

**ФГБУ «Российский научный центр  
радиологии и хирургических технологий  
им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ**

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

*Пособие для врачей*

*Издание 5-е, обновлённое и дополненное*

**Санкт-Петербург**

**2018**

УДК 616-006-08:615.277.3

ББК 55.6

Применение Ронколейкина<sup>®</sup> (рекомбинантного интерлейкина-2) в онкологии: пособие для врачей./ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ; [Молчанов О.Е.] – Изд. 5-е, обновлённое и доп. – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2018. – 74 с.

ISBN 978-5-604-1112-0-8

И. Молчанов, О.Е., сост. И. Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В пособии для врачей обобщены результаты клинических испытаний (1995-2017 гг.) эффективности и переносимости Ронколейкина<sup>®</sup> при лечении злокачественных новообразований (почечноклеточный рак, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, меланома, глиомы, рак шейки матки и яичников, гемобластозы), а также при использовании Ронколейкина<sup>®</sup> с целью иммунопрофилактики постхирургических инфекций. Продемонстрирована целесообразность и необходимость включения Ронколейкина<sup>®</sup> в режимы комбинированного лечения онкологических больных.

Пособие предназначено для онкологов, радиологов и хирургов.

ISBN 978-5-604-1112-0-8

## **Оглавление**

ВВЕДЕНИЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ  
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Диссеминированные и местно-распространённые формы почечноклеточного рака

Рак мочевого пузыря

Колоректальный рак

Меланома

Опухоли головного мозга

Гемобластозы

Онкологические заболевания женской репродуктивной системы

Опухолевые серозиты

Иммунопрофилактика постхирургических инфекций

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛИТЕРАТУРА

## ВВЕДЕНИЕ

Возможность воздействия на иммунную систему организма с целью борьбы с опухолью интересовала учёных ещё с тех пор, как иммунология ещё только формировалась как самостоятельная наука. С конца XIX и до 80-х годов XX века взаимоотношения опухоли и иммунной системы однозначно рассматривались как антагонистические. 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, впоследствии названными макрофагами, для осуществления защитных функций. В 1909 году П. Эрлих создал «теорию боковых цепей», согласно которой на поверхности иммунокомпетентных клеток имеются специфические рецепторы, высвобождающиеся под воздействием антигенов, в том числе опухолевых, в виде антител. Оба учёных в том же году получили Нобелевскую премию за фундаментальные работы в области иммунологии. Таким образом, существенная роль в противоопухолевой защите отводилась как факторам врождённого, так и адаптивного иммунитета. В середине XX века эксперименты на животных по ксенотрансплантации опухоли показали, что эффективный иммунный ответ возможен лишь при наличии опухолевых специфических антигенов в большой концентрации. Основываясь на этих данных, в 1957 году М. Бернет сформулировал «клонально-селекционную теорию» и ввёл термин «иммунологический надзор». Одним из постулатов нового направления было представление о том, что ежедневно в огромном количестве в организме образуются трансформированные клетки, экспрессирующие чужеродные антигены, которые элиминируются компонентами иммунной системы. При этом возникновение злокачественного новообразования, а также прогрессирование на фоне лечения рассматривалось как проявление иммунодефицита, а в клинической практике широкое распространение получили различные методы иммуностимуляции.

К середине 90-х годов накопилось огромное количество информации по иммунобиологии опухоли, а также появились клинические данные об особенностях иммунного ответа у больных с разным течением заболевания. Выяснилось, что иммунная система влияет на опухоль разнонаправленно. С одной стороны, различные компоненты противоопухолевого механизма способствуют элиминации злокачественных клеток, а с другой, они не только не подавляют рост опухоли, но в ряде случаев способствуют его интенсификации.

Накопленные данные показали необходимость создания новой теории, объединяющей канцерогенез и иммунобиологию опухоли, а также принципиального изменения схем биотерапии. Для обозначения комплекса реакций, протекающих в системе «опухоль –

организм» G. Dann в 2002 году ввёл термин «иммуноредактирование» (immunoediting) и сформулировал новую концепцию, получившую в литературе название «три Е» (elimination, equilibrium, escape). Согласно ей, в процессе взаимодействия опухоли и иммунной системы можно выделить три фазы: элиминация, равновесие и ускользание. Каждая из них характеризуется определённым набором преобладающих иммунологических реакций и коррелирует с клиническим течением заболевания. Баланс процессов в микроокружении опухоли, противодействующих и способствующих пролиферации и инвазии злокачественных клеток, определяет исход заболевания.

Фаза элиминации характеризуется появлением единичных опухолевых клеток, которые распознаются и элиминируются компонентами врождённого 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 элиминации, однако процессы канцерогенеза превалируют над защитными механизмами. В связи с этим наблюдается постепенное увеличение объёма опухолевой массы. В этой фазе целесообразно сочетание циторедуктивных вмешательств с 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.

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- $\alpha$  (фактор некроза опухолей-альфа); IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  (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 тумор-инфильтрирующих лимфоцитов, а с другой – реализации неиммунологических механизмов. Для увеличения эффективности

цитокинотерапии злокачественных опухолей целесообразно сочетать системное воздействие с циторедукцией.

Широко изученным и известным аутокринным и паракринным модулятором различных биологических реакций является интерлейкин-2 (IL-2). Вскоре после открытия IL-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 [68]. Иммунологические механизмы, запускаемые интерлейкином-2, способствуют компенсации иммунологических расстройств, возникающих в иммунной системе онкологических больных.

Основным принципом иммунотерапии в современном понимании является сочетанное применение цитокинов с таргетными и химиопрепаратами, направленное на: 1) элиминацию иммуносупрессивных факторов (TREG, MDSCs – гемцитабин, метотрексат, бифосфонаты, темозоломид); 2) активацию эффекторных механизмов (CTL, NK, DC – гемцитабин, ингибиторы тирозин-киназ, флударабин); 3) усиление «распознаваемости» опухолевых антигенов (кальретикулин, HSP90, HMGB1 – бортезомиб, флавоноиды, оксалиплатин, лучевая терапия, тетрациклины).

Изучение особенностей взаимодействия опухолевых клеток и микроокружения открывает новые возможности для создания эффективных мультимодальных режимов воздействия на злокачественное новообразование. Многие современные химиопрепараты в малых дозах способны блокировать иммуносупрессивные воздействия и подавлять ангиогенез. Это делает целесообразным использование их совместно с иммуностимулирующими препаратами. Лучевая терапия в фазе равновесия подавляет T-регуляторные, миелоидные клетки супрессорного происхождения, а также способствует усилению экспрессии антигенов опухолевыми клетками, увеличивая степень их распознаваемости эффекторными компонентами иммунной системы. Взаимное усиление эффекта цитокинов и таргетных препаратов основано на блокаде молекулярных компонентов микроокружения, вовлечённых как в ангиогенез, так и в процессы формирования иммуносупрессивной сети (рисунок 1).

**Рис. 1. Механизмы потенцирующего действия ингибиторов ангиогенеза и иммулотропных препаратов**

ИАГ – ингибитор ангиогенеза; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; MMP – матриксные металлопротеиназы; CTL – цитотоксические лимфоциты; TAM – опухоль-ассоциированные макрофаги; iDC – незрелые дендритные клетки; mDC – зрелые дендритные клетки; MDSC – супрессорные клетки миелоидного происхождения;IDO – индоламин-2,3-диоксигеназа; TREG – T-регуляторные клетки; EFG – эндотелиальный фактор роста; bFGF – основной фактор роста фибробластов.

В настоящее время разработано и внедрено в клиническую практику несколько препаратов рекомбинантного IL-2, созданных с использованием *E. coli* (Пролейкин, Тецелейкин, Биолейкин) и дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (Ронколейкин<sup>®</sup>, Альбулейкин).

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<sup>®</sup> 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 является 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, сопровождаемое образованием дисульфидного мостика Cys58/Cys105, приводит к переходу rIL-2 из восстановленной формы в окисленную [77].

Известные в настоящее время препараты рекомбинантного интерлейкина-2 бактериального и дрожжевого происхождения производятся в виде окисленной и восстановленной форм rIL-2, соответственно. Однако сравнение биологической активности препаратов возможно только на уровне биологически активных окисленных форм. Восстановленная форма rIL-2 в препарате Ронколейкин<sup>®</sup> при растворении переходит в биологически активную окисленную форму, благодаря чему активность rIL-2 возрастает примерно в 12 раз. Препарат Пролейкин уже содержит окисленную форму rIL-2, поэтому его активность при растворении не меняется (таблица 1).

*Таблица 1.*

### Сравнение биологической активности препаратов Пролейкин и Ронколейкин®

Препарат	Масса в ампуле	Форма гIL-2 в ампуле и биологическая активность	Форма гIL-2 при растворении и биологическая активность
Пролейкин (Альдеслейкин)	1,1 мг	Окисленная 18 000 000 МЕ	Окисленная 18 000 000 МЕ
Ронколейкин®	1,0 мг	Восстановленная 1 000 000 МЕ	Окисленная 12 000 000 МЕ

При использовании схем, разработанных для Пролейкина, необходимо учитывать, что 18 млн. МЕ Пролейкина соответствует по биологической активности 1,5 млн. МЕ Ронколейкина® [84, 98].

Клинический опыт демонстрирует более высокую токсичность бактериального Пролейкина по сравнению с дрожжевым Ронколейкином®. Лихорадка, тошнота, рвота, печёночная токсичность, наблюдаемые при его введении, не проявляются при использовании Ронколейкина®, инфузии которого могут сопровождаться кратковременным подъёмом температуры и легко переносятся пациентами. Дозы, рекомендуемые при использовании Ронколейкина®, установлены на основании эффективного клинического применения препарата.

Исследованиями *in vitro* показано, что Ронколейкин® не только усиливает цитотоксическую активность лимфоцитов крови и способствует снижению уровня апоптоза в присутствии опухолевых клеток и цитостатиков, но и обладает прямым повреждающим действием на опухолевые клетки. Так, при инкубации культуры клеток HeLa с Ронколейкином® наблюдается гибель 51–71% опухолевых клеток, а при сочетании с цитостатиками – 84% [13, 31].

---

#### 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 [77].



# ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА® У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

## Диссеминированные и местно-распространённые формы почечноклеточного рака

Почечноклеточный рак (ПКР) составляет 2-3% в структуре всех злокачественных новообразований у взрослых. По распространённости 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 отдалённые 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 отдалённых опухолевых очагов.

Цитокинотерапию при ПКР начали применять с 90-х годов прошлого века, и дальнейшие исследования показали, что её использование обеспечивает наибольший процент положительных ответов. В иммунотерапии почечноклеточного рака использовали рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2) и рекомбинантный интерферон- $\alpha$  (rIFN- $\alpha$ ), а также их комбинацию с химиотерапевтическими препаратами [20]. По данным мета-анализа, проведённого Bukowski и соавт., эффекты от IL-2-терапии сохраняются длительное время [34].

Подавляющее число клинических испытаний проведено с использованием препарата Пролейкин в высокодозном режиме. В то же время, ряд 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 [34, 35, 115].

В ФГБУ «Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» (РНЦРХТ, Санкт-Петербург) с 1997 года ведутся разработки, связанные с различными режимами биотерапии почечноклеточного рака [19–25, 66–76, 132]. 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 почечноклеточного рака;
- разработка оптимальных схем комбинированного применения таргетных препаратов и иммуномодуляторов;
- обоснование и клиническое использование комплекса мер, позволяющих предотвратить иммуносупрессивное воздействие опухоли на иммунную систему.

Исторически первой была двухэтапная схема лечения диссеминированных и местно-распространённых форм почечноклеточного рака, разработанная в 1998 году и запатентованная в 2000 году [19, 21]. На первом этапе этой схемы больным проводится циторедуктивное вмешательство путем нефрэктомии или эмболизации почечной артерии с одновременным введением интерферона- $\alpha$  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/м<sup>2</sup> в течение 72 часов внутривенно капельно в начале каждой недели четырехнедельного цикла или Кселода в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки в 1–14 дни цикла, Ронколейкин<sup>®</sup> по 2,0 мг и интерферон- $\alpha$  (Интераль, Реаферон, Интрон А) в дозе 6,0 млн. МЕ/м<sup>2</sup> через день в комбинации с Ронколейкином<sup>®</sup> 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 пролечено 168 больных. Каждому больному проводилось, как минимум, три 8-недельных курса системной иммунотерапии, а в дальнейшем – до прогрессирования. После первых двух курсов лечения полный ответ получен у 3,6% (4 человека), частичный ответ – у 17, 5% (19 человек), стабилизация заболевания – у 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 удалённой почки выявлены субтотальные некрозы опухоли.

Начиная с 2000 года, эта схема иммунохимиотерапии диссеминированных форм почечноклеточного рака была оптимизирована: была увеличена доза Кселоды до 1200 мг/м<sup>2</sup>, в качестве рекомбинантных интерферонов стали использоваться препараты Интераль и Альфарона в дозах 9-12 млн. МЕ в сутки в альтернирующем режиме, 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.

