

Международный научно-практический журнал

2016, том 4, №1-2

# Иновационные технологии в медицине

International scientific-practical journal | Revista científica-práctica internacional

INNOVATIVE TECHNOLOGY MEDICINE  
INNOVADOR TECNOLOGÍA MEDICINA

Иновация – это процесс, в котором идея приобретает экономическое содержание  
Иновация – это внедренный в производство объект.  
Иновация невозможна без полноценного общения, обмена опытом  
ее применения внутри профессионального сообщества,  
информирования о достигнутых результатах.

ISSN 2309-740X



9 772309 740000



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

<b>Генетика. Оригинальные исследования</b>			
Генотипирование как основа профилактики лекарственно-индуцированного синдрома Стивенса-Джонсона – токсического эпидермального некролиза у детей Дюбова Т.П., Жерносок В.Ф. ....	10	<b>Genetics. Original Research</b>	
<b>Лучевая диагностика.</b>		<b>Genotyping as the basis for prevention of drug-induced Steven's Johnson syndrome toxic epidermal necrolysis in children</b>	<b>Dubova T., Zhernosok V.</b> ..... 10
<b>Оригинальные исследования</b>		<b>Radiodiagnosis.</b>	
Ультразвуковой мониторинг интерстициальной лазерной фотокоагуляции при лечении очаговой патологии щитовидной железы Гуминский А.М., Короткевич П.Е., Демидчик Ю.Е. ....	18	<b>Original Research</b>	
<b>Онкология. Обзор</b>		<b>Ultrasound monitoring of interstitial laser photocoagulation at treatment of thyroid nodules</b>	<b>Guminskiy A., Korotkevich P., Demidchik Yu.</b> ..... 18
Возможности интерлейкина-2 в терапии В-клеточных неходжкинских лимфом Каленик О.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. ....	29	<b>Oncology. Overview</b>	
<b>Офтальмология.</b>		<b>The role of interleukin-2 in treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas</b>	<b>Kalenik O., Zhavrid E., Sachivko N.</b> ..... 29
<b>Оригинальные исследования</b>		<b>Ophthalmology.</b>	
Исследование функциональных изменений в фоторецепторных клетках наружного слоя и нейронах второго уровня сетчатки у пациентов на разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы с использованием нейрофизиологических методов Стоцкая Л.М. ....	40	<b>Original Research</b>	
<b>Хирургия. Обзор</b>		<b>The study of functional changes in the outer layer of photoreceptor cells and retinal neurons of the second level in patients at different stages of primary open angle glaucoma using neurophysiologic techniques</b>	<b>Stotska L.</b> ..... 40
Девитализация клапанных аллографтов: исторические аспекты и опыт РНПЦ «Кардиология» Щетинко Н.Н., Спиридонов С.В., Одинцов В.О., Шкет А.П., Бушкевич М.И., Мозгова Е.А., Юдина О.А., Смолякова Р.М., Субоч Е.И., Колядко Н.Н., Дрык С.И., Островский Ю.П. ....	48	<b>Surgery. Overview</b>	
<b>Хирургия. Оригинальные исследования</b>		<b>Heart valve decellularisation: historic data and experience of RSPC "Cardiology"</b>	<b>Shchetsinik N., Spiridonov S., Odintsov V., Shket A., Bushkevich M., Mozgova E., Yuzina O., Smolyakova R., Suboch E., Kaliadka N., Dryk S., Ostrovsky Yu.</b> ..... 48
Сравнительная оценка сфинктеросохраняющих методов лечения свищей прямой кишки с использованием лазерных хирургических технологий и клеточной аутотрансплантации Шахрай С.В. ....	68	<b>Surgery.</b>	
<b>Эндокринология.</b>		<b>Original Research</b>	
<b>Оригинальные исследования</b>		<b>Comparative assessment of treatment methods of fistulas of the rectum using laser surgical devices and cell autotransplantation with preservation of the sphincter</b>	<b>Shkhray S.</b> ..... 68
Генетические предикторы минеральной плотности кости у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа молодого возраста Дыдышко Ю.В., Шепелькевич А.П. ....	77	<b>Endocrinology.</b>	
<b>Хроника Сколково</b> .....	95	<b>Original Research</b>	
		<b>Genetic predictors of bone mineral density in young patients with type 1 diabetes mellitus</b>	<b>Dydyshko Yu., Shepelkevich A.</b> ..... 77
		<b>«Skolkovo» Chronicle</b> .....	95

