отличие от системной

цитостатической химиотерапии иммунотерапия гораздо реже сопровождалась побочными эффектами, главным образом это были явления гриппоподобного синдрома: гипертермия и общая слабость (в 86,4% случаев). Как правило, реакция гипертермии у больных проявлялась после 1–2 введений Ронколейкина через 1–2 ч от начала иммунотерапии и наблюдалась в течение 3–6 ч, после чего постепенно температура понижалась до исходной, иногда даже без применения антипиретических препаратов.

При этом важно отметить, что на фоне иммунотерапии Ронколейкином не было случаев гематологической, почечной и нейротоксичности.

Вместе с тем гипертермию не следует расценивать только как побочную реакцию иммунотерапии; главным образом она служит проявлением специфического действия ИЛ2 на стимуляцию системы противоопухолевого иммунитета.

Таким образом, в процессе внутриполостной ИЛ2-иммунотерапии Ронколейкином, согласно результатам цитологического и иммунофенотипического исследования экссудата, у больных с опухолевыми серозитами на фоне появления активированных лимфоцитов отмечается дегенерация опухолевых клеток с их последующим исчезновением, что коррелировало с наступлением объективного клинического эффекта.

Внутриполостная ИЛ2-иммунотерапия у больных с опухолевыми серозитами, резистентными к системной терапии, характеризуется высокой клинической эффективностью и хорошей переносимостью. Полученные данные позволяют заключить, что внутриполостная иммунотерапия Ронколейкином может эффективно применяться у больных с опухолевыми серозитами в случае прогрессирования заболевания после 1–3 линий системной лекарственной терапии.

## Литература

1. Сельчук В.Ю., Бычков М.Б., Киселевский М.Б. Опухолевые серозиты. / М.: Практическая медицина, 2011; с. 278.
2. Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж. и др. Сравнение эффективности и переносимости внутрибрюшинной клеточной и ИЛ-2-иммунотерапии у больных с химиорезистентными асцитными формами рака желудка // Рос. онкол. журн. – 2014; 3: 24–8.
3. Киселевский М.В. Адоптивная иммунотерапия при злокачественных опухолях // Вестник ПАМН. – 2003; 1: 40–4.
4. Xue S., Stauss H. Enhancing immune responses for cancer therapy // Cell Mol. Immunol. – 2007; 4 (3): 173–84.
5. Manjili M. Revisiting cancer immunoediting by understanding cancer immune complexity // J. Pathol. – 2011; 224 (1): 5–9.
6. Wang E., Panelli M., Monsurró V. et al. A global approach to tumor immunology // Cell Mol. Immunol. – 2004; 1 (4): 256–65.

7. Sutlu T., Alici E. Natural killer cell-based immunotherapy in cancer: current insights and future prospects // J. Intern. Med. – 2009; 1: 154–81.

8. June C. Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic // J. Clin. Invest. – 2007; 117 (6): 1466–76.

9. Rosenberg S., Lotze M., Yang J. et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 1993; 85 (8): 622–32.

10. Hontscha C., Borck Y., Zhou H. et al. Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC) // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2011; 137 (2): 305–10.

11. Sangiolo D. Cytokine induced killer cells as promising immunotherapy for solid tumors // J. Cancer. – 2011; 2: 363–8.

12. Liu X., Li D., Zhang C. et al. Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogeneic LAK cells combined with rIL-2 // Chin. Med. Sci. J. – 1993; 8(3): 186–9.

13. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E. et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants // Science. – 2002; 295: 2097–100.

#### INTRA-CAVITY RONKOLEYKIN IMMUNOTHERAPY IN TREATMENT RESISTANT PATIENTS WITH MALIGNANT EFFUSIONS

**K. Titov<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; Professor **M. Kiselevsky<sup>2</sup>**, MD; **I. Shubina<sup>2</sup>**; **R. Izrailov<sup>1</sup>**; **N. Semenov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Moscow Clinical Research Centre

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Moscow

*The study evaluated feasibility, safety and effectiveness in combination with recombinant interleukin-2 (IL2) used for antitumor immunotherapy. The clinical study involved cancer patients with metastatic effusions resistant to systemic chemotherapy. The results showed that intra-cavity IL2-immunotherapy was highly effective and well tolerated in treatment of patients with malignant effusions.*

**Key words:** immunotherapy, metastatic effusions, interleukin-2.

## СОХРАННОСТЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯЗЫКА

**В. Татчихин<sup>1</sup>**,

**В. Аничкин<sup>2</sup>**, доктор медицинских наук, профессор,

**С. Шилько<sup>3</sup>**, кандидат технических наук

<sup>1</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Беларусь

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

<sup>3</sup>Институт механики металлополимерных систем им. В.А. Белого НАН Беларуси, Гомель, Беларусь

**E-mail:** shilko\_mpri@mail.ru

*Через 9–14 мес после обширных внутриротовых резекций функции орального и фарингеального транспорта пищи и артикуляции восстанавливаются. При лечении рака языка наиболее эффективным в функциональном отношении следует считать способ V-образной резекции языка с одномоментной глоссопластикой.*

**Ключевые слова:** рак языка, внутриротовые резекции, глоссопластика, сохранность функций.

В соответствии с мировой статистикой, рак слизистой оболочки (СО) полости рта занимает по распространенности 6-е место среди злокачественных новообразований [1, 2]. На рак языка приходится 74% всех злокачественных опухолей СО полости рта, причем на боковой поверхности он возникает в 72%, а в передней трети языка – в 3% случаев [2–4]. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 40–60 лет – наиболее трудоспособную группу населения [2, 3].

Отечественные и зарубежные онкологи отдают предпочтение комбинированному методу лечения рака языка и СО дна полости рта, при котором оперативное вмешательство является ведущим компонентом. Объем резекции зависит от локализации и распространенности процесса [2–5]. При локализации рака на боковой поверхности СО и языка в средней или задней трети наиболее распространенной является эндооральная гемиглоссэктомия [3–5], при его локализации в передней трети языка выполняют парциальную резекцию [3]. Однако половинная и парциальная резекция тела языка – весьма травматичное вмешательство, которое, помимо эстетических изъянов, сопровождается стойкими нарушениями функций жевания, глотания и речи [3–8].

Совершенствование методов хирургического лечения рака языка и СО дна полости рта определяется необходимостью повышения эффективности лечения и реабилитации, обеспечивающих сохранность указанных физиологических и биомеханических функций.

В отделении опухолей головы и шеи Гомельского областного клинического онкологического диспансера за 2007–2012 гг. проведено хирургическое лечение 41 пациенту (мужчин было 34, женщин – 7, возраст – от 43 до 78 лет; средний воз-