С 2005 года базовой схемой лечения больных диссеминированным почечноклеточным раком является химиоиммунотерапия (ХИТ), где в качестве химического компонента используются препараты циклофосфида в метрономном режиме. Этот режим используется самостоятельно или в сочетании с ингибиторами ангиогенеза [70, 72]. Лечение проводится в виде восьминедельных циклов. Ронколейкин® используется в дозе 2 мг три раза в неделю, интерферон-α – 6-12 млн. МЕ три раза в неделю в альтернирующем режиме. Циклофосфамид – 100 мг через день. Неовастэт – 60 мг в сутки ежедневно. Медиана выживаемости в группе, где проводилась системная ХИТ в указанном режиме, составила 25 мес., в том числе, при благоприятном прогнозе по MSKCC – 42 мес., промежуточном – 16 мес. и неблагоприятном прогнозе – 9 мес. (таблица 2).

Таблица 2.

**Отдалённые результаты лечения больных почечноклеточным раком  
с разным числом иммунологических прогностических факторов**

Иммунологические прогностические факторы	Медиана выживаемости (мес.) и 95% доверительный интервал [95% ДИ] при использовании I линии ХИТ			
	Группа в целом	Прогноз по шкале MSKCC		
		БП	ПП	НП
Группа в целом	<b>25</b> [22,3-26,5]	<b>42*</b> [37,2-43,5]	<b>16</b> [18,2-22,8]	<b>9</b> [6,8-9]
0-1	<b>43,5</b> [33,5-43]	<b>51</b> [48,4-55,4]	<b>35,5</b> [30,2-42,3]	<b>11,5</b> [9,4-13,4]
2-3	<b>18</b> [20,8-26,3]	<b>44</b> [41,2-48,1]	<b>16</b> [16,2-20,5]	<b>9</b> [6,7-9,9]
Более 3	<b>10</b> [12,2-16,6]	<b>25</b> [22,6-26,8]	<b>8,5</b> [8,7-13,4]	<b>5</b> [4,2-7,2]

*БП – благоприятный прогноз, ПП – промежуточный прогноз, НП – неблагоприятный прогноз, шкала MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), разработанная Motzer R.J. с соавт. [122]*

*\* – Ме достигла 46 мес. у больных с БП, которым после стабилизации процесса была продолжена монотерапия препаратом Ронколейкин®.*

Медиана выживаемости в группе с промежуточным прогнозом по MSKCC, где сочеталась системная ХИТ с ингибитором ангиогенеза и матриксных металлопротеиназ (Неовастэт), составила 38 месяцев (таблица 3).

Изучение различных аспектов иммунного статуса у больных почечноклеточным раком позволило выделить ряд молекулярных прогностических факторов, влияющих на отдалённые результаты лечения больных почечноклеточным раком и позволяющих корректировать тактику лечения этих пациентов (таблица 3, 4) [72–76]. Разработанная методика оценки прогноза заболевания с использованием комплекса иммунологических показателей запатентована [24, 71, 132].

Таблица 3.

**Отдалённые результаты различных схем лечения  
больных почечно-клеточным раком**

Схема лечения	Число больных в группе	Прогноз по шкале MSKCC	Число больных в п/группе	Me (мес.)
II линия ХИТ (пациенты, у которых I линия ХИТ с использованием ингибиторов тирозинкиназы была не эффективна)	24	БП	2	* -
		ПП	20	28
		НП	2	* -
I линия ХИТ + Неовастэт (ингибитор ангиогенеза)	32	БП	3	* -
		ПП	29	38

*ХИТ – химиоиммунотерапия, Me – медиана выживаемости, БП – благоприятный прогноз, ПП – промежуточный прогноз, НП – неблагоприятный прогноз  
Шкала MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), разработанная Motzer R.J. с соавт. [122]*

\* - Me не определяли ввиду малого количества больных

Таблица 4.

**Влияние клинических и молекулярно-биологических факторов риска на отдалённые  
результаты лечения больных почечно-клеточным раком**

Фактор риска	Me, мес.	p
Индекс Карновского	> 80 %	0,043
	< 80 %	
Циторедуктивное вмешательство (нефрэктомия, эмболизация)	Да	0,04
	Нет	
Число метастатических очагов	1	> 0,05* < 0,05**
	2	
	Более 2	
Прогноз по MSKCC	Благоприятный	< 0,001* < 0,001**
	Относительно благоприятный	
	Неблагоприятный	
Иммунологические факторы риска	0	< 0,001* < 0,001**
	1-2	
	3 и более	
Лактат дегидрогеназа (LDH)	< 300 U/L	< 0,001
	> 300 U/L	
Гемоглобин (Hb)	> 100 g/L	0,03
	< 100 g/L	
Скорректированный кальций	< 2,2 mmol/L	0,008
	> 2,2 mmol/L	
IL-6, спонтанная продукция	< 100 pg/ml	< 0,001
	> 100 pg/ml	
IL-6, индуцированная продукция	> 800 pg/ml	< 0,001
	< 800 pg/ml	
IL-8, спонтанная продукция	< 400 pg/ml	< 0,001

	> 400 pg/ml	15	
IL-8, индуцированная продукция	> 1000 pg/ml	26	0,045
	< 1000 pg/ml	10	
IL-10, спонтанная продукция	< 100 pg/ml	25	0,03
	> 100 pg/ml	10	
IFN- $\gamma$ , индуцированная продукция	> 800 pg/ml	29	< 0,001
	< 800 pg/ml	17	
CD4+CD25+Foxp3 (Treg)	< 200 x 10 <sup>9</sup> /л	20	0,038
	> 200 x 10 <sup>9</sup> /л	11	

## Рак мочевого пузыря

На долю рака мочевого пузыря (РМП) приходится около 70% новообразований органов мочевого тракта. По темпу абсолютного прироста РМП находится на 4-ом месте среди онкоурологических заболеваний и характеризуется высокой частотой рецидивов.

**Поверхностные опухоли мочевого пузыря** выявляются в 70-85% случаев при первичном обращении. Основным методом лечения поверхностного рака мочевого пузыря является трансуретральная резекция (ТУР). Однако частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока.

Схема внутривезикулярной иммунотерапии Ронколейкином<sup>®</sup>, разработанная в **ФГБУ «НИИ онкологии им. П.А. Герцена»** (филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, Москва), включает 5 ежемесячных курсов по 8 мг rIL-2. Суммарная доза составляет 40 мг. Каждый курс включает 2 ежедневные последовательные внутривезикулярные трёхчасовые инстилляции по 1 мг rIL-2 в 50 мл физиологического раствора в течение 4-х дней [2, 3, 87].

Применение Ронколейкина<sup>®</sup> в режиме внутривезикулярного введения характеризуется полным отсутствием местных и системных побочных эффектов. По данным исследования Б.Я. Алексеева [2, 3], частота объективного ответа составляет 85,7%. Благоприятным фактором прогноза эффективности внутривезикулярной терапии поверхностного РМП с использованием rIL-2 является высокая степень дифференцировки опухоли (G1). По данным Н.В. Серёгина внутривезикулярная иммунотерапия Ронколейкином<sup>®</sup> в послеоперационном режиме в дозе 1 мг (1 млн. МЕ) позволяет уменьшить число рецидивов у больных с высокой (G1) и средней (G2) степенью дифференцировки опухоли, но не влияет на частоту рецидивов у больных с низкой (G3) степенью дифференцировки [95, 96].

**Инвазивные опухоли** диагностируются среди вновь выявляемых злокачественных новообразований мочевого пузыря в 20-30% случаев. Основным методом лечения инвазивного РМП является радикальная цистэктомия. В течение 2 лет после радикальной цистэктомии у 50% больных выявляются отдалённые метастазы, а у 13-25% – местные рецидивы опухоли в полость малого таза. Цистэктомия является травматичным оператив-

ным вмешательством. Комплексный органосохраняющий подход к лечению опухолей мочевого пузыря с использованием химиолучевой и иммунотерапии является реальной альтернативой цистэктомии [56].

В ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск) разработана схема комплексного органосохраняющего лечения больных инвазивным РМП с использованием неoadъювантной полихимиотерапии по схеме M-VAC на фоне внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином<sup>®</sup>. Проспективное рандомизированное исследование эффективности предложенного метода лечения инвазивного РМП проведено С.А. Красным в 2007-2009 гг. [56, 57].

Объектом исследования явились 60 больных с впервые выявленным локальным и местнораспространённым инвазивным раком мочевого пузыря (T2a-4aN<sub>0</sub>M<sub>0</sub>). На первом этапе всем больным была выполнена 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 внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином<sup>®</sup>. Препарат вводили в мочевой пузырь в дозе 1 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида 2 раза в сутки в течение 5 дней (с 15-го по 22-й день курса ПХТ). Время экспозиции после каждого введения составило 3 часа. Второе введение осуществлялось через 3 часа после первого. Суммарно каждому больному проведено по 10 инстилляций.

Число полных ответов во 2-й (исследуемой) группе составило 53,3±9,1% (16/30) и 26,7±8,1% (8/30) в контроле. Прогрессирование процесса отмечено у 6,7±4,6% (2/30) больных при использовании внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> и у 23,3±7,7% (7/30) пациентов после ПХТ [57].

Частота рецидивирования изучена у больных с сохранённым мочевым пузырём при сроках наблюдения от 6 до 75 мес. Локальные рецидивы выявлены у 14 больных с сохранённым мочевым пузырём: у 5 (31,3%) в контрольной и у 9 (37,5%) в исследуемой группе. Отдалённые метастазы - у 3 (10,0%) больных в исследуемой и у 5 (16,7%) пациентов в контрольной группе. От прогрессирования заболевания умерли 5 (16,7%) и 12 (40%) больных в исследуемой и контрольной группах, соответственно [57].

Предложенная схема комплексного лечения инвазивного рака мочевого пузыря с использованием неoadъювантной ПХТ и внутрипузырной иммунотерапии хорошо переносится больными. Внутрипузырное введение Ронколейкина<sup>®</sup> (rIL-2) не

повлияло на частоту и тяжесть токсических эффектов ПХТ. Местные реакции при внутривпузырном введении Ронколейкина® отсутствовали.

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 ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,02$ ). Общая 5-летняя выживаемость после курса иммунохимиотерапии составила  $81,4 \pm 7,6\%$ , в контрольной группе (ПХТ) –  $46,5 \pm 12,5\%$ , соответственно [34].

При сравнении полученных результатов с данными других авторов обращает на себя внимание, что при использовании стандартных схем ПХТ при инвазивном РМП полные ответы наблюдаются лишь после проведения 3-4 циклов лечения, что далеко не всегда возможно из-за выраженной токсичности применяемой в таких случаях схемы M-VAC. Применение внутривпузырной иммунотерапии позволяет повысить эффективность лечения и снизить число курсов ПХТ, чем и объясняется хорошая переносимость [56, 57].

В ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова МЗ РФ (Санкт-Петербург) Г.М. Жариновым с соавт. проведено исследование по оценке многокомпонентного органосохраняющего лечения инвазивного РМП с участием 36 больных на стадии T2a-T4a (2001 – 2003 гг.). Комбинированное лечение включало лучевую терапию (ЛТ), регионарную химиотерапию (РХТ), селективную гипергликемию (ГГ), гипертермию (ГТ) и внутривпузырную иммунотерапию [44, 45]. После завершения курса ЛТ+РХТ+ГГ+ГТ больным РМП основной группы ( $n=18$ ) проводили внутривпузырную иммунотерапию Ронколейкином® один раз в неделю (2 мг Ронколейкина® в 50 мл 0,9% раствора NaCl). Время экспозиции - 3 часа, 5 введений. В контрольной группе по аналогичной методике вводилось плацебо. Применение Ронколейкина® позволило повысить, в среднем, на 10% частоту полных ответов и 3-летнюю выживаемость.

## Колоректальный рак

В последние десятилетия все большее место в комбинированном лечении колоректального рака занимают методы интервенционной радиологии. В ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ (Москва) Р.С. Голощаповым, Л.С. Коковым, В.А. Вишневским разработан способ лечения больных с метастазами колоректального рака в печень [17]. Эндоваскулярное лечение проводили через 3-10 мес. после удаления первичной опухоли [18, 99, 100]. При эмболизации использовали 5-фторурацил, доксорубицин, липиодол и Ронколейкин® [18, 99]. Препараты вводили через катетер, установленный в правую или левую долеветную ветвь собственной печёночной артерии. Локо-регионарная

терапия включала 3-дневную инфузию 5-фторурацила в дозе 2,0 г/сут. и последующую внутриаартериальную иммуноэмболизацию Ронколейкином<sup>®</sup> (2,0 мг) и липиодолом (10,0 мл). В группе сравнения вводился 5-фторурацил с последующей химиоэмболизацией суспензией доксорубина (60 мг/кг) и липиодола (10,0 мл) [18, 99]. С 1996 по 2004 гг. Р.С. Голощаповым, С.В. Ступаковой и А.В. Тетериним локо-регионарная химиоиммуноэмболизация проведена 24 больным. Внутриаартериальное регионарное введение Ронколейкина<sup>®</sup> оказалось безопасным и не вызывало выраженных побочных реакций. Все пациенты на протяжении периода консервативного лечения чувствовали себя удовлетворительно и вели активный образ жизни. Согласно полученным данным, такое лечение приводит к уменьшению опухолевых узлов или задержке их роста у 100% больных. Сочетание иммуноэмболизации с циторедуктивными вмешательствами позволяет улучшить отдалённые результаты лечения [18, 99].

