

8.2.2. Применение рекомбинантного интерлейкина-2 у больных НГЭ

Для повышения цитотоксического потенциала перitoneального микроокружения пациенткам с НГЭ в послеоперационном периоде в качестве иммуномодулирующей терапии назначалась инъекционная форма рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) [9]. Как известно, IL2 является главным фактором, регулирующим функции лимфокин-активированных киллеров и активацию ЦА NK-клеток — важнейших компонентов противоопухолевого иммунитета. Комбинированное лечение НГЭ с использованием ронколейкина позволило у всех больных с перitoneальным эндометриозом добиться достоверного увеличения цитотоксической активности NK-клеток и достичь уровня аналогичных показателей, соответствующих значениям контрольной группы.

Способность к продукции IFN- α/β и IFN- γ после лечения также достоверно возросла. Для более объективной количественной оценки полученного эффекта лечения ронколейкином был также применен коэффициент стимуляции. Рекомбинантный IL2 повышал способность к продукции IFN- α/β при любой степени распространенности, но наиболее эффективно при II, III и IV степенях заболевания. После лечения ронколейкином у всех пациенток наблюдалось достоверное увеличение продукции IFN- γ , особенно выраженное при III и IV степенях заболевания [2].

Согласно полученным нами лабораторным данным, цитокинотерапия с использованием препарата ронколейкин наиболее целесообразна при эндометриозе тяжелой степени. Клинический эффект ронколейкина характеризовался стойким уменьшением болевого синдрома или полным его устраниением. Вероятно, уменьшение или полное исчезновение болей под влиянием иммуномодулятора может быть следствием



Рекомбинантный
ИНТЕРЛЕЙКИН-2
ЧЕЛОВЕКА



РОНКОЛЕЙКИН®

В клинической практике в России и странах СНГ с 1995 года

АКТИВАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ:

- ✓ ИНФЕКЦИОННЫХ
- ✓ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
- ✓ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ
- ✓ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Применяется у взрослых и детей с первого дня жизни



**BIO
TECH**

www.biotech.spb.ru

☎ (812) 603-27-97

На правах рекламы. Регистрационное удостоверение № ЛС-001810 от 27.07.2011 года

ограничения со стороны иммунной системы местных «воспалительных» процессов, что приводит к атрофическим изменениям в зоне эндометриоидных очагов и их лизированию. Установлено, что IL2 уменьшает также синаптическую активность при передаче болевых импульсов [10], вследствие чего уменьшается или полностью купируется болевой синдром у больных НГЭ. Полученные нами положительные изменения иммунологических показателей коррелировали с результатами, зафиксированными при проведении контрольных лапароскопий [2].

Наш опыт назначения цитокинотерапии с применением рекомбинантного IL2 в дальнейшем был также обоснован и подтвержден на экспериментальной модели эндометриоза у крыс. После интраперitoneального введения рекомбинантного IL2 крысам размер гетеротопий значительно уменьшался, в их структуре было более высокое содержание активированных лимфоцитов, макрофагов, NK- и дендритных клеток [11]. Отмечено, что рекомбинантный IL2 индуцировал таксис активированных лейкоцитов в эндометриоиднаподобные очаги, что проявлялось уменьшением их размера. Полученные данные также свидетельствуют об эффективности использования IL2 в качестве иммуномодулятора при эндометриозе.

P. Acién et al. провели серию исследований по локальному применению рекомбинантного IL2 у больных с эндометриоидными кистами яичников. В первой работе [12] больным НГЭ выполняли трансвагинальную УЗ-ассистированную пункцию и аспирацию кист с последующим введением 600 000 МЕ IL2 внутрь полости кисты на фоне терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, что значительно увеличивало положительные результаты лечения, но в 75–80 % отмечался рецидив заболевания. Во втором исследовании [13] больным вводили 3 млн МЕ рекомбинантного IL2 внутрь полости кисты как однократно, так и двукратно на фоне аГнРГ. Применение большей дозы IL2 не сопровождалось повышением эффективности лечения, тогда как дренажирование в дополнение к двум аппликациям IL2 приводило к улучшению. В третьем клиническом исследовании вводились такие же дозы рекомбинантного IL2 (3 млн МЕ однократно или дважды) в полость кист (дважды с интервалом в 1,5 месяца), но без применения аГнРГ. Результаты показали снижение эффективности данного протокола ведения больных НГЭ по сравнению с предыдущими исследованиями с применением аГнРГ. Авторы предположили, что эффективность IL2, наблюдавшаяся ранее, может быть связана с применением аГнРГ и/или потенцирующим действием IL2 [14]. Эффективность интраперитонеального введения ронколейкина у больных НГЭ также отмечена в работе С. А. Селькова и Р. В. Павлова [15].

За трехлетний период наблюдения было отмечено, что частота рецидивов НГЭ была наименьшей в группе больных, получивших лечение аГнРГ в сочетании с ронколейкином (30,6 %). Определено, что для

больных, не получавших гормональную и/или иммуномодулирующую терапию после хирургического лечения, характерно наибольшее число рецидивов НГЭ (78,3 %) [2].

Анализ 8-летнего ретроспективного анализа эффективности применения ронколейкина в комплексном лечении НГЭ показал следующие результаты: беременность в течение первых трех лет после терапии наступила у 48,4 % пациенток, причем самостоятельно — у 64,5 % женщин, в результате ЭКО — у 35,5 %. Ни у одного ребенка не было выявлено врожденных пороков развития. Следует отметить, что у 61,3 % пациенток за время восьмилетнего наблюдения были повторные беременности. Рецидивы генитального эндометриоза за 8-летний период отмечены у 57,1 % женщин [2].

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности иммуномодулирующей терапии ронколейкином в комплексном лечении НГЭ, безопасности этого препарата для пациенток, планирующих беременность. Однако, хотя частота рецидивов достоверно меньше, чем при других видах комбинированного лечения, применение рекомбинантного интерлейкина-2, как и всех существующих в настоящее время видов медикаментозной терапии эндометриоза, не позволяет полностью избежать их возникновения. Это обуславливает необходимость дальнейшего совершенствования схем и длительности курсов иммуномодулирующей терапии.

Особую форму заболевания представляет глубокий инфильтративный эндометриоз. Данная форма эндометриоза характеризуется выраженным болевым синдромом, бесплодием, прогрессирующими и рецидивирующими течением, что приводит к достоверному снижению качества жизни. При изучении уровня активированных NK-клеток в периферической крови у больных ГИЭ было отмечено его достоверное снижение по сравнению с контрольной группой. В наших исследованиях было показано, что уровень IL2 в перitoneальной жидкости пациенток с ГИЭ в 2,1 раза ниже по сравнению с группой контроля, что обуславливает неэффективную воспалительную реакцию в связи со снижением клеточного и гуморального иммунного ответа и является основанием для применения рекомбинантного интерлейкина-2 в комбинированном лечении [16]. Больным ГИЭ интраоперационно после окончания оперативного приема в брюшную полость вводилось 500 000 МЕ ронколейкина, затем в послеоперационном периоде трижды через каждые 48 часов пациентки получали 500