УДК: 616-006. 441:615.03(476)

Каленик О.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В.  
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Kalenik O., Zhavrid E., Sachivko N.  
N.N.Alexandrov Republican Research Centre for Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus

## Возможности интерлейкина-2 в терапии В-клеточных неходжкинских лимфом

The role of interleukin-2 in treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas

### Резюме

В представленном обзоре обобщены имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований о применении интерлейкина-2 в терапии В-клеточных неходжкинских лимфом. Обсуждается возможность повышения противоопухолевой активности ритуксимаба при одновременном применении интерлейкина-2, способного повышать антителозависимую цитотоксичность этого моноклонального антитела. Представлены результаты собственного исследования.

**Ключевые слова:** В-клеточные неходжкинские лимфомы, ритуксимаб, интерлейкин-2.

### Abstract

There is presented the review of experimental and clinical studies of the usage of interleukin (IL)-2 in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphomas. The potential role of IL-2 in increase of antitumor effect of rituximab through increase of antibody-dependent cellular cytotoxicity of above-mentioned monoclonal antibody is discussed. The results of our own study are shown.

**Keywords:** B-cell non-Hodgkin's lymphomas, rituximab, interleukin-2.

## ВВЕДЕНИЕ

В-клеточные неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют из себя гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, источником возникновения которых являются В-лимфоциты в различных стадиях развития. К данному фенотипу относится примерно 90% всех НХЛ.

Характерной особенностью большинства В-клеточных НХЛ является наличие на поверхности лимфоидных клеток антигена CD20, который экспрессируется как злокачественными, так и нормальными клетками-предшественниками и зрелыми лимфоцитами. На клетках, отвечающих за кроветворение (стволовые клетки) и

В-клеточный иммунитет (плазматические клетки, клетки памяти), антиген CD20 практически отсутствует.

В настоящее время стандартом лечения данного типа НХЛ является включение в различные режимы химиотерапии ритуксимаба, моноклонального химерического антитела мыши/человека, иммуноглобулина класса IgG, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 на поверхности нормальных и злокачественных В-клеток. Гибель опухолевых клеток при этом осуществляется как благодаря прямому антипролиферативному действию и индукции апоптоза, так и иммуноопосредованным механизмом антитело- и комплементзависимой цитотоксичности [1–3]. Известно также, что ритуксимаб сенсibiliзирует линии В-клеточной лимфомы человека к цитостатическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов.

Проведенные клинические испытания и последующий опыт клинического применения показали широкие терапевтические возможности ритуксимаба. Добавление его к различным стандартным режимам химиотерапии значительно повышает частоту полных ремиссий, снижает частоту рецидивов и случаев первичной химиорезистентности, увеличивает бессобытийную и общую выживаемость по сравнению со стандартным лечением. При этом повышение эффективности в равной мере относится как к агрессивной, так и индолентной протекающим вариантам болезни [4–9].

Однако несмотря на высокую эффективность в целом, определенное число пациентов демонстрирует резистентность к этому препарату, что обуславливает необходимость разработки новых подходов для усиления противоопухолевой активности ритуксимаба или преодоление резистентности к нему. Одним из таких подходов может быть дополнительное использование цитокинов, в частности рекомбинантного интерлейкина-2 (rИЛ-2).

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности включения rИЛ-2 в стандартную схему R-СНОР у ранее нелеченных пациентов, страдающих В-клеточными НХЛ, в рандомизированном проспективном исследовании.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Характеристика объекта исследования.** Исследование проводилось с участием 138 пациентов с В-клеточными НХЛ, которым в РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова проведено лечение в период с марта 2006 по декабрь 2011 гг. Возраст пациентов находился в пределах от 19 до 78 лет (медиана – 50 лет). Стадия болезни не ограничивалась, в случае индолентного варианта НХЛ должны были быть показания для начала лечения. Общее состояние пациентов, оцениваемое по критериям восточной онкологической группы (ECOG), должно было находиться в пределах 0–2 баллов, а ожидаемая длительность жизни составлять более 3 мес.