## Меланома

Сообщения об эффективности сочетанного применения цитостатиков и цитокинов при диссеминированной меланоме кожи появились уже в середине 90-х годов прошлого столетия. Первые пилотные исследования эффективности комбинированной иммунохимиотерапии были проведены в 1998-1999 гг. В.М. Моисеенко с соавт. в **ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ** (Санкт-Петербург) на 13 больных диссеминированной меланомой кожи. Внутривенное применение Ронколейкина<sup>®</sup> в дозе 1,5 мг на 1, 3, 5, 7, и 9 дни лечения в сочетании с цитостатиками (дакарбазин, блеомицин, винкристин, цисплатин) и Реафероном оказалось более эффективным (частота объективных ответов составила 30,8%) по сравнению с монокимиотерапией дакарбазином (25%) [64].

II фаза клинических исследований по оценке эффективности иммунохимиотерапии диссеминированной меланомы кожи была проведена В.М. Моисеенко и Н.Ю. Антимоник с соавт. в 2004 г. в **ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ** (Санкт-Петербург). В исследовании приняли участие 70 больных с диссеминированными формами меланомы. В качестве иммунологического компонента использовали Ронколейкин<sup>®</sup> и Реаферон. Цитостатики применяли в нескольких сочетаниях. Ронколейкин<sup>®</sup> вводили внутривенно по 1,5 мг в 2, 4, 6, 8 и 10 дни лечения. Иммунохимиотерапию проводили по трёхкомпонентной схеме (цисплатин, Ронколейкин<sup>®</sup>, Реаферон – 1-я группа, n=20) и многокомпонентной схеме (дакарбазин, блеомицин, винкристин, цисплатин, Ронколейкин<sup>®</sup>, Реаферон – 2-я группа, n=25) с интервалом между циклами 3-4 недели. Больные 3-й (контрольной) группы (n=25) получали дакарбазин в одном из стандартных режимов [4, 133].



Оценка эффективности разных схем терапии (таблица 5) показала, что иммунохимиотерапия у больных диссеминированной меланомой кожи с использованием стандартных цитостатических препаратов в комбинации с интерлейкином-2 и интерфероном- $\alpha$  хорошо переносится больными и позволяет достичь лучших результатов по сравнению с дакарбазином [4].

Таблица 5.

**Эффективность лечения больных диссеминированной меланомой [4]**

Группа	Схема терапии	Оценка эффективности лечения			
		Ответ на лечение		Длительность ОО (ПР + ЧР)	Медиана выживаемости
		ПР+ЧР	СТ		
1 n=20	Трёхкомпонентная схема: цисплатин, Реаферон, Ронколейкин	15% (3/20)	35% (7/20)	20,3 мес. /5-35 мес./	17,8 мес. /6,3-37,2 мес./
2 n=25	Многокомпонентная схема: дакарбазин, блеомицин, винкристин, цисплатин, Реаферон, Ронколейкин	36% (9/25)	24% (6/25)	15,1 мес. /6-27 мес./	17,5 мес. /3,4-79 мес./
К n=25	Монохимиотерапия дакарбазином	16% (4/25)	28% (7/25)	12,0 мес. /6-18 мес./	10,8 мес. /4-22 мес./

*ОО – объективный ответ, ПР – полный регресс, ЧР – частичный регресс, СТ – стабилизация, К – контрольная группа*

Оценка эффективности высокодозной терапии Ронколейкином<sup>®</sup> в монорежиме была проведена А.В. Новик, В.М. Моисеенко с соавт. в 2004 г. в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Санкт-Петербург). В I фазе клинических испытаний участвовало 26 больных диссеминированной меланомой кожи, которые получили Ронколейкин<sup>®</sup> в суммарной дозе от 12 до 108 мг (разовая доза – от 1 до 9 мг) в виде 3-часовых в/в инфузий с 1-го по 5-й день 21-дневного цикла. При исследованной эскалации доз препарата в диапазоне от 1 до 9 мг максимально переносимой разовой дозой (МПД) для Ронколейкина<sup>®</sup> является 9 мг. Объективный ответ монотерапии Ронколейкином<sup>®</sup> достигнут у 13,6% больных, в том числе полный регресс – у 4,5%. Минимальный регресс (уменьшение размеров опухоли от 30 до 50%) зарегистрирован у 9%, стабилизация процесса – у 31,8%. Для проведения II фазы исследований было рекомендовано использовать разовую дозу 6 мг [65, 78, 79].

Комплексное клиническое исследование эффективности высоких доз Ронколейкина<sup>®</sup> при лечении больных диссеминированными формами меланомы кожи проведено в

**Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск) Е.В. Барановым (2004-2008 гг.).** В исследовании участвовали больные с первично диссеминированными формами меланомы кожи ТХ-4N0-3M1 IV ст. (по классификации TNM 6 пересмотра) и с прогрессированием после ранее проведённого радикального лечения. На первом этапе была определена максимально переносимая доза Ронколейкина® в сочетании с химиотерапией посредством эскалации доз препарата при ежедневном его введении от 1 мг/м<sup>2</sup> до 9 мг/м<sup>2</sup> с шагом 1 мг/м<sup>2</sup>. При увеличении дозы Ронколейкина® частота побочных эффектов возрастала, однако, угрожающих жизни состояний не наблюдалось. Дозолимитирующая токсичность не была достигнута. В связи с этим доза 9 мг/м<sup>2</sup> была признана безопасной для применения Ронколейкина® в составе химиоиммунотерапии, включающей дакарбазин и цисплатин [9].

На втором этапе проведено проспективное рандомизированное исследование эффективности высокодозной иммунотерапии гIL-2 в сочетании с полихимиотерапией (64 больных). В контрольной группе (n=32) больные получали дакарбазин и цисплатин. В основной (n=32) – химиотерапию в сочетании с Ронколейкином® в дозе 9 мг/м<sup>2</sup> в/в с 1-го по 5-й дни. Интервал между курсами составлял 3-4 недели. При достижении полного эффекта дополнительно проводили 2 курса лечения с последующим динамическим наблюдением. При прогрессировании заболевания больных переводили на индивидуальные схемы лечения.

Оценка токсичности лечения на 60 больных, которые к 2007 г. закончили лечение по протоколу, показала, что предложенная схема ХИТ диссеминированной меланомы с внутривенным введением Ронколейкина® в дозе 9 мг/м<sup>2</sup> удовлетворительно переносится больными. Наиболее значимыми осложнениями 1-2 степени токсичности были лихорадка, гипотония, повышение уровня АСТ. Лейкопения развивалась значительно реже. Токсические эффекты 3-4 степени зарегистрированы в 11,9% случаев. Все осложнения были купированы обычными медикаментозными средствами, в результате чего запланированный курс лечения был завершён [6].

Применение ХИТ с высокодозным режимом Ронколейкина® позволило повысить эффективность лечения. Объективный ответ в контрольной группе зарегистрирован в 18,8% случаев и в 31,3% случаев – в основной. Полный ответ на лечение получен только в исследовательской группе в 6,3% случаев (2 человека). Этот факт характеризуется высокой значимостью, поскольку в соответствии с данными зарубежных исследований (Atkins M.A., 2003; Tharhni A.A., 2007) только полный эффект от проводимого лечения является предпосылкой для длительного безрецидивного периода. Медиана длительности ответа (полный и частичный) в контрольной и исследовательской группах составила 7,1 мес. и 8,5 мес., соответственно. Учитывая агрессивное течение диссеминированной меланомы кожи, а

также её относительную химиорезистентность, стабилизацию заболевания длительностью более 4-х месяцев можно считать минимальным клиническим эффектом проводимого лечения. Медиана выживаемости в подгруппе с минимальным клиническим эффектом (стабилизация более 32 недель) составила 14,7 мес. [7, 9].

При иммунологическом исследовании больных диссеминированной меланомой кожи в целом установлено выраженное угнетение Т-клеточного звена иммунитета, которое значительно усугублялось при проведении химиотерапии. Включение Ронколейкина® в высоких дозах (9 мг/м<sup>2</sup>/сут.) в схему лечения способствовало увеличению количества Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и естественных киллеров (CD16+) [8, 9].

Исследования последних лет в **ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва)** и в **Медицинском радиологическом научном центре Минздрава России (г. Обнинск)** продемонстрировали возможность использования ЛАК-терапии в комплексном лечении диссеминированной меланомы [1, 58, 110].

Проведённые исследования указывают на возможность использования Ронколейкина® в составе комбинированного лечения больных метастатической меланомой. Также следует отметить направление по созданию эффективных схем терапии метастатической меланомы, включающих сочетанное применение интерлейкина-2 и ипилимумаба. Зарубежный опыт применения такой схемы лечения показал, что терапия рекомбинантным интерлейкином-2, предшествующая ипилимумабу позволяет улучшить отдалённые результаты лечения [110, 117, 126].

## **Глиомы головного мозга**

Среди первичных опухолей головного мозга глиомы составляют 40-55% по данным различных авторов. Комплексное лечение этой патологии, включающее оперативное вмешательство и различные варианты химиолучевой терапии, обеспечивает продолжительность жизни около 12 мес., а показатели 5-летней выживаемости колеблются от 3,5 до 12%. Низкая чувствительность к стандартным вариантам лечения приводит к необходимости разработки новых подходов к ведению таких больных. Одним из перспективных направлений является использование клеточной и цитокинотерапии [91, 123-125].

Пилотные исследования, проведённые с 1998 по 2000 гг. А.А. Останиным с соавт. в **ФГБУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» СО РАМН (Новосибирск)**, указали на возможность использования экстракорпоральной

антигенспецифической иммунотерапии (ЭАИТ) в составе комплексного лечения злокачественных глиом головного мозга, которое включало операцию с последующим введением в ложе удалённой опухоли моноклеарных клеток, выделенных у пациентов и активированных *in vitro* с использованием Ронколейкина® (ЭАИТ) [82]. Полученные результаты указали на возможность эффективного воздействия аутологичных антигенспецифических лимфоцитов или ЛАК-клеток на опухоли внутримозговой локализации, которые не эффективны при их внутривенном введении в силу наличия гематоэнцефалического барьера.

Оценка эффективности ускоренной химиолучевой терапии в сочетании с иммунотерапией Ронколейкином® проведена на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ (Санкт-Петербург) В.М. Виноградовым и А.В. Карташевым [15, 51]. В период с 2002 по 2007 гг. под наблюдением находилось 148 больных с анапластическими астроцитомами (n=39) и глиобластомами (n=109). Возраст пациентов на момент операции варьировал от 19 до 79 лет (в среднем, 59,69±12,22 лет). В исследуемой группе преобладали мужчины: 93 (63,1%). Больные были разделены на несколько групп, различающихся по режимам лечения: а) только хирургическое лечение; б) хирургическое в сочетании с химиотерапией; в) хирургическое в сочетании с химиотерапией и конвенциональным облучением; г) синхронная химиолучевая терапия и химиолучевая терапия в сочетании с иммунотерапией (таблица 6). Полный курс ускоренной химиоиммунолучевой терапии включал облучение на линейном ускорителе электронов, после чего по достижении 18, 33 и 48 Гр производили внутривенное введение винкристина, а на следующий день после него назначали производные нитрозомочевины (ломустин или кармустин). На протяжении 3 недель химиолучевого лечения осуществлялось шесть введений цитостатиков. По завершении химиолучевой терапии проводили курс иммунотерапии Ронколейкином®, начиная с 1 мг Ронколейкина®, растворённого в 400 мл физиологического раствора. При отсутствии неблагоприятных реакций дозу Ронколейкина® в последующие дни увеличивали до 1,5 мг. Суммарно больные получали 10 мг препарата. По окончании первого курса лечения после двухнедельного перерыва проводили поддерживающий курс химиоиммунотерапии. В первый день больному назначали 1 мг винкристина, а на следующий – препараты нитрозомочевины (ломустин или кармустин), далее осуществляли введение Ронколейкина® по описанной выше схеме. Всего проводили четыре подобных курса с интервалом в 2 недели.

