

THE PLACE OF RONCOLEUKIN IN IMMUNOTHERAPY OF ONCOLOGIC DISEASES OF THE CERVIX

Gavrishko O.,

Okulova V.,

3rd year students of the Faculty of Medicine Kemerovo State Medical University, Russia, Kemerovo

Bogdanov Y.

senior Lecturer at the Department of General, Faculty Surgery and Urology, Russia, Kemerovo

МЕСТО РОНКОЛЕЙКИНА В ИММУНОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Гавришко О.П.

Окулова В.А.

студентки 3 курса Лечебного факультета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Кемерово

Богданов Ю.В.

старший преподаватель кафедры общей, факультетской хирургии и урологии, Россия, г. Кемерово

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10724381>

Abstract

The article highlights the issues of the place of immunotherapy in cancer and the effective use of the roncoleukin in the treatment of cervical cancer.

Аннотация

В статье освещены вопросы места иммунотерапии при онкологических заболеваниях и эффективного применения ронколейкина при лечении рака шейки матки.

Keywords: cervical cancer, immunotherapy, roncoleukin.

Ключевые слова: рак шейки матки, иммунотерапия, ронколейкин.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (эктоцервикса или эндоцервикса).

РШМ имеет спорадический характер. Одной из причин развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ) 16 и/или 18 онкогенных генотипов. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, отказ от контрацептивов «барьерного» типа, снижение иммунитета. У женщин РШМ занимает второе место в мире среди злокачественных опухолей репродуктивных органов, уступая только раку молочной железы. Ежегодно в мире диагностируется около 470 тысяч новых случаев заболевания (14 % от всех злокачественных новообразований у женщин).

По данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость РШМ (на 100 тысяч женского населения) увеличилась с 15,4 (1998 г.) до 20 (2013 г.). За последние годы зарегистрировано увеличение почти вдвое от числа заболевших женщин в возрасте от 20 до 40 лет (41,21 %). Особенно заметный рост наблюдается в группе моложе 29 лет, где прирост этого показателя за прошедшее десятилетие составил 150 %.

Лечение РШМ до настоящего времени может быть радикальным лишь при раннем выявлении,

тогда как частота запущенных случаев может превышать 40%. Поэтому совершенствование лечения РШМ остается актуальной задачей.

Особое внимание в последние годы уделяется и иммунологическим аспектам возникновения РШМ, поскольку одной из основных функций иммунной системы является элиминация опухолевых клеток. Развитие РШМ всегда сопровождается существенными изменениями иммунитета, тем более что в этиопатогенезе этого заболевания имеют определенное значение вирусные агенты. Эти изменения проявляются главным образом в снижении количества и функциональных показателей клеточного иммунитета, таких как Т-лимфоциты, НК-клетки, цитотоксические моноциты и макрофаги, ЛАК-клетки. Также наблюдается нарушение баланса субпопуляций Т-лимфоцитов, появление в крови незрелых Т-клеток, нарушение функции Т-хелперов и усиление продукции провоспалительных цитокинов. При этом показатели гуморального иммунитета практически соответствуют нормальным даже на поздних стадиях развития опухоли. Таким образом, многообразие и глубина нарушений иммунного статуса и развитие как первичной, так и вторичной иммунодепрессии диктуют необходимость иммунокоррекции у больных РШМ. На этом основании в последние годы интенсивно разрабатываются методы иммунологического сопровождения лечения злокачественных новообразований женской половой сферы. Применение средств

иммунокоррекции позволяет улучшить качество жизни пациенток, снизить частоту развития нейтропении при проведении противоопухолевой терапии, уменьшить риск развития метастазов и рецидивов, повысить чувствительность опухолевых клеток к специфической терапии. Иммуноterapia этого заболевания имеет серьезное патогенетическое обоснование, хотя и не входит в его стандартное лечение. Механизмы действия препаратов, созданных на основе цитокинов, предполагают направленность как на опухолевую клетку (модуляция экспрессии рецепторов и чувствительности к цитостатикам), так и на клетки иммунной системы (стимуляция распознавания, миграции, пролиферации, дифференцировки, эффекторных функций цитотоксических лимфоцитов) [8, с. 31-35].