В исследование не включались пациенты с поражением центральной нервной системы, тяжелой сопутствующей патологией или наличием в анамнезе другого злокачественного новообразования. Также критерием исключения являлось наличие противопоказаний к назначению доксорубина (снижение сократительных функций миокарда по эхокардиографии) или винкристина (в связи с имеющимися неврологическими расстройствами).

Ограничительными лабораторными показателями для включения в исследование являлись: уровень креатинина  $>150,0$  ммоль/л, билирубина  $>30,0$  ммоль/л, АСТ/АЛТ в 2,5 раза выше верхней границы нормального значения, содержание нейтрофилов  $<1,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитов  $<75,0 \times 10^9$ /л.

Обязательное обследование до начала лечения включало: физикальный осмотр; компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и таза; ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов, брюшной полости и таза; миелограмму и трепан-биопсию костного мозга; сцинтиграфию тела с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом; общий и биохимический анализы крови; эхокардиографию; цитологическое исследование спинномозговой жидкости у пациентов с поражением яичек или костей черепа.

Путем рандомизации с использованием метода случайных чисел пациенты разделены на две группы. В 1-й группе (контрольная) проводилась стандартная химиотерапия по схеме R-СНОР, во 2-й группе (основная) – R-СНОР+гИЛ-2. Общая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Исследуемые группы пациентов были полностью сопоставимы по основным параметрам, имеющим прогностическое значение, статистически значимые различия по приведенным показателям в группах отсутствовали ( $p>0,05$ ). Большинство пациентов в обеих группах имели распространенную (III–IV) стадию болезни (63,3% R-СНОР и 77,1% в группе R-СНОР+гИЛ-2).

**Таблица 1**  
Общая характеристика пациентов

Показатели	Группа	
	R-СНОР	R-СНОР+гИЛ-2
Число пациентов	68	70
Пол (мужской/женский)	33/35	26/44
Возраст (лет), абс., (%): Медиана (разброс значений) $\geq 60$ лет, абс., (%)	46 (19–73) 26 (39,0)	47 (19–76) 22 (32,0)
Стадия заболевания, абс., (%): I–II III–IV	25 (36,7) 53 (63,3)	16 (22,8) 54 (77,2)
ЛДГ выше нормы (абс., %)	48 (70,5)	49 (70,0)
Физический статус (ECOG) $\geq 2$ , абс., (%)	24 (35,3)	26 (37,1)
Экстранодальное поражение $\geq 2$ , абс., (%)	27 (39,7)	28 (40,0)
МПИ, абс., (%): 0–1 2 $\geq 3$	19 (27,9) 15 (22,1) 34 (50,0)	15 (21,4) 12 (17,1) 43 (61,5)
Морфологические варианты опухоли, абс., (%): диффузная В-крупноклеточная фолликулярная лимфоцитарная мантинноклеточная	49 (72,1) 4 (5,9) 11 (16,1) 4 (5,9)	47 (67,1) 6 (8,6) 11 (15,7) 6 (8,6)
Экстранодальное поражение, абс., (%): костный мозг легкие плевра печень желудочно-кишечный тракт скелет яичники яички селезенка	18 (26,4) 8 (11,8) 6 (8,8) 6 (8,8) 5 (7,4) 9 (13,2) 1 (1,5) 1 (1,5) 15 (22,1)	15 (21,4) 11 (15,7) 7 (10,0) 5 (8,6) 6 (12,0) 5 (7,1) 1 (1,4) 0 14 (20,0)

данного режима было бесперспективным, и требовалась его замена (15,2% в контрольной группе и 8,0% – в основной).

За период наблюдения в общей когорте пациентов было зарегистрировано 60 смертей, из них от причин, связанных с основным заболеванием – 42 (в группе R-СНОР умерли 25 пациентов, в группе R-СНОР+гИЛ-2 – 17).

Медиана периода наблюдения при анализе СВ в общей когорте пациентов составила 83,4 мес., медиана времени жизни достигнута не была, показатели 5- и 10-летней СВ составили соответственно  $67,8 \pm 4,2\%$  и  $66,3 \pm 4,3\%$ .