*Таблица 6.*

**Результаты лечения больных злокачественными глиомами [15]**

	Выживаемость больных (мес.) [n]
--	---------------------------------

Методика лечения	Анапластическая астроцитомы	Глиобластома
Операция	2,85±1,5 [n=6]	2,03 ± 1,3 [n=11]
Операция + химиотерапия	12,91±2,5 [n=10]	9,24 ± 1,16 [n=22]
Операция + химиотерапия + конвенциональная лучевая терапия	13,16±1,37 [n=6]	10,64 ± 0,92 [n=25]
Химиоиммунолучевая терапия	14,22±1,37 [n=10]	14,12 ± 1,86 [n=17]
Незавершённый курс химио-иммунолучевой терапии	8,31±2,86 [n=4]	8,53 ± 1,53 [n=16]
Синхронная химиолучевая терапия	10,86±1,93 [n=3]	9,48 ± 1,46 [n=18]

Сравнение результатов лечения глиом высокой степени злокачественности в однородных группах, сопоставимых по основным прогностическим факторам, показала, что средняя продолжительность жизни умерших больных, получивших полный курс химиоиммунолучевой терапии при глиобластоме, достоверно выше по сравнению с группой, где проводилось только хирургическое лечение или хирургическое лечение с адьювантной химиотерапией (таблица 6). У пациентов с анапластической астроцитомой существенные различия в выживаемости отмечены лишь между группами химиоиммунолучевой терапии и хирургического лечения.

## Гемобластозы

Основным методом лечения гемобластозов является химиотерапия по разработанным международным режимам CVР, CHOP, R-CHOP. В ряде случаев применяется таргетная терапия, а также цитокины. В гематологии продолжают попытки использовать рекомбинантный интерлейкин-2 при острых лейкозах, хроническом миелоцитарном лейкозе (ХМЛ), множественной миеломе и других онкогематологических заболеваниях [116, 118, 119, 121, 130]. Как правило, такое лечение применяют у больных с рецидивирующими и резистентными формами, когда возможности стандартной терапии уже исчерпаны. Продолжаются исследования эффективности сочетанного применения рекомбинантного интерлейкина-2 и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. К настоящему моменту проведён ряд пилотных исследований по применению Ронколейкина® при различных злокачественных заболеваниях крови [10, 27-29, 62, 89, 112].

**В Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь) Н.В. Сачивко с соавт. проведено рандомизированное проспективное исследование по оценке влияния интерлейкина-2**

(Ронколейкин<sup>®</sup>) на эффективность и безопасность стандартного режима R-СНОР в первой линии химиотерапии больных В-клеточными неходжинскими лимфомами (НХЛ) [90]. Под наблюдением с 2006 по 2011 гг. находилось 138 больных с впервые установленным диагнозом, которые были разделены на две группы в зависимости от проводимой терапии: 68 больных получали стандартный режим R-СНОР, 70 – R-СНОР + rIL-2. Ронколейкин<sup>®</sup> вводили с 1 по 5 день цикла в дозе 1 мг (1000000 МЕ) подкожно в составе индукционного курса. Лечение повторяли каждые 3 недели, максимальное число курсов – 8. По основным параметрам, имеющим прогностическое значение, сравниваемые группы не различались. При этом к группе высокого риска неблагоприятного течения болезни (МПИ  $\geq 3$ ) относилось 50% пациентов в группе «R-СНОР» (контрольная группа) и 61,5% – в группе «R-СНОР + rIL-2» (основная группа).

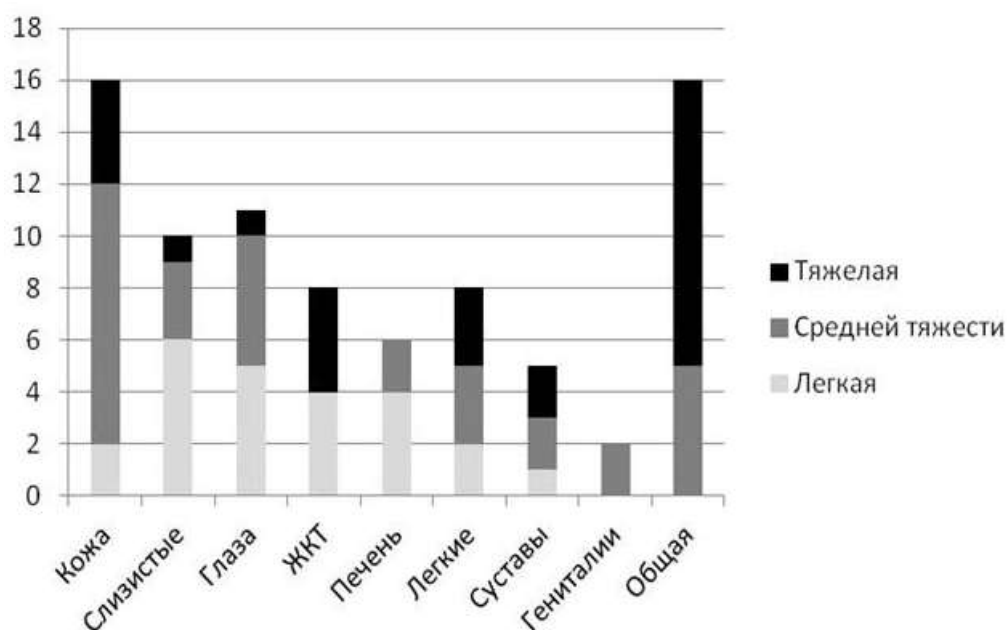
Анализ результатов по группам риска показал, что у больных прогностически благоприятной группы (МПИ  $\leq 0-2$ ) включение rIL-2 в схему R-СНОР не повышало эффективность лечения. При МПИ  $\geq 3$  скорректированная 10-летняя выживаемость в основной группе составила  $66,0 \pm 7,7\%$ , а в контроле –  $40,5 \pm 9,3\%$ . Медиана выживаемости в основной группе не была достигнута. В контроле она составила 36,2 мес. [135]. Включение Ронколейкина<sup>®</sup> в использованных дозах в режим R-СНОР не увеличивало токсичность последнего и не ухудшало переносимость лечения в целом. Единственным побочным эффектом препарата было появление уплотнений на месте подкожных инъекций, которые встречались у 80% пациентов [90, 134]. По результатам исследования можно заключить, что включение rIL-2 в состав индукционного курса повышает эффективность лечения В-клеточных НХЛ у больных с неблагоприятным прогнозом.

Возможность успешного применения Ронколейкина<sup>®</sup> в лечении молекулярных рецидивов острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) продемонстрирована в **Гематологическом научном центре Минздравсоцразвития России** (Москва) [10, 112]. Включение рекомбинантного интерлейкина-2 позволило повысить частоту и длительность повторных молекулярных ремиссий.

Эффективным методом лечения широкого спектра онкогематологических заболеваний является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Тем не менее, её применение ограничено иммунологическими осложнениями, возникающими после трансплантации, в первую очередь, острой и хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ). В основе развития хрРТПХ лежит нарушение центральной иммунологической толерантности, смещение баланса Т-клеточных популяций в сторону цитотоксических лимфоцитов, сокращение популяции Т-регуляторных клеток (Treg) и дисбаланс В-клеточного звена иммунитета [61]. Зарубежные исследования лечения хрРТПХ

показали возможность позитивного применения интерлейкина-2 как на модели экспериментальных животных [121], так и в клинике [118, 119].

И.С. Моисеевым с соавт. в **Научно-исследовательском институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой** проведено пилотное исследование применения Ронколейкина® пациентам с хрРТПХ. В исследование были включены 16 больных после алло-ТГСК с рефрактерной формой РТПХ в возрасте от 16 до 51 года [61]. У 11 пациентов перед началом лечения имела место тяжёлая хрРТПХ, у 5 – средней степени тяжести. Классификация тяжести хрРТПХ проводилась в соответствии с консенсусом Национального института Здоровья (НИН) [116]. Степень тяжести хрРТПХ и частота вовлечения систем и органов у обследованных пациентов представлены на рис. 2.



*Рис. 2. Степень тяжести хрРТПХ и частота вовлечения различных систем и органов [61]*

Больные получали Ронколейкин® по 1 мг подкожно 3 раза в неделю в течение 2 месяцев либо до констатации прогрессирования хрРТПХ. Медиана длительности терапии составила 2,5 месяца (диапазон 1–8 месяцев) [119]. Параметрами объективного ответа по НИН было уменьшение суммы баллов тяжести хронической РТПХ или улучшение индекса Карновского. Медиана наблюдения за пациентами после начала лечения составила 14 месяцев (диапазон 2,5–31 месяц).

За время наблюдения частичный клинический ответ отмечен у 5 пациентов, полный ответ – у 2. Существенным является тот факт, что у 2 пациентов с полным ответом удалось отменить все системные и топические препараты для лечения хрРТПХ. Возврата

клинической симптоматики при этом не отмечалось. Уменьшение суммы баллов тяжести хрРТПХ зарегистрировано у 37,5 % больных, улучшение индекса Карновского – у 25%. Общая выживаемость в исследуемой группе с медианой наблюдения 14 мес. составила 62,5%, 25% больных умерли вследствие рецидива основного заболевания, 12,5% образовали группу трансплантационной летальности (рис. 3).

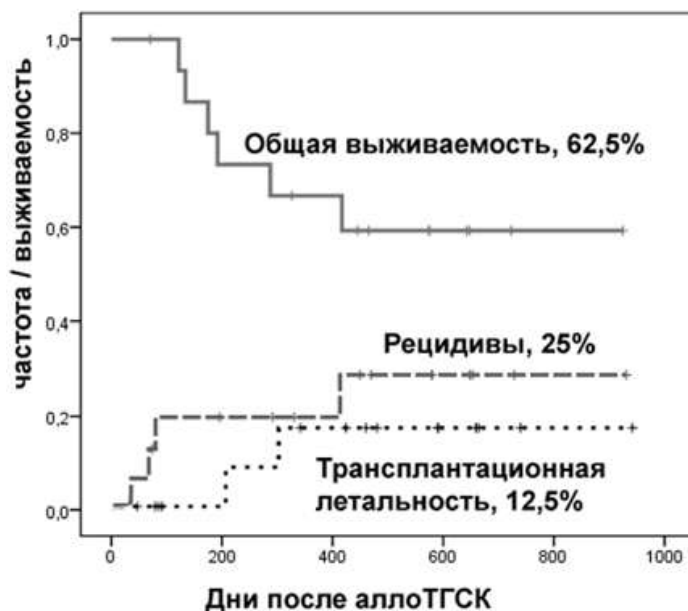


Рис. 3. Выживаемость с рефрактерной хрРТПХ на фоне терапии гIL-2 (Ронколейкин®) [61].

Необходимо отметить наличие статистической тенденции особенностей ответа на терапию гIL-2 в связи с применением ГКС: пациенты без системных ГКС на момент начала терапии гIL-2 отвечали лучше (6/10 ответов), чем пациенты, получавшие ГКС (1/6 ответов). Из побочных эффектов применения Ронколейкина® самым частым была болевая реакция на введение (88% пациентов). Эпизодов клинически значимой органной токсичности не зафиксировано.

Результаты проведённого предварительного исследования сопоставимы с ранее опубликованными зарубежными данными [118] и являются крайне обнадеживающими. Также необходимо отметить, что использование более низких доз и меньшая кратность введения (3 раза в неделю по сравнению с ежедневным введением) не приводит к уменьшению вероятности ответа. В свете этих данных перспективным является применение гIL-2 в первой линии терапии у пациентов в группе высокого риска развития тяжелой хрРТПХ и трансплантационной летальности [61].



## Онкологические заболевания женской репродуктивной системы

К настоящему моменту накоплен опыт применения Ронколейкина® в составе комбинированного лечения различных злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы, таких как: рак молочной железы, рак шейки матки, рак яичников, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (предраковая ВПЧ-ассоциированная патология шейки матки).

*Рак молочной железы.* Возможность применения рекомбинантного интерлейкина-2 для лечения рака молочной железы (РМЖ) исследована на экспериментальной модели перевиваемой карциномы молочной железы у мышей-реципиентов в **Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова** Е.В. Моисеевой с соавт. [63]. Неоднородность ответа популяции мышей на иммунотерапию rIL-2 позволило выявить параметры изначального гематологического статуса, определяющие эффективность лечения и оправданность назначения иммунотерапии.

В **Институте иммунологии ФМБА России** (Москва). В.И. Новиковым и А.А. Власовым разработаны индивидуальные схемы коррекции иммунитета с помощью иммуностропных препаратов с включением Ронколейкина® [129].

Серьёзным осложнением при диссеминированном РМЖ является метастатический плеврит, возникающий с частотой до 48%. В **ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»** (Москва) К.С. Титовым, М.В. Киселевским с соавт. проведено проспективное нерандомизированное клиническое исследование (n=28) эффективности и переносимости внутриплевральной rIL-2/LAK- и rIL-2-иммунотерапии Ронколейкином® у больных РМЖ с опухолевыми плевритами, резистентными к системной химиотерапии [107]. Показано, что внутриплевральная иммунотерапия с применением Ронколейкина® при метастатическом плеврите у больных РМЖ, резистентных к системной лекарственной терапии, характеризуется высокой клинической эффективностью и позволяет достичь стойкого объективного ответа [107].

*Рак шейки матки.* Первое пилотное исследование по сочетанному применению лучевой и иммунотерапии для лечения небольшой выборки онкогинекологических больных проведено в 2002 г. Г.М. Жариновым с соавт. в **ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ** (Санкт-Петербург). Ронколейкин® вводили внутривенно по 0,5 мг через день до суммарной дозы 10 мг в сочетании с локальным применением Реаферона (rIFN $\alpha$ 2b). Иммунотерапия предшествовала сеансам внутриволостного облучения. Полное первичное клиническое излечение от опухоли, подтверждённое результатами морфологических исследований, было достигнуто к концу лучевого лечения у всех больных РШМ [43].