Иммунологические аспекты онкологической патологии являются активной областью исследований, и их дальнейшее изучение может привести к разработке новых методов диагностики и лечения рака.

Материалы и методы исследования

Анализ отечественных литературных источников.

Результаты и их обсуждение

В настоящее время в лечении рака шейки матки (РШМ) применяются такие методы, как хирургическое лечение, лучевая терапия, а также лекарственное лечение, которое включает в себя химиотерапию, таргетную терапию и иммунотерапию. К последнему виду непосредственно относится использование цитокинотерапии, варианты которой получили наиболее широкое распространение в клинической практике из-за доказанной высокой эффективности и простоты в сравнении с прочими биопрепаратами.

Таким образом, в терапии онкологических заболеваний наиболее перспективными являются IL-2, 4, 10, 12 (интерлейкины-2, 4, 10, 12). Самый изученный в их числе – интерлейкин-2, являющийся основным цитокином, который активирует пусковой механизм иммунного ответа, а также приводит в действие участвующие в противоопухолевой защите факторы. Использование препаратов IL-2 основывается на его воздействии на опухолевые клетки: интерлейкин-2 влияет на них не только опосредованно (т.е. через систему цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток, а также синтез интерферонов эндогенного происхождения), но и напрямую нарушая процессы пролиферации и дифференцировки клеток опухоли [7, с. 80].

Иммунотерапия с использованием лекарственных средств интерлейкина-2 прежде всего базируется на принципе его комплексного применения с таргетными и химиопрепаратами с целью: элиминации иммуносупрессивных факторов (TREG, MDSCs – гемцитабин, метотрексат, бифосфонаты, темололамид); активации эффекторных механизмов (CTL, NK, DC – гемцитабин, ингибиторы тирозинкиназ, флударабин); усиления «распознаваемости» опухолевых агентов (кальретикулин, HSP90, HMGB21 – бортезомиб, флавоноиды, оксалиплатин, лучевая терапия, тетрациклины).

Так, в клиническую практику введены препараты рекомбинантного интерлейкина-2, создание которых основывалось на использовании *E. coli* (Пролейкин, Тецелейкин, Биолейкин), а также дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (Альбулейкин и Ронколейкин).

Ронколейкин – отечественный препарат, который привлек наше наибольшее внимание среди других ЛС, находящихся в пользовании в лечении онкологических заболеваний шейки матки. Его преимущество заключается в его высокой биологической активности, а также в том, что при введении в организм он оказывает на него минимальное токсическое действие. Так, следует отметить, что по сравнению с Пролейкином (клинический опыт свидетельствует о том, что при его попадании в организм развивается лихорадка, тошнота, рвота, печеночная токсичность) Ронколейкин не вызывает таких реакций в ответ на введение – при инфузиях наблюдаются лишь кратковременный подъем температуры тела, что без труда переносится больными. Более того, известно, что при исследованиях *in vitro* Ронколейкин не только усиливает цитотоксическую активность лимфоцитов, но и оказывает непосредственное повреждающее воздействие на клетки опухоли: при инкубации культуры клеток HeLa с Ронколейкином демонстрируется гибель 51-71% опухолевых клеток, а при сочетанном применении с цитостатиками – 84% [1, с. 329].

РШМ – заболевание, при котором применение иммунотерапии в клинике считается довольно редким и в основном заключается в использовании ЛС, оказывающих неспецифическое стимулирующее действие на иммунные механизмы (адаптивная иммунотерапия). Разработки же специфической иммунотерапии (применения противораковых сывороток, т.е. комплекса специально полученных антител к антигенным детерминантам злокачественной опухоли) при лечении РШМ к настоящему времени не осуществлялись, несмотря на то, что данная онкологическая патология не считается иммунорезистентной [6, с. 147-151].

Таким образом, лидирующую позицию в иммунотерапии РШМ занимает адаптивная терапия с применением способов активации клеточного иммунитета организма. Именно к этой группе препаратов и относится такое ЛС, как Ронколейкин.