При анализе выживаемости в зависимости от вида проведенного лечения статистически значимые различия не выявлены ( $p_{\log\text{-rank}}=0,1$ ). Установлено, что в группе пациентов, получивших режим R-СНОР, медиана выживаемости достигнута не была, 10-летняя СВ составила  $58,8 \pm 6,5\%$ . В группе R-СНОР+гИЛ-2 медиана времени жизни также достигнута не была, 9-летняя РСВ составила  $73,7 \pm 6,5\%$  (рис. 1).

Как следует из рис. 1, большинство смертей от основного заболевания как в основной, так и в контрольной группах относилось к первым 4 годам наблюдения. Хотя в целом различия между группами статистически не достоверны, однако имеющиеся данные позволяют отметить наличие тенденции к улучшению результатов при включении гИЛ-2 в режим R-СНОР.

При проведении сравнительного анализа в качестве изучаемых факторов, потенциально влияющих на выживаемость пациентов, выступали: использованная схема химиотерапии (R-СНОР+гИЛ-2 против R-СНОР), морфологический вариант опухоли (высоко агрессивная НХЛ против индолентной), наличие симптомов интоксикации, зона нодального поражения (выше диафрагмы, ниже диафрагмы, выше и ниже диафрагмы), значение МПИ, пол пациента, а также ряд гематологических показателей (гемоглобин, количество эритроцитов, скорость их оседания [СОЭ], количество лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови).

В табл. 2 представлены результаты моновариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса между переменными.

Согласно полученным результатам, статистически значимое влияние на риск смерти от НХЛ оказывало значение МПИ, распространенность нодального поражения и

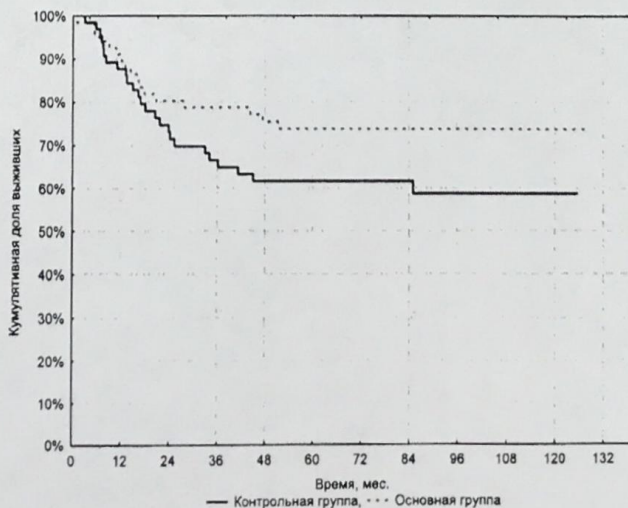


Рис. 1. СВ в зависимости от проведенного лечения ( $p_{\log\text{-rank}}=0,1$ )

**Таблица 2**  
**Однофакторный анализ переменных**

Переменные	ОР	95% ДИ	p
Схема лечения: R-CHOP против R-CHOP+гИЛ-2	0,6	0,3–1,1	0,1
Пол: мужской против женского	1,5	0,8–2,8	0,2
Морфологический вариант НХЛ: высоко агрессивная против индолентной	0,8	0,4–1,6	0,7
Значение МПИ: 0–2 против $\geq 3$	2,8	1,4–5,6	0,03
Симптомы интоксикации (нет/есть)	1,4	0,7–2,7	0,3
Зона нодального поражения: выше диафрагмы	1,0	–	–
ниже диафрагмы	3,6	1,2–10,7	0,02
выше и ниже диафрагмы	2,6	1,1–6,3	0,03
Гемоглобин менее 110 г/л	2,1	1,1–4,2	0,047
Эритроциты менее $3,7 \times 10^{12}/л$	1,8	0,6–5,0	0,2
Лейкоциты менее $4,0 \times 10^9/л$	1,0	0,9–1,1	0,6
Тромбоциты менее $160,0 \times 10^9/л$	1,0	0,9–1,1	0,8
СОЭ выше 15 мм/ч	1,1	0,6–2,1	0,7

снижение уровня гемоглобина в крови, другие изученные показатели в качестве прогностических факторов статистической значимости не имели.

При многофакторном анализе методом одновременного включения предикторов в модель статистически значимое влияние на СВ (независимое прогностическое значение) имела только группа риска неблагоприятного течения заболевания, определяемая по значению МПИ (табл. 3).

Данные о показателях СВ в зависимости от группы прогноза (значения МПИ) представлены в табл. 4 и на рис. 2.