На базе **ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»**

**МЗ РФ** (г. Ростов-на-Дону) Е.А. Гуськовой, Е.Ю. Златник, Г.И. Загора с соавт. были проведены исследования по изучению эффективности комбинированного лечения больных с рецидивами и метастазами РШМ путём сочетания аутогемохимиотерапии (АГХТ) и аутогемохимиоиммунотерапии (АГХИТ) с лучевой терапией. Комбинированное лечение было проведено 65 больным с манифестированными рецидивами и метастазами РШМ, развившимися после комбинированного или стандартного сочетанного лучевого лечения [30-33, 47-50]. По вариантам проводимого лечения больные были распределены на две анализируемые группы, которые были сопоставимы по основным клиническим характеристикам: возрасту, распространённости опухоли, гистотипу, объёму предшествующего лечения и сопутствующей патологии. При лечении 35 больных основной группы использовалась АГХИТ с последующей лучевой терапией по показаниям. Контрольную группу составили 30 больных, которым проводилась АГХТ и лучевое лечение по показаниям.

В основной группе дополнительно использовалось иммунотерапевтическое воздействие с внутривенным введением Ронколейкина® в 1 и 5 день курса комбинированного лечения, включающего цитостатики, Реаферон (rIFN $\alpha$ 2b) и лучевую терапию. Применяли 2 внутривенных введения по 4,0 мг Ронколейкина® после предварительного инкубирования препарата в 150 мл аутокрови при 37°C в течение 30 мин.

Положительный клинический эффект АГХИТ проявлялся уменьшением болевого синдрома, лимфостаза и патологических выделений, способствовал нормализации подвижности тазового дна (таблица 7), а также снижением частоты рецидивов и увеличением медианы выживаемости (таблица 8) [30-33, 47-50].

Таблица 7.

**Клиническая характеристика больных РШМ после 1-го этапа  
противоопухолевой терапии [31]**

Показатель	Клиническая эффективность (% пациентов)	
	АГХИТ + ЛТ	АГХТ + ЛТ
Сукровично-слизистые выделения из половых путей	37,5*	83,3*
Дизурические явления	33,4*	57,2*
Отеки нижних конечностей	42,9*	60,0*
Нормализация подвижности тазового дна	23,7*	8,7*

*АГХИТ – аутогемохимиоиммунотерапия (с Ронколейкином® и Реафероном);*

*АГХТ – аутогемохимиотерапия; ЛТ – лучевая терапия (индивидуально планируемая);*

*\* – достоверность различий двух вариантов лечения.*

Таблица 8.

**Эффективность противоопухолевой химиотерапии у больных РШМ [50]**

Показатель	Противоопухолевая терапия	
	АГХИТ + ЛТ	АГХТ + ЛТ
Общий ответ (% , n)	82,9* (29 из 35)	56,7* (17 из 30)
Медиана выживаемости больных с рецидивами (мес.)	34±1,9*	22±2,5*
Медиана выживаемости больных с метастазами (мес.)	28±3,3*	16±3,1*

*АГХИТ – аутогемохимиоиммунотерапия (с Ронколейкином<sup>®</sup> и Реафероном);*

*АГХТ – аутогемохимиотерапия; ЛТ – лучевая терапия (индивидуально планируемая);*

*\* – достоверность различий двух вариантов лечения.*

При инкубации Ронколейкина<sup>®</sup> с культурой клеток HeLa установлено, что после контакта с препаратом клетки HeLa теряли способность формировать монослой, угнеталась их митотическая активность, наблюдались дистрофические изменения культуры *in vitro* и гибель опухолевых клеток (таблица 9). Наблюдаемые эффекты предполагают наличие не только опосредованного, но и прямого цитотоксического действия Ронколейкина<sup>®</sup> на опухолевые клетки [50].

Таблица 9.

**Влияние Ронколейкина<sup>®</sup> на жизнеспособность культуры клеток HeLa *in vitro* [50]**

Доля погибших клеток HeLa (%)		
Контроль	После инкубации с Ронколейкином <sup>®</sup>	
	25 000 МЕ	250 МЕ
11,75 ± 3,19	60,2 ± 7,9*	55,7 ± 5,79*

\* Различия с контролем статистически значимы,  $p < 0,05$

Изучение эффективности различных режимов противоопухолевой терапии I – III стадий рака шейки матки проведено также Д.К. Кенбаевой с соавт. в **Городском онкологическом центре** г. Астана (Республика Казахстан) [52-54, 59].

**Рак яичников.** Больным раком яичников (РЯ) Ронколейкин<sup>®</sup> назначали в комплексе реабилитационных мероприятий после проведенного хирургического лечения и курса полихимиотерапии. Реабилитационная иммунотерапия приводила к достоверному улучшению общего соматического состояния больных. Исследования проведены в **Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова** (Санкт-Петербург) В.В. Загуменным [46] и в **Ульяновском государственном университете** Н.Ф. Емельянцева [41], а также в

**Городском онкологическом центре** г. Астана (Республика Казахстан) Д.К. Кенбаевой с соавт. [53, 60]. Новые возможности применения Ронколейкина® при ЛАК-терапии РЯ продемонстрированы в экспериментальном исследовании в **Научно-исследовательском онкологическом институте** (г. Ростов-на-Дону) Л.Ю. Голоотиной, Е.Ю. Златник и др. [16].

Прогрессированию опухолевого процесса при опухолях яичников часто сопутствуют опухолевые асциты (ОА). В **Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина** (Москва) К.С. Титовым, М.В. Киселевским с соавт. проведено клиническое исследование эффективности и переносимости интраперитонеальной биотерапии ОА у больных (n=48) с диссеминированным раком яичников, резистентным к химиотерапии, с использованием rIL-2 (препарат Ронколейкин®) в монорежиме и в комбинации с аллогенными ЛАК-клетками [102-106]. В конце лечения у большинства больных опухолевые клетки в асцитическом экссудате отсутствовали, что подтверждалось клиническим эффектом в виде прекращения или значительного уменьшения асцита. Также после проведения курса интраперитонеальной иммунотерапии наблюдалось снижение в крови показателей онкомаркера СА-125.

*Цервикальная интраэпителиальная неоплазия.* Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) рассматривается как предраковая ВПЧ-ассоциированная патология шейки матки. В **ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»** И.О. Боровиковым проведён сравнительный анализ эффективности лечения цервикальной неоплазии I и II степени (CIN I-II) с использованием цитокиноотерапии rIL-2 (препарат Ронколейкин®), сочетанного применения препаратов Ферровир и Генферон (rIFNα2b) и деструктивного лечения (при CIN II), в исследовании участвовало 320 пациенток [11]. Ронколейкин® вводили подкожно в две точки в переднюю брюшную стенку на 3 см медиальнее *spina iliaca anterior superior* (с учётом оттока лимфы) трижды в дозе 1,0 мг (по 0,5 мл в каждую точку) с интервалом 72 часа. Лечение CIN I-II с использованием rIL-2 характеризовалось более высокой клинической эффективностью по критерию полного клинического выздоровления (на 23,1±3,7%) и по критерию клинического улучшения (на 18,9±2,8%), что позволяет рассматривать применение rIL-2 в качестве эффективного способа профилактики РШМ, в том числе и у ВИЧ-инфицированных женщин – исследования Е.С. Свердловой и Т.В. Диановой в **Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования** [36-40, 93, 94].

### Опухолевые серозиты

Опухолевые серозиты (ОС), включающие плевриты, асциты и перикардиты, возникают, примерно, у 50% больных с диссеминированными злокачественными опухолями. Наиболее

часто они возникают у больных раком лёгкого, молочной железы, желудка и яичников. Проявляющиеся в виде скопления выпота в серозных полостях, серозиты являются грозными осложнениями опухолевого процесса и приводят к резкому снижению качества жизни больных, существенно ограничивают возможности системного лекарственного лечения и повышают вероятность летального исхода.

Применяемые в настоящее время методы лечения онкологических больных с ОС направлены как на борьбу с опухолью, так и на эвакуацию экссудата из серозной полости и снижения степени его накопления. Одним из перспективных путей решения этой важной проблемы в онкологии является разработка и клиническая апробация современных методов внутриполостной цитокиновой иммунотерапии.

В ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» проведено несколько исследований по оценке эффективности и безопасности внутриполостной биотерапии опухолевых серозитов с участием И.Е. Синельникова, К.С. Титова, М.В. Киселевского и др. [5, 26, 85, 92, 101-110]. Суммарно за период с 2003 по 2013 гг. было обследовано 203 больных (128 женщин и 75 мужчин) с морфологически подтверждёнными опухолевыми серозитами: плевриты – 93 человека (45,8%), асциты – 72 человека (35,5%) и перикардиты – 38 человек (18,7%). У больных различали серозный, геморрагический и серозно-геморрагический характер экссудата. Степень экссудации (скорость накопления экссудата) у пациентов варьировала, в большинстве случаев отмечалась умеренная степень накопления злокачественного выпота – до 1,5 л/сут. Все больные имели в анамнезе противопоказания или резистентность к системной противоопухолевой терапии. Больным, участвующим в исследовании, ранее проводили различные виды противоопухолевого лечения. Характеристика обследованных пациентов с ОС по составу онкологических заболеваний представлена в таблице 10.

*Таблица 10.*

**Частота онкологических заболеваний среди обследованных больных с ОС [109]**

Злокачественные образования	Частота в группе, n (%)
Рак молочной железы	64 (31,5%)
Рак яичников	62 (30,5%)
Немелкоклеточный рак лёгкого	34 (16,8%)
Рак желудка	23 (11,4%)
Рак почки	10 (4,9%)
Рак толстой кишки	5 (2,5%)
Мезотелиома плевры	3 (1,5%)

Рак поджелудочной железы	2 (0,9%)
--------------------------	----------

Внутриполостная биотерапия включала применение комбинированной клеточно-цитокиновой (rIL-2/LAK) иммунотерапии или цитокиновой иммунотерапии (rIL-2). В качестве рекомбинантного интерлейкина-2 (rIL-2) использовали препарат Ронколейкин®. Исходным материалом для выделения аутологичных LAK-клеток служили мононуклеары опухолевого экссудата пациентов, который перед началом иммунотерапии удаляли из серозной полости больных. Для выделения аллогенных LAK-клеток использовали лейкомассу здоровых доноров. Перед проведением rIL-2/LAK иммунотерапии оценивали цитотоксическую активность LAK-клеток. Методика получения LAK-клеток, а также методика проведения rIL-2/LAK и rIL-2 иммунотерапии подробно описаны [108, 109].

В зависимости от метода внутриполостной иммунотерапии были сформированы подгруппы больных. Все сформированные в зависимости от режима внутриполостной терапии подгруппы больных с опухолевыми плевритами, асцитами или перикардитами были сопоставимы по возрасту пациентов, соотношению полов и распределению больных по шкале ECOG (1-3 балла). Все больные получили по 1 курсу внутриполостной иммунотерапии.

Перед проведением внутриполостной иммунотерапии серозные полости максимально осушались, после чего в них вводили через катетер Ронколейкин® в монорежиме или Ронколейкин® в комбинации с LAK-клетками (аутологичными или аллогенными). Как в монорежиме, так и в сочетании с LAK-клетками Ронколейкин® применяли в дозе 1 мг в 10, 20 или 50 мл физиологического раствора при перикардитах, плевритах и асцитах, соответственно. LAK-клетки (аутологичные или аллогенные) вводили по 100-120 млн., 100-150 млн. или 120-190 млн. в 10, 20 или 50 мл физиологического раствора при перикардитах, плевритах и асцитах, соответственно. Ронколейкин® и LAK-клетки вводили в поражённую серозную полость поочередно медленно. Иммунотерапию проводили в 1-5 дни при перикардитах (N5), в 1-5, 8-12 дни при плевритах (N10) и 1-5, 8-12, 15-19 дни при асцитах (N15).

*Эффективность внутриполостной иммунотерапии.* Эффективность внутриполостной иммунотерапии опухолевых серозитов оценивали через 1 месяц после окончания лечения. Объективный ответ (ОО) включал сумму полного и частичного ответов. Полный эффект (ПЭ) — отсутствие экссудата в серозной полости, частичный эффект (ЧЭ) — небольшое количество экссудата, не требующее его удаления, а также уменьшение клинических проявлений опухолевого серозита. В случаях, не соответствующих этим двум положениям, результат расценивали как прогрессирование опухолевого процесса в серозной полости.

Дополнительный критерий эффективности лечения включал оценку продолжительности объективного ответа после внутриполостной биотерапии. Общая медиана выживаемости у больных не оценивалась, поскольку некоторые пациенты в дальнейшем получали системную лекарственную терапию по поводу основного заболевания.

Объективный ответ в каждом случае был подтверждён данными рентгенографии и компьютерной томографии, а также цитологическим исследованием экссудата, который проводили до начала курса иммунотерапии, в середине курса и после его окончания, затем через 1 месяц после лечения и далее в динамике каждые 3 месяца в течение жизни больного.