Первым пилотным исследованием по совместному применению лучевой и иммунотерапии для лечения больных РШМ является исследование 2002 г. Г.М. Жариновым в соавт. с ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ в Санкт-Петербурге – сеансам внутриволнового облучения предшествовала терапия с использованием Ронколейкина (вводился внутривенно по 0,5 мг через день до получения суммарной дозы 10 мг) в сочетании с применением Реаферона (rIFN α 2b) локально. Впоследствии подтверждения морфологическими исследованиями полное первичное клиническое излечение опухоли наблюдалось к окончанию лучевой терапии у всех больных РШМ, составляющих выборку [4, с. 75].

Кроме того, в результате комбинированного лечения с использованием аутогеомоиммунотерапии (АГХИТ) с последующей лучевой терапией больных РШМ с дополнительным терапевтическим воздействием (внутривенным введением) Ронколейкина выявлялся положительный клинический эффект. Он заключался в следующем: уменьшался болевой синдром, лимфостаз и количество патологических выделений, также отмечалась нормализация подвижности тазового дна женщин и, что самое значимое, наблюдалось снижение частоты рецидивов и увеличение медианы выживаемости больных данным заболеванием [2, с. 39-40, 3, с. 54-55, 5, с. 83-87].

Так, по статистике, составленной в ходе исследования сочетанной иммунотерапии, куда были включены пациенты с РШМ (III клиническая стадия), было выявлено следующее: у больных при проведении сочетанной лучевой терапии (СЛТ) с добавлением специфической иммунотерапии (СИТ) частота рецидивов заболевания снизилась более чем в 1,5 раза, а при дополнительном назначении адаптивной иммунотерапии (АИТ) к вышеупомянутым методам, которая включает в себя использование Ронколейкина, снижение составило в 3,5 раза. Также отмечается влияние использования в лечении АИТ и на частоту появления поздних метастазов у подгруппы больных СЛТ + СИТ: снижение их частоты – более чем в 2 раза. Следуя из всего вышесказанного, становится ясно, что дополнительное внедрение в схему лечения СЛТ + СИТ рекомбинантного интерлейкина-2 (АИТ) способствовало получению наибольшего эффекта терапии [6, с. 147-151].

Выводы

Следует отметить, что в терапии онкологических заболеваний, в частности РШМ, применение препарата Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) является наиболее перспективным и эффективным методом для получения положительных результатов по итогам терапии. Преимущество данного ЛС заключается в том, что его действие проявляется не только в опосредованном влиянии на опухолевые клетки, но и в прямом нарушении процессов их пролиферации и дифференцировки. Также по сравнению с другими препаратами, используемыми в цитокинотерапии, Ронколейкин не

обладает набором побочных эффектов, проявляющихся после введения в организм человека, т.е. не оказывает токсическое действие.

Ронколейкин является необходимой составляющей в комплексном лечении онкологии РШМ, а также в предотвращении появления рецидивов и повышении последующей выживаемости больных.

Список литературы:

1. Вашкевич Е.П. Биологические эффекты интерлейкина-2 in vitro на лимфоциты крови здоровых и онкологических больных. // III съезд онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Материалы. – Часть I. – С. 329.
2. Гуськова Е.А. Применение ронколейкина и реоферона для биотерапии рецидивного и генерализованного рака шейки матки. // Росс. биотерапевт. журнал. – 2008. – Том 7. – №1. – С. 39-40.
3. Гуськова Е.А. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака шейки матки. // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Приложение №1. – С. 54-55.
4. Жаринов Г.М. Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1. – №2. – С. 75.
5. Златкин Е.Ю. Изучение возможности применения Ронколейкина для ЛАК-терапии рака яичника. // Цитокины и воспаление. – 2005. – №5. – С. 83-87.
6. Кенбаева Д. К., Лазарев А. Ф. Клинико-иммунологический анализ специфической и сочетанной иммунотерапии больных раком шейки матки. // Опухоли женской репродуктивной системы - 2012. – №3-4. – С. 147-151.
7. Молчанов О.Е. Химиоиммунотерапия диссеминированных форм почечноклеточного рака с использованием интерферонов, рекомбинантного интерлейкина-2 и химиопрепаратов из группы фторпиримидинов. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1. – №2. – С. 80.
8. Марочко К.В., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Проблемы диагностики рака шейки матки в Кемеровской области. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – №4. – С. 31-35.