Учитывая, что значение МПИ оказалось единственным прогностическим фактором относительно СВ в общей когорте пациентов, был проведен подгрупповой анализ отдаленных результатов в зависимости группы прогноза и схемы лечения.

**Таблица 3**  
**Многофакторный анализ переменных**

Переменные	ОР	95% ДИ	p
Значение МПИ: 0–2 против $\geq 3$	2,4	1,1–5,1	0,022
Зона нодального поражения: выше диафрагмы	1,0	–	–
ниже диафрагмы	2,7	0,90–8,5	0,09
выше и ниже диафрагмы	1,8	0,7–4,5	0,2
Гемоглобин менее 110 г/л	1,6	0,8–3,5	0,2

**Таблица 4**  
**СВ в зависимости от МПИ**

МПИ	Показатели выживаемости			P <sub>log-rank</sub>
	Медиана, мес.	5-летняя, % $\pm$ SE	9-летняя, % $\pm$ SE	
0–2	Не достигнута	80,1 $\pm$ 5,1	80,1 $\pm$ 5,1	0,002
3–5	Не достигнута	56,8 $\pm$ 6,0	54,1 $\pm$ 6,3	

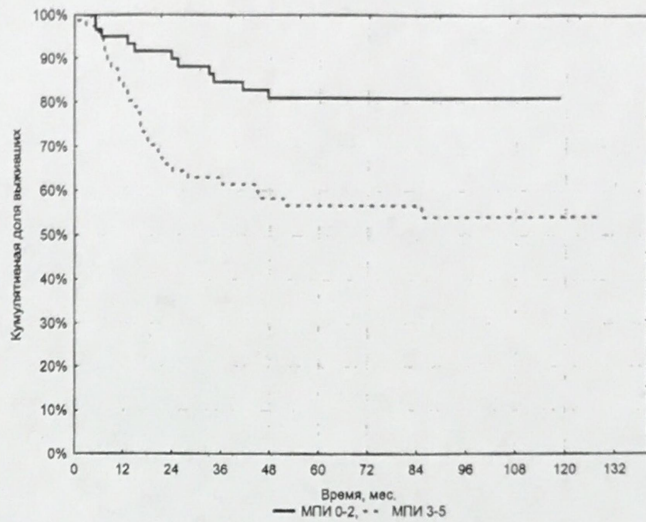


Рис. 2. СВ в зависимости от значения МПИ ( $p_{\log\text{-rank}}=0,002$ )

Было выявлено, что у пациентов с благоприятным прогнозом (МПИ 2 и менее) показатели СВ для схем R-СНОР+гИЛ-2 и R-СНОР статистически значимо не различались: медиана выживаемости не достигнута, 9-летняя СВ составила соответственно  $85,0\pm 6,9\%$  и  $77,6\pm 6,9\%$  ( $p = 0,6$ ) (рис. 3).

Напротив, у пациентов с неблагоприятным прогнозом (значение МПИ 3–5) была получена существенная разница в показателе СВ в пользу дополнительного применения гИЛ-2 к стандартной схеме R-СНОР: 10-летняя СВ пациентов, получивших R-СНОР+гИЛ-2, составила  $66,0\pm 7,7\%$  (медиана выживаемости не достигнута), в то время как после схемы R-СНОР 10-летняя СВ оказалась на 25,5% ниже и составила  $40,5\pm 9,3\%$  (медиана СВ – 36,2 мес.) ( $p=0,049$ ) (рис. 4).

Полученные данные дают основания предполагать, что гИЛ-2 позволяет более длительно поддерживать (сохранять) достигнутый лечебный эффект.

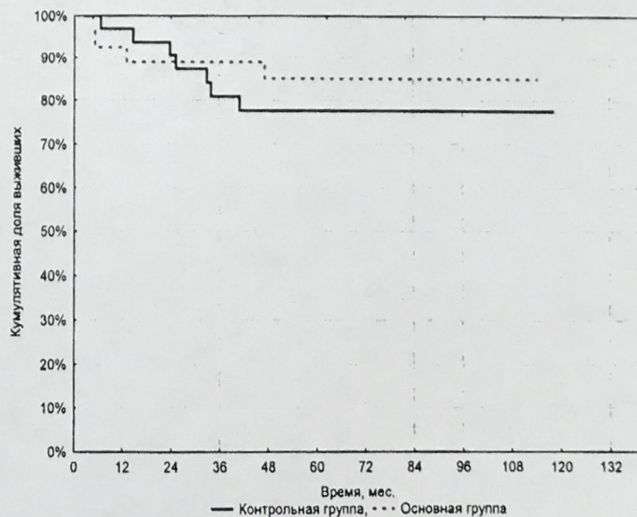


Рис. 3. СВ в зависимости от проведенного лечения при значении МПИ 0-2 ( $p_{\log\text{-rank}}=0,6$ )