Результаты иммунотерапии опухолевых серозитов (плевритов, асцитов и перикардитов) суммированы в таблице 11.

Таблица 11.

**Клиническая эффективность различных режимов  
внутриполостной иммунотерапии ОС [109]**

Режимы внутриполостной иммунотерапии	Эффективность внутриполостной иммунотерапии ОС					
	Плевриты (n=93)		Асциты (n=72)		Перикардиты (n=38)	
	ОО	ПОО	ОО	ПОО	ОО	ПОО
гIL-2 + аутологичные ЛАК-клетки	92,9% (26/28)	8,2 мес.	-	-	-	-
гIL-2 + аллогенные ЛАК-клетки	93,4% (28/30)	8,5 мес.	73,2% (30/41)	5,1 мес.	95,7% (22/23)	3,4 мес.
гIL-2 (Ронколейкин®)	80,0% (28/35)	7,9 мес.	61,3% (19/31)	4,8 мес.	86,7% (13/15)	3,2 мес.

ОО – объективный ответ, включающий полный и частичный ответы на лечение и зарегистрированный через 4 недели после проведения внутриполостной иммунотерапии; ПОО – продолжительность объективного ответа в месяцах

Статистическое сравнение клинической эффективности различных режимов внутриполостной иммунотерапии ОС не выявило достоверных различий, что указывает на их сопоставимость. После устранения ОС, как ведущего проявления заболевания, больные получали дальнейшее лечение.

В процессе внутриполостной гIL-2/ЛАК и гIL-2-иммунотерапии, согласно результатам цитологического исследования экссудата, у больных с опухолевыми серозитами, на фоне появления активированных лимфоцитов, отмечается дегенерация опухолевых клеток с их последующим исчезновением. Частичная или полная регрессия экссудации наступала только в том случае, когда в плевральном выпоте в конце иммунотерапии практически

отсутствовали опухолевые клетки, и выявлялось значительное количество активированных лимфоидных клеток типа иммунобластов и их митозов.

Генерация активированных киллерных клеток, полученных из плеврального экссудата (аутологичные ЛАК-клетки) или из периферической крови здоровых доноров (аллогенные ЛАК-клетки) при воздействии на них  $\text{rIL-2}$  *ex vivo*, а также ЛАК-клетки, выделенные из плеврального экссудата при  $\text{rIL-2}$ -терапии в монорежиме, имели иммунофенотип натуральных киллеров с выраженными адгезивными свойствами и высоким цитотоксическим потенциалом. В процессе лечения наблюдалась адгезия активированных форм лимфоцитов к опухолевым клеткам, как начальный визуализируемый этап их последующего лизиса.

На примере лечения больных с опухолевыми плевритами было показано, что использование как аутологичных, так и аллогенных ЛАК-клеток в составе  $\text{rIL-2}$ /ЛАК иммунотерапии характеризуются одинаковой клинической эффективностью. Поэтому вполне обоснована целесообразность использования аллогенных ЛАК-клеток для  $\text{rIL-2}$ /ЛАК иммунотерапии ОС, которая дополнительно подтверждается следующими фактами. Во-первых, в экссудате пациентов лимфоидные клетки либо могут отсутствовать, либо быть не многочисленны, при этом опухолевые клетки в экссудате преобладают. Во-вторых, аллогенные ЛАК-клетки, использованные для внутриплевральной иммунотерапии, содержали ничтожно малое количество (около 3%) супрессорного подтипа Treg, что не является принципиальным для реализации адекватного противоопухолевого ответа. В то же время среди лимфоцитов опухолевых экссудатов могла возрасти распространённость T-регуляторных клеток с фенотипом  $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}^+$ , участвующих в формировании толерантности и незначительно подавляющих пролиферативную и киллерную активность эффекторов противоопухолевого иммунитета.

*Безопасность внутриполостной иммунотерапии ОС.* Внутриполостная иммунотерапия, в целом, в отличие от химиотерапии, удовлетворительно переносится пациентами. Основным побочным эффектом был гриппоподобный синдром, проявляющийся гипертермией и общей слабостью. У пациентов, получавших иммунотерапию, не отмечалось явлений тошноты и рвоты, а также других диспептических расстройств. Изменения показателей периферической крови, функции почек и печени при данном виде лечения не выявлены. Также не зарегистрированы нежелательные реакции, требующие отмены иммунотерапии. Выраженная гипертермия (повышение температуры тела выше  $38^{\circ}\text{C}$ ) быстро и эффективно купировалась нестероидными противовоспалительными препаратами.

В итоге, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости внутриполостной биотерапии у пациентов с опухолевыми серозитами при



различных злокачественных новообразованиях. rIL-2-иммунотерапия (с использованием препарата Ронколейкин®) может рассматриваться как один из этапов комбинированного или комплексного лечения больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями, осложнёнными развитием опухолевых серозитов. Предложенные методы внутрисполостной rIL-2/LAK иммунотерапии или монотерапии rIL-2, не вызывая серьёзных побочных эффектов, могут оптимизировать результаты лечения этих больных, особенно при исходной лекарственной резистентности опухоли или при отсутствии клинического эффекта на фоне двух и более линий системной противоопухолевой терапии, а также у онкологических больных, которым лечение цитостатиками не показано в связи с тяжестью общего состояния больного (ECOG-3).

### **Иммунопрофилактика постхирургических инфекций**

Развитие послеоперационных гнойно-септических осложнений является одной из частых причин ухудшения результатов хирургического лечения онкологических больных. 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 ФГБУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» СО РАМН** (г. Новосибирск) проведено исследование (рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое), в которое были включены 109 больных, относившихся к группе исходно иммунокомпрометированных: рак желудка диагностирован у 59, колоректальный рак – у 50 больных. Курс иммунотерапии включал две внутривенные инфузии Ронколейкина® в дозе 0,5 мг или плацебо на 2-е и 5-е сутки после хирургического вмешательства [14, 83].

Оценка иммунного статуса в раннем послеоперационном периоде до начала цитокинопрофилактики Ронколейкином® показала, что в 100% случаев выявлялись односторонние изменения в системе иммунитета. В большей степени они затрагивали Т-клеточное звено. Применение Ронколейкина® характеризовалось выраженным детоксикационным и иммунокорригирующим действием. Ослабление тяжести послеоперационного эндотоксикоза под влиянием Ронколейкина® наблюдали у 58% больных основной группы, в группе «Плацебо» детоксикационный эффект наблюдали лишь в 28% случаев. 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<sup>+</sup>-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%.

Таблица 12.

**Клиническая эффективность Ронколейкина<sup>®</sup> в иммунопрофилактике инфекционных послеоперационных осложнений у онкологических больных [83]**

Группы/подгруппы		Частота инфекционных ПО	$P_{\chi^2}$
Все больные	Плацебо, n=54	20,4% (11/54)	0,04
	Ронколейкин, n=55	7,3% (4/55)	
Рак желудка	Плацебо, n=33	18,2% (6/33)	0,77
	Ронколейкин, n=26	15,4% (4/26)	
Колоректальный рак	Плацебо, n=21	23,8% (5/21)	0,005
	Ронколейкин, n=29	0% (0/29)	

Иммунопрофилактика с использованием Ронколейкина<sup>®</sup> позволила в 3 раза снизить частоту развития инфекционных послеоперационных осложнений (ПО) – с 20,4% до 7,3% (таблица 12). Наиболее ярко иммунокорректирующий эффект препарата проявлялся в подгруппе больных с колоректальным раком: послеоперационный период в основной группе протекал без осложнений, а в группе «плацебо» инфекционные осложнения возникали с частотой 23,8% [14, 83].

Дополнительный анализ эффективности проводимой цитокинопрофилактики в подгруппах больных с низким (ИН <100 расч. ед.) и высоким (ИН >100 расч. ед.) уровнем симпатотонии показал, что иммунопрофилактика с использованием Ронколейкина<sup>®</sup> была эффективна также у больных высоким уровнем активности симпатического отдела ВНС, которые относятся к группе повышенного риска развития послеоперационных осложнений. У данной категории больных по сравнению с группой "плацебо" использование Ронколейкина<sup>®</sup> приводило к снижению частоты развития инфекционных осложнений с 39,0% до 5,3% ( $P_{\chi^2}=0,0009$ ) [83].

Проспективное контролируемое исследование эффективности применения Ронколейкина<sup>®</sup> в предоперационной интенсивной терапии у больных колоректальным раком проведено Н.Н. Поповой в **Майкопском государственном технологическом университете**. В исследование было включено 214 больных колоректальным раком, находящихся на

лечении в Адыгейском республиканском клиническом онкологическом диспансере в период с 2005 по 2009 гг. Профилактическое применение препарата Ронколейкин<sup>®</sup> при оперативном лечении больных колоректальным раком позволило снизить частоту гнойно-воспалительных осложнений с 51,9% до 25% и летальности с 10,6% до 3,7% [131].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ клинической эффективности препарата Ронколейкин® - рекомбинантного интерлейкина-2 человека – показывает, что он является необходимой составляющей в системе современных методов биотерапии онкологических заболеваний. Введение Ронколейкина® внутривенно, подкожно или посредством ингаляций при лечении пациентов с определёнными онкологическими заболеваниями положительно влияет на ближайшие и отдалённые результаты. Ронколейкин® включён в Национальное руководство по онкологии 2008 г. [81]. В международных протоколах (NCCN v.1. 2018) и в Клинических рекомендациях МЗ РФ по ПКР 2016 г. рекомендовано применение препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 во второй линии терапии почечноклеточного рака.

Несмотря на длительный период изучения интерлейкина-2, препараты, созданные на его основе, по-прежнему, обладают огромным потенциалом клинического использования. Интерлейкина-2 запускает целый каскад иммунологических реакций, являясь своего рода «дирижёром» иммунной системы. Другие виды лечения, с которыми комбинируется интерлейкин-2, влияют на различные механизмы иммуносупрессии. Но этого, как правило, бывает недостаточно. В условиях серьёзного повреждения иммунологической защиты и массивного роста опухоли, требуется дополнительный митогенный сигнал, источником которого и является интерлейкин-2. Отечественный препарат Ронколейкин®, имеющий существенно меньший спектр побочных эффектов по сравнению с импортными аналогами, является наиболее перспективным с точки зрения разработки вариантов комбинированного лечения онкологических заболеваний.

## Литература

1. Абакушина Е.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у онкологических больных при комбинированном лечении с включением адоптивной иммунотерапии. / Е.В. Абакушина, Ю.В. Маризина, Г.С. Неприна, Д.В. Кудрявцев, И.А. Пасова, Н.В. Селиванова // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 45.
2. Алексеев Б.Я. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. / Б. Я. Алексеев // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 1998. – 24 с.
3. Алексеев Б.Я. Цитокиновая внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. / Б. Я. Алексеев // III ежегодная Росс. онкологич. конф. Санкт-Петербург, 1999. Материалы. – С. 200.
4. 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.
5. Антонов А. К. Лечение опухолевых перикардитов. / А.К. Антонов, К.С. Титов, А.В. Белоусов, М.В. Киселевский // Вестник службы крови России. – 2011. – №2. – С. 27-28.
6. Баранов Е.В. Переносимость высоких доз ронколейкина при лечении больных диссеминированной меланомой. / Е.В. Баранов // Рецепт. – 2007. – №4. – С. 137-143.
7. Баранов Е.В. Факторы прогноза при химиоиммунотерапии с введением высоких доз ронколейкина больным диссеминированными формами меланомы кожи. / Е.В. Баранов // Онкологический журнал. – 2007. – №4. – С. 55-60.
8. Баранов Е.В. Иммунологические эффекты высоких доз интерлейкина-2 (ронколейкина) при лечении больных диссеминированной меланомой кожи. / Е.В. Баранов // Рецепт. – 2008. – №1. – С. 154-160.
9. Баранов Е.В. Химиоиммунотерапия с использованием высоких доз ронколейкина в лечении больных диссеминированными формами меланомы кожи. / Е.В. Баранов // Автореферат дисс..... канд. мед. наук. – Минск, 2008. – 22 с.
10. Богданов Р.Ф. Трансфузии лимфоцитов донора в аплазии после химиотерапии при рецидиве лейкоза после трансплантации аллогенного костного мозга. / Р.Ф. Богданов, Л.П. Менделеева, Л.С. Любимова, И.В. Гальцева, Л.А. Кузьмина, Е.И. Желнова, Е.М. Грецов, А.В. Мисюрин, Е.В. Домрачева, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Том 57, № 3. – Приложение. – С. 32.
11. Боровиков И.О. Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных с вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных

неоплазий. / И.О. Боровиков // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – Волгоград, 2017. – 45 с.

12. Брагинец А.С. Рак мочевого пузыря: внутривезикулярная иммунотерапия вакциной БЦЖ. / А.С. Брагинец, Д.В. Крицкий, А.И. Петрашевский, В.А. Ясюкевич, Д.В. Гасюль // Молодой ученый. – 2018. – №14. – С. 102-104.

13. Вашкевич Е.П. Биологические эффекты интерлейкина-2 *in vitro* на лимфоциты крови здоровых и онкологических больных. / Е.П. Вашкевич, В.П. Савицкий, М.В. Беленцев, Н.Е. Конопля, Р.С. Исмаил-заде, М.П. Потапнев // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. – Часть I. – С. 329.

14. 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.

15. Виноградов В.М. Химиолучевая терапия опухолей головного мозга. / В.М. Виноградов, А.В. Карташев // Практическая онкология. – 2008. – Том 9, № 1. – С. 47-56.

16. Голотина Л.Ю. Изучение возможности применения Ронколейкина для ЛАК-терапии рака яичника. / Л.Ю. Голотина, Е.Ю. Златник // Вопросы онкологии. – 2005. – Том 51, № 6. – С. 680-684.

17. Голощапов Р.С. Способ лечения метастазов колоректального рака в печени. / Р.С. Голощапов, Л.С. Коков, В.А. Вишневский, М.Н. Смирнов // Патент № 2241459 РФ. Приоритет от 20.02.2003. Опубликовано 10.12.2004.

18. 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. Вишневский, Д.А. Ионкин, Л.В. Елагина // Хирургия. – 2003. – № 7. – С. 66.

19. 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.

20. Гранов А.М. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов // Вопросы онкологии. – 2008. – №4. – С. 401-409.

21. Гранов А.М. Способ лечения почечноклеточного рака. / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, Ю.В. Суворова, М.И. Школьник // Патент № 2179859 РФ. Приоритет от 22.05.2001. Опубликовано 27.02.2002. – Бюллетень. – 2002. – № 26.

22. Гранов А.М. Влияние иммунологических параметров на эффективность системной и локо-регионарной иммунотерапии больных диссеминированным раком почки. / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.И. Школьник, О.А. Кроткова // Вопросы онкологии. – 2009. – Том 55, № 5. – С. 580-585.
23. Гранов А.М. Иммунологические паттерны у онкоурологических больных. / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин // VII съезд онкологов России. Москва, 2009. Сб. научных трудов. – Том II. – С. 93-94.
24. Гранов А.М. Способ определения тактики лечения местно-распространённого и диссеминированного почечно-клеточного рака. / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.И. Школьник // Патент № 2403056. Приоритет от 16.06.2009. Опубликовано 10.11.2010. – Бюллетень. – 2010. – № 31.
25. Гранов А.М. Современная системная и локо-регионарная иммунотерапия больных раком почки. / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов // Ремедиум (Приволжье). – 2010. – Янв.-Февр. – С. 36.
26. Грицай А.Н. Внутрибрюшинная биотерапия при опухолевых асцитах. / А.Н. Грицай, М.В. Киселевский, О.В. Титова, В.Ю. Сельчук, К.С. Титов, А.К. Антонов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2010. – № 4. – С. 30-34.
27. Гусева, С.А. Интерлейкин-2 в комплексной терапии онкогематологических заболеваний / С.А. Гусева, И.Р. Гартовская. Український журнал гематології та трансфузіології. – 2004. – Том 3, № 2. – С. 48-54.
28. Гусева С.А. Опыт использования рекомбинантного интерлейкина-2 при хронических лимфопролиферативных заболеваниях. / С.А. Гусева, В.М. Мачило, И.Р. Гартовская и др. // Український журнал гематології і трансфузіології. – 2005. – №2 (5). – С. 21-26.
29. Гусева С.А. Фебрильная нейтропения: методы профилактики и терапии. / С.А. Гусева, А.О. Петруша // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2006. – №1 (6). – С. 48-57.
30. Гуськова Е.А. Обоснование применения ронколейкина и реаферона в качестве терапии сопровождения при рецидивном и генерализованном раке шейки матки / Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, Е.А. Гуськова // XII междунар. науч. конф. и III междунар. науч. онкологическая конф. Эйлат, Израиль, 2008. Сб. материалов. – Часть I. – С. 298–299.
31. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки. / Е.А. Гуськова // Автореферат дисс.....канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2009. – 23 с.

32. Гуськова Е.А. Применение ронколейкина и реаферона для биотерапии рецидивного и генерализованного рака шейки матки. / Е.А. Гуськова, Е.Ю. Златник, Г.И. Загора // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – Том 7, № 1. – С. 39-40.
33. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки. / Е.А. Гуськова, Г.А. Неродо, Е.А. Калабанова // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Приложение № 1. – С. 54-55.
34. Демидов Л.В. Рак почки: эволюция подходов к лечению. / Л.В. Демидов, И.В. Тимофеев // Врач. – 2007. – №10. – С. 84–87.
35. 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.
36. Дианова Т.В. Возможные пути профилактики рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин. / Т.В. Дианова, Е.С. Свердлов, // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 113-115.
37. Дианова Т.В. Заболевания шейки матки у ВИЧ-инфицированных (клиника, диагностика, лечение). / Т.В. Дианова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2011. – 27 с.
38. Дианова Т.С. Комплексное лечение предраковых заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин. / Т.С. Дианова, Е.С. Свердлов // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Спецвыпуск. – С. 70-71.
39. Дианова Т.В. Заболевания шейки матки, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией у ВИЧ-позитивных женщин. / Т.В. Дианова, Е.С. Свердлов // Журнал инфектологии. – 2016. – Том 8, № 4. – С. 49.
40. Дианова Т.В. Алгоритм диагностики предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусами. / Т.В. Дианова, Е.С. Свердлов, Ю.В. Комарова // Международная конф. «Молекулярная диагностика 2017». Москва, 2017. Материалы.
41. Емельянцева Н.Ф. Оценка использования рекомбинантного интерлейкина-2 в системе реабилитационных мероприятий больных раком яичника. / Н.Ф. Емельянцева // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2009. – 22 с.
42. Жаврид Э.А. Результаты применения высокодозной иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 (ронколейкином) в сочетании с химиотерапией при лечении больных диссеминированной меланомой. / Э.А. Жаврид, Е.В. Баранов, С.В. Петрович, Н.В. Сачивко, И.Н. Журавкин // Internet-версия рецензируемого научно-практического ежегодника «Достижения медицинской науки Беларуси». – Минск, 2009.



43. Жаринов Г.М. Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных. / Г.М. Жаринов, О.Е. Молчанов, М.В. Агафонова, С.Ю. Румянцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, № 2. – С. 75.
44. 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. Приоритет от 20.04.2005. Опубликовано 20.05.2006. – Бюллетень. – 2006. – № 14.
45. 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.
46. Загуменный В.В. Иммуномодулирующая терапия ронколейкином вторичных иммунодефицитных состояний при злокачественных опухолях яичников. / В.В. Загуменный // Автореферат дисс. ....канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2005. – 23 с.
47. Златник Е.Ю. Изучение возможности применения Ронколейкина для ЛАК-терапии рака яичника. / Е.Ю. Златник, Л.Ю. Голотина // Цитокины и воспаление. – 2005. – Том 4, № 2. – С. 54-58.
48. Златник Е.Ю. Иммунный статус больных рецидивным раком шейки матки в динамике лечения методом аутогемохимиотерапии с иммунотерапией. / Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, Е.А. Гуськова // Академический журнал Западной Сибири. – 2007. – №5. – С. 83-87.
49. Златник Е.Ю. Обоснование применения ронколейкина и реаферона в качестве терапии сопровождения при рецидивном и генерализованном раке шейки матки. / Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, Е.А. Гуськова // Family health in the XXI century. Oncology – XXI century (XII Internat. Sci. Conference and III Internat. Sci. Oncol. Conference. Elat-Perm, 2008. Materials. – Part I. – P.298-299 (Abstr.135).
50. Златник Е.Ю. Цитокиноterapia в комплексном лечении генерализованного рака шейки матки. / Е.Ю. Златник, Г.И. Загора, Е.А. Гуськова, Н.Г. Болдырева // Цитокины и воспаление. – 2010. – Том 9, № 4. – С. 85-86.
51. Карташев А.В. Комбинированная послеоперационная терапия злокачественных глиом. / А.В. Карташев, В.М. Виноградов, С.В. Герасимов // VII Всерос. научный форум по радиологии. Москва, 2006. Материалы. – С. 103-104.
52. Кенбаева Д.К. Выживаемость при иммунотерапии больных раком шейки матки. / Д.К. Кенбаева, З.А. Манамбаева // Медицина и образование Сибири. – 2012. – № 5. – С. 24.
53. Кенбаева Д.К. Иммунотерапия и выживаемость больных раком шейки матки и яичников. / Д.К. Кенбаева, З.А. Манамбаева, А.К. Макишев, С.А. Кабылова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Том XIX, № 1. – С. 144.

54. Кенбаева Д.К. Клинические результаты и качество жизни больных раком шейки матки при сочетанной иммунотерапии. / Д.К. Кенбаева, А.Ф. Лазарев, З.А. Манамбаева // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 1-2. – С. 93-95.
55. Клинические рекомендации. Онкология. / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. – 720 с. (С. 410, 470).
56. 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.
57. Красный С.А. Органосохраняющее лечение с использованием неоадьювантной химиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии Ронколейкином (интерлейкин-2) при инвазивном раке мочевого пузыря. / Красный С.А. // Сайт урологов Беларуси, 2009 г.
58. Кудрявцев Д.В. Опыт применения терапии лимфокин-активированными киллерами (ЛАК) в лечении метастатической меланомы кожи. / Д.В. Кудрявцев, Е.В. Абакушина, Г.С. Неприна, Г.Т. Кудрявцева, Н.В. Селиванова // Злокачественные опухоли. – 2013. – № 2 (6). – С. 142.
59. Лазарев А.Ф. Клеточный иммунитет у больных раком шейки матки в процессе иммунотерапии. / А.Ф. Лазарев, Д.К. Кенбаева, З.А. Манамбаева // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2012. – Том 23, № 3. – С. 24.
60. Манамбаева З.А. Качество жизни при иммунотерапии в лечении больных раком шейки матки и яичников. /З.А. Манамбаева, Д.К. Кенбаева, А.К. Макишев, М.Е. Тулеутаев, Е.В. Черепкова, Т.А. Адылханов // Медицинский альманах. – 2012. – № 4. – С. 31-33.
61. Моисеев И.С. Лечение хронической рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с помощью низких доз интерлейкина-2. / И.С. Моисеев, Е.А. Бурмина, Ю.А. Тараканова, Ю.Р. Залялов, А.Г. Смирнова, О.В. Пирогова, С.Н. Бондаренко, Б.В. Афанасьев // Учёные записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – Том XXII, № 4. – С. 44-48.
62. Моисеев И.С. Паллиативная терапия интерлейкином-2 химиорезистентных рецидивов лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. / И.С. Моисеев, С.Н. Бондаренко, О.А. Слесарчук, Е.В. Морозов, Е.И. Дарская, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев // IX съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Тезисы. – Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Том 4, № 2. – С. 659.
63. Моисеева Е.В. Эффективность трехкратного применения интерлейкина-2 в спонтанной мышинной модели рака молочной железы. / Е.В. Моисеева, С.Г. Семушина, Е.И.

Скрабелинская, Е.С. Садовникова, И.А. Пахомова, В. Ден Оттер // Цитокины и воспаление. – 2010. – Том 9, № 2. – С. 27-31.

64. Моисеенко В.М. Определение эффективности и токсичности химиоиммунотерапии больных диссеминированной меланомой кожи. / В.М. Моисеенко, Р.В. Орлова, А.И. Семёнова, С.А. Проценко, Н.А. Ермакова // III ежегодная Российская онкологическая конф. Санкт-Петербург, 1999. Материалы. – С. 191.

65. Моисеенко В.М. Оценка эффективности высоких доз интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи: I-II фазы клинических исследований. / В.М. Моисеенко, А.В. Новик, Р.В. Орлова, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, А.И. Семенова, Н.В. Тюкавина // Вопросы онкологии. – 2005. – Том 51, № 5. – С. 546-549.

66. Молчанов О.Е. Способ определения тактики лечения диссеминированного почечноклеточного рака. / О.Е. Молчанов, М.И. Карелин, М.Н. Смирнов // Патент № 2216325 РФ. Приоритет от 15.10.2002. Опубликовано 20.11.2003. – Бюллетень. – № 32.

67. Молчанов О.Е. Цитокинотерапия злокачественных опухолей интерлейкином-2. Пособие для врачей. / О.Е. Молчанов – СПб.: изд. «Ясный Свет», 2002. – 40 с.

68. 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.

69. 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.

70. Молчанов О.Е. Комбинированная иммунохимиотерапия и антиангиогенная терапия у больных почечноклеточным раком. / О.Е. Молчанов, А.М. Гранов, М.И. Карелин, М.И. Школьник // VII съезд онкологов России. Москва, 2009. Сб. научных трудов. – Том I. – С. 160.

71. Молчанов О.Е. Способ лечения диссеминированного почечноклеточного рака. / О.Е. Молчанов, А.М. Гранов // Патент № 2409382 РФ. Приоритет от 05.08.2009. Опубликовано 20.01.2011. Бюллетень. – 2011. – № 2.