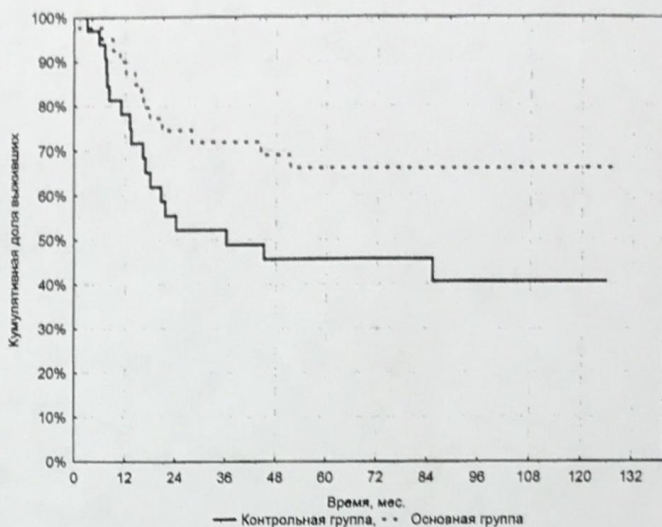


Рис. 4. СВ в зависимости от проведенного лечения при значении МПИ 3-5 ( $p_{\text{log-rank}}=0,049$ )

Внедрение в клиническую практику ритуксимаба позволило значительно повысить эффективность лечения В-клеточных НХЛ с различным прогнозом течения заболевания, что подтверждено рядом крупных рандомизированных исследований. Однако как свидетельствует накопленный клинический опыт, у определенного числа пациентов имеет место резистентность к этому моноклональному антителу, механизм которой не до конца изучен. Предполагается, что помимо отсутствия CD20-антигена [10, 11], такая ситуация может быть связана с активацией путей выживаемости В-клеток [12], повышением экспрессии ингибиторов комплемента CD55 и CD59 [13, 14] или повреждением функции клеточных медиаторов антителозависимой клеточной цитотоксичности [15, 16]. Разработка подходов преодоления этих возможных механизмов резистентности ритуксимаба может быть одним из методов повышения его эффективности. В этом плане весьма перспективным представляется использование цитокинов, в частности ИЛ-2.

ИЛ-2 продуцируется активированными Т-клетками (Т-хелперы), имеет многочисленные функции и является центральным регуляторным цитокином иммунного ответа, стимулируя пролиферацию и дифференцировку клеток, участвующих в его реализации. Клетками-мишенями для действия ИЛ-2 являются Т- и В-лимфоциты, НК-клетки и моноциты/макрофаги. Одной из важнейших его функций следует рассматривать стимуляцию пролиферации активированных антигеном CD4+ и CD8+лимфоцитов, что приводит к их клональному увеличению и стимуляции цитотоксической активности CD8+лимфоцитов. Весьма важным в этом плане является также увеличение под действием ИЛ-2 цитотоксической активности НК-клеток, выполняющих главную роль в уничтожении опухолевых клеток.

Если принять во внимание, что одним из механизмов действия ритуксимаба является антителозависимая цитотоксичность, то теоретически можно предположить, что включение ИЛ-2 в ритуксимаб-содержащие режимы химиотерапии должно сопровождаться усилением цитостатического эффекта, и, как следствие, повышением эффективности лечения. Эта концепция имеет подтверждение в ряде выполненных доклинических и клинических исследований I фазы [15, 17–19]. Следует также отметить, что действие ИЛ-2 затрагивает и такие механизмы противоопухолевого действия, как прямой апоптоз опухолевых клеток, ингибирование ангиогенеза и подавление экспрессии ростковых факторов [20, 21]

Клинических исследований о применении ИЛ-2 при злокачественных лимфомах крайне мало и касаются они в основном лечения пациентов с неудачами стандартной противоопухолевой терапии [22–24].

В многоцентровом исследовании Gisselbrect et al. [24] оценены результаты применения высокодозного ИЛ-2 у пациентов с различными типами лимфом (низкокзолакачественные, агрессивные, лимфома Ходжкина, грибовидный микоз). Объективный ответ на лечение получен в 16,4% случаев при частоте полных ответов 8,2%. Наиболее успешной терапия оказалась для пациентов с агрессивными лимфомами (объективный ответ у 21,7% при частоте полных 13%) и грибовидным микозом (объективный ответ на лечение –71,4% при одном полном ответе).

Концепция, что ИЛ-2 повышает антителозависимую цитотоксичность ритуксимаба и повышает цитотоксическую активность НК-клеток, подтверждается данными предклинических и I фазы клинических исследований [15, 17, 19, 18], причем опубликованные результаты весьма противоречивы. В частности, в исследовании Friedber et al. [18] 20 пациентов с рецидивной или резистентной фолликулярной лимфомой, не получавших ранее ритуксимаб, лечились ИЛ-2 в комбинации с ритуксимабом. Ответили на лечение 11 пациентов (55%), в 4 случаях (20%) имела место стабилизация. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13 мес. Gluck et al. [15] приводят результаты применения ритуксимаба в сочетании с ИЛ-2 у 30 многократно леченных пациентов с различными вариантами В-клеточных НХЛ, большинство из которых ранее получали ритуксимаб. Частота ответа на это лечение составила 29% при ежедневном введении ИЛ-2 и 54% при применении 3 раза в неделю. В многоцентровом исследовании II фазы [25] комбинация ИЛ-2 и ритуксимаба использовалась для низкокзолакачественных НХЛ, резистентных к ритуксимабу. Ответили на лечение только 5 (9,4%) из 53 оцененных пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,2 мес.

В настоящей публикации представлены результаты рандомизированного исследования, в котором изучалось влияние ИЛ-2 на эффективность режима R-СНОР у пациентов с НХЛ в первой линии лечения.

Сравнение результатов лечения пациентов, получавших режимы R-СНОР и R-СНОР+гИЛ-2, выявляет тенденцию к улучшению показателей эффективности при дополнительном применении гИЛ-2. Десятилетняя скорректированная выживаемость всех включенных в исследование пациентов в группе R-СНОР+гИЛ-2 оказалась на 14,9% выше, чем в группе R-СНОР.