72. Молчанов О.Е. Иммунологический мониторинг биотерапии диссеминированных форм почечноклеточного рака. / О.Е. Молчанов, М.И. Карелин // Онкоурология. – 2009. – № 4. – С. 13-18.

73. Молчанов О.Е. Современные прогностические системы в оценке эффективности системной химиоиммунотерапии с использованием Ронколейкина®. / О.Е. Молчанов // Annals of Oncology. – 2012. – №5 [19]. – С. 38-39.

74. Молчанов О.Е. Прогностическое значение динамики иммунологических показателей у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы. / О.Е. Молчанов // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2012. – 45 с.
75. Молчанов О.Е. Современные прогностические системы в оценке эффективности системной химиоиммунотерапии почечноклеточного рака с использованием рекомбинантного интерлейкина-2. / О.Е. Молчанов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2013. – Серия 11. – Вып. 2. – С. 141-147.
76. Молчанов О.Е. Прогностическое значение иммунологических показателей у больных с опухолями мочеполовой системы. / О.Е. Молчанов, М.И. Школьник // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6.
77. Николаева З.К. Ронколейкин® - рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность. Пособие для врачей. / З.К. Николаева, В.Н. Егорова, В.К. Козлов – СПб.: изд. С.-Петерб. ун-та, 2002. – 40 с.
78. 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.
79. 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.
80. Новик А.В. Оценка эффективности использования рекомбинантного интерлейкина-2 у больных диссеминированной меланомой кожи и распространённым раком почки. / А.В. Новик // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2007. – 22 с.
81. Онкология: национальное руководство. / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008. – 1072 с. (С. 767, 785).
82. Останин А.А. Антигенспецифическая иммунотерапи 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.
83. 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.
84. Оценка активности ИЛ-2 в образцах препарата Ронколейкин. // Отчёт ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН. – г. Новосибирск, 2001. – 3 с.
85. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты. / Под ред. В.Ю. Сельчука, М.Б. Бычкова, М.В. Киселевского – М.: Практическая медицина, 2011. – 278 с.

86. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению меланомы кожи. Версия 2017. / Коллектив авторов: Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В., Марочко А.Ю., Новик А.В., Носов Д.А., Орлова К.В., Проценко С.А., Самойленко И.В., Хамидуллин Р.Г., Харатишвили Т.К., Харкевич Г.Ю., Яргуниин С.А. – RUSSCO. – 2017. – С. 190-202.
87. Русаков И.Г. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. Пособие для врачей. / И.Г. Русаков, Р.И. Якубовская, Б.Я. Алексеев – М., 1999. – 28 с.
88. Русаков И.Г. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. / И.Г. Русаков, А.А. Быстров // Практическая онкология. – 2003. – Том 4, № 4. – С. 214-224.
89. Савченко В.Г. Современная стратегия терапии острых лейкозов. / В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, Л.П. Менделеева, И.А. Демидова, Л.С. Любимова, И.В. Гальцева // Научно-практическая конф. «Актуальные проблемы клинической онкологии». 2005. Материалы. – С. 121-125.
90. Сачивко Н.В. Интерлейкин-2 (Ронколейкин) в первой линии химиотерапии В-клеточных неходжинских лимфом. / Н.В. Сачивко, Э.А. Жаврид, Е.В. Баранов, О.А. Каленик // Вопросы онкологии. – 2013. – № 2. – С. 52-58.
91. Свадовский А.И. Способ лечения внутримозговой опухоли головного мозга. / А.И. Свадовский // Патент РФ № 2133624. Приоритет от 25.07.1997. Опубликовано 27.07.1999.
92. Синельников И.Е. Клиническая эффективность ex vivo активированных аллогенных НК-клеток при метастатических плевритах. / И.Е. Синельников // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2012. – 28 с.
93. Свердлова Е.С. Пути профилактики рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин. / Е.С. Свердлова, Т.В. Дианова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (76), часть 2. – С. 57.
94. Свердлова Е.С. Особенности папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных женщин. / Е.С. Свердлова, Т.В. Дианова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 4. – С. 9-11.
95. Серёгин И.В. Иммунопрофилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря различными дозами БЦЖ и ронколейкина. / И.В. Серёгин // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2003. – 36 с.
96. Серегин И.В. Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря. / И. В. Серегин, К.М. Фигурин, В.М. Самойленко, М.В. Киселевский // Клиническая медицина. – 2004. – Том 82, № 3. – С. 50.

97. Сидоренко Ю.С. Способ лечения локорегионарных рецидивов и отдалённых метастазов рака шейки матки. / Ю.С. Сидоренко, Л.Я. Розенко, Е.М. Франциянц, Е.А. Гуськова // Заявка на изобретение № 20081135581/14(014747). Приоритет от 7.04.2008 г. Опубликовано в 2009 г.
98. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: Видаль Рус, 2015 г. – 1480 с.
99. Ступакова С.В. Регионарная внутриартериальная химиоиммунотерапия больных с метастазами колоректального рака в печени. / С.В. Ступакова, А.В. Тетерин // Конф. молодых учёных «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». СПб, 2005. Материалы. – С. 30.
100. 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.
101. Титов К.С. Внутриплевральная иммунотерапия метастатических плевритов у больных раком молочной железы. / К.С. Титов, Л.В. Демидов, М.В. Киселевский, И.Н. Михайлова, И.Ж. Шубина, И.Е. Синельников, Л.М. Родионова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 3-4. – С. 34-38.
102. Титов К.С. Внутриполостная биотерапия метастатических серозитов у больных с опухолями женской репродуктивной системы. / К.С. Титов, В.Ю. Сельчук, А.Н. Грицай, А.К., О.В. Титова, М.В. Киселевский // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2010. – № 3. – С. 44-50.
103. Титов К.С. Внутрибрюшинная биотерапия с использованием интерлейкина-2 и донорских ЛАК-клеток при метастатических асцитах у больных раком яичников. / К.С. Титов, М.В. Киселевский, Л.В. Демидов, В.Ю. Сельчук, А.Н. Грицай, Э.Х. Кучмезов // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – № 2. – С. 51-54.
104. Титов К.С. Биотерапия опухолевых асцитов у больных раком яичников. / К.С. Титов А.Н. , Грицай, М.В. Киселевский, В.Ю. Сельчук, Г.В. Титова, Э.Х. Кучмезов, А.К. Антонов // Вопросы онкологии. – 2011. – № 421. – С. 470-474.
105. Титов К.С. Интраперитонеальная биотерапия у больных с асцитными формами диссеминированного рака яичников. / К.С. Титов, А.Н. Грицай, Л.В. Демидов, Л.М. Родионова, М.В. Киселевский, М.В. Мосина // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3-4. – С. 171-174.
106. Титов К.С. Роль клеточной биотерапии при внутриполостном лечении опухолевых серозитов у больных раком молочной железы и яичников. / К.С. Титов, В.Ю. Сельчук, М.В.

Киселевский, А.К. Антонов, Г.В. Титова, Л.М. Родионова // Вестник службы крови России. – 2012. – №1. – С. 28-33.

107. Титов К.С. Современные возможности иммунотерапии при раке молочной железы. / К.С. Титов, Ф.А. Шамилов, Д.А. Рябчиков, А.В. Егорова, М.В. Киселевский, Н.Н. Тупицын // Врач. – 2015. – № 7. – С. 37-41.

108. Титов К.С. Внутриполостная иммунотерапия Ронколейкином при химиорезистентных опухолевых серозитах. / К.С. Титов, М.В. Киселевский, И. Шубина, Р. Израилова, Н. Семёнов // Врач. – 2015. – № 11. – С. 52.

109. Титов К.С. Применение Ронколейкина® (рекомбинантного интерлейкина-2) при внутриполостной иммунотерапии у больных с опухолевыми серозитами: пособие для врачей. / К.С. Титов, М.В. Киселевский – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2016. – 32 с.

110. Титов К. С. Лимфоидная инфильтрация как предиктор эффективности иммунотерапии меланомы. / К.С. Титов, И.О. Чикилева, М.В. Киселевский, А.М. Казаков // Злокачественные опухоли. – 2017. – № 1 (22). – С. 61-66.

111. Фигурин К.М. Химиотерапия и иммунотерапия рака мочевого пузыря. / К. М. Фигурин // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1993. – 46 с.

112. Шафоростова И.И. Успешное применение иммуномодулирующей терапии при молекулярном рецидиве острого лимфобластного лейкоза, t(4;11). / И.И. Шафоростова, Е.Н. Паровичникова, А.В. Кохно, Ю.Р. Давидян, А.В. Мисюрин, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Том 57, № 3. – Приложение. – С. 87.

113. 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.

114. Baranau Y.V. Experience in administration of high-dose recombinant interleukin-2 immunotherapy in combination with chemotherapy for disseminates skin melanoma management . / Y.V. Baranau, E.A. Zhavrid, S.V. Petrovich, N.V. Sachivko, I.N. Zhuravkin // 34th ESMO Multidisciplinary Congress. Berlin, 2009. – Presented at Joint ECCO 15.

115. 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. Tsimafeyeu // ASCO, 2007. – Control/Tracking number: 07-AB-34520-ASCO.

116. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft\_versus\_host disease: I. Diagnosis and staging working group report // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2005. – № 11 (12). – P. 952–956.

117. Howard Kaufman, Jiafeng Wang, Brendan D. Curti, Joseph Clark, Marc S. Ernstoff, etc. A Phase II multicenter trial to evaluate combination ipilimumab and high-dose IL-2 in patients with unresectable stage III and IV melanoma. *J.Clin. Oncol.* – 2015 ASCO Annual Meeting (May 29 – June 2, 2015). 2015 American Society of Clinical Oncology.]
118. Koreth J., Matsuoka K., Kim H. T. et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 1. – № 365 (22). – P. 2055–2066.
119. Lee S. J., Wolff D., Kitko C. et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report // *Biol. Blood Marrow. Transplant.* – 2015. – № 21 (6). – P. 984–999.
120. 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 allogenic LAK cells combined with rIL-2 // *Med. Sci. J.* – 1993. – No 8. – P. 186–189.
121. Matsuoka K., Koreth J., Kim H. T. et al. Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease // *Sci. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 3. – № 5 (179). – P. 179.
122. Motzer R.J., Masumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 1999. – Vol. 17. – P. 2530 – 2540.]
123. Rosenberg S.A. Immunotherapy of cancer using interleukin-2: current status and future prospects. / S.A. Rosenberg // *Immunol. Today.* – 1988. – Vol. 9. – P. 58.
124. 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.
125. Rosenberg S.A. Progress in human immunology and immunotherapy. / S.A. Rosenberg // *Nature.* – 2001. – Vol. 411. – P. 380.
126. Sapna Pradyuman Patel, Denai Milton, Mohammed M. Milhem, Lawrence E. Flaherty, etc. Sequential administration of high-dose interleukin-2 and ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* – 2016 ASCO Annual Meeting (June 3–7, 2016). – 2016 American Society of Clinical Oncology.
127. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92. – P.205-216.
128. TNM классификация злокачественных опухолей. Шестое издание./ Под ред. Н.Н.Блинова. – М.: «Эскулап», 2003.– 243 с.



129. Новиков В.И. Применение иммунокоррекции в лечении опухолей молочной железы. / В.И. Новиков, А.А. Власов // Вестник Вятского медицинского института. – 2016. – № 3 (51). – С. 8.
130. Gisselbrecht C., Maraninchi D., Pico J.L. et al. Interleukin-2 treatment in lymphoma: a phase II multicenter study. // *Blood*. – 2008. – Vol. 83. – P. 2081-2085.
131. Попова Н.Н. Эффективность применения иммуномодулятора и антиоксиданта в предоперационной интенсивной терапии у больных колоректальным раком. / Н.Н. Попова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. – 24 с.
132. Гранов А.М. Способ определения продолжительности жизни больных с местнораспространенным и диссеминированным почечно-клеточным раком. / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов // Патент № 2405150 РФ. Приоритет от 16.06.2009. Опубликовано 27.11.2010. – Бюллетень. – 2010. – № 33.
133. Моисеенко В.М. Оценка эффективности иммунохимиотерапии больных диссеминированной меланомой кожи (результаты исследования по II фазе). / Н.Ю. Антимоник, Р.В. Орлова, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, А.И. Семенова, Н.А. Ермакова, А.В. Новик, В.М. Моисеенко // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Том 3, № 3. – С. 65-71.
134. Каленик О.А. Переносимость интерлейкина-2 в первой линии химиотерапии В-клеточных неходжкинских лимфом. / О.А. Каленик // Онкологический журнал. – 2015. – Том 9, № 3 (35). – С. 81-87.
135. Каленик О.А. Интерлейкин-2 в терапии В-клеточных неходжкинских лимфом с разным международным прогностическим индексом. / О.А. Каленик, Э.А. Жаврид, Н.В. Сачивко, Е.В. Суколинская, М.А. Бармотько // IX съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Тезисы. – Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Том 4, № 2. – С. 671.