Анализ результатов в подгруппах в зависимости от МПИ показал, что включение гИЛ-2 в режим R-СНОР у пациентов прогностически благоприятной группы (МПИ 0–2) практически не оказало влияния ни на выживаемость. В то же время наиболее выраженный терапевтический эффект имел место в случае высокого риска неблагоприятного течения болезни (МПИ 3–5). Включение гИЛ-2 в режим R-СНОР привело к увеличению 10-летней скорректированной выживаемости без прогрессирования на 25,5% ( $p_{\log\text{-rank}}=0,049$ ). Подтверждением этого положения является и длительность медианы СВ, которая в группе R-СНОР+гИЛ-2 не достигнута, а в группе R-СНОР составила 36,2 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты позволяют заключить, что добавление гИЛ-2 в режим R-СНОР повышает эффективность лечения пациентов, страдающих В-клеточными НХЛ в первой линии терапии. Наиболее выраженный эффект имеет место в группе высокого риска неблагоприятного течения болезни, что может являться показанием к назначению данной схемы биотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cemy T., Borisch B., Intona M. (2002) Mechanisms of action of rituximab. *Anticancer Drugs*, no 13, pp. 3–10.
2. Eisenbeis C.F., Colegiuri M.A., Byrd J.S. (2003) Rituximab: converging mechanisms of action in non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, vol. 9, pp. 5810–5812.
3. Cragg M.S., Glennie M.J. (2004) Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*, vol. 103, pp. 2728–2743.
4. Vose J.M., Link B.K., Grossbard (2001) Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, vol. 19, pp. 389–397.
5. Eisenbeis C.F., Colegiuri M.A., Byrd J.S. (2003) Rituximab: converging mechanisms of action in non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, vol. 9, pp. 5810–5812.
6. Marcus R., Solal-Geligny P., Imrie K. (2005) MabThera (Rituximab) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisolone (CVP) chemotherapy improves survival in previously untreated patients with advanced follicular non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Blood*, vol. 108, abs.481.
7. Weisenburger F.K., Choi W.W., Perry K.D. (2008) Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, pp. 4587–4594.
8. Herold M., Pasold R., Srock S. (2004) Results of a prospective randomized open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCR alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle cell lymphoma (MCL). *Blood*, vol. 104, abs.584.
9. Foran J.M., Narton A.J., Micallef I.N. (2001) Loss of CD20 expression following treatment with rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20): a retrospective cohort analysis. *Br. J. Haematol.*, vol. 114, pp. 881–883.
10. Jazirehi A.R., Vega M.I., Bonavida B. (2007) Development of rituximab – resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res.*, vol. 67, pp. 1270–1281.
11. Maeshima A.M., Taniguchi H., Nomoto J. (2009) Histological and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy. *Cancer Sci.* vol. 100, pp. 54–61.
12. Golay J., Lazzari M., Facchinetti V. (2001) CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD95. *Blood*, vol. 98, pp. 3383–3389.
13. Dalle S., Dupire S., Brunet-Manquat S. (2009) In vivo model of follicular lymphoma resistant to rituximab. *Clin. Cancer Res.*, vol. 15, pp. 851–857.
14. Gluck W.L., Hurst D., Yuen A. (2004) Phase I studies of interleukin (IL-2) and rituximab in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: IL-2 mediated natural killer cell expansion correlates with clinical response. *Clin. Cancer Res.*, vol. 10, pp. 2553–2564.
15. Dall'Ozzo S., Tartas S., Paintaud G. (2004) Rituximab – dependent cytotoxicity by natural killer cells: influence of FCGR3A polymorphism on the concentration – effect relationship. *Cancer Res.*, vol. 64, pp. 4664–4669.
16. Dall'Ozzo S., Tartas S., Paintaud G. (2004) Rituximab – dependent cytotoxicity by natural killer cells: influence of FCGR3A polymorphism on the concentration-effect relationship. *Cancer Res.*, vol. 64, pp. 4664–4669.
17. Eisenbeis C.F., Grainger A., Fisher B. (2004) Combination immunotherapy of B-cell non-Hodgkin's Lymphoma with rituximab and interleukin-2: a preclinical and phase I study. *Clin. Cancer Res.*, vol. 10, pp. 6101–6110.
18. Friedberg J.W., Neuberg D., Gribben J.G. (2002) Combination immunotherapy with rituximab and interleukin-2 in patients with relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Brit. J. Haematol.*, vol. 117, pp. 828–834.

19. Lopes de Menezes D.E., Denis-Mize K., Tang Y. (2007) Recombinant interleukin-2 significantly augments activity of rituximab in human tumor xenograft models of B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Immunother*, vol. 30, pp. 64–74.
20. Paļcev M., Ivanov A. (1995) *Mezhkлетochnoe vzaimodejstvie* [Intercellular interaction]. *Medicina*, pp. 224.
21. Christopher S.N., Novick A.C., Tonnenbaum C.S. (2002) Mechanisms of immune evasion by renal cell carcinoma: tumor-induced T-lymphocyte apoptosis and NFκB suppression. *Urology*, vol. 59, pp. 9–14.
22. Allison M.A., Jones S.E., McGuffy (1989) Phase I trial of outpatient interleucin-2 in malignant lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, and selected solid tumors. *J. Clin. Oncol.*, vol. 7, pp. 75–81.
23. Bernstein Z.P., Vaickus L., Friedman N. (1991) Interleukin-2 lymphokine activated killer cell therapy of non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *J. Immunother*, vol. 10, pp. 141–145.
24. Gisselbrecht C., Maraninchi D., Pico J.L. (2008) Interleukin-2 treatment in lymphoma: a phase II multicenter study. *Blood*, vol. 83, pp. 2081–2085.
25. Khan K.D., Emmanouilides C., Be3nson D.M. (2006) A phase II study of rituximab in combination with recombinant interleukin-2 for rituximab – refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, vol. 12, pp. 7046–7053.

---

Поступила / Received: 23.06.2016

Контакты / Contacts: olga.a.kalenik@mail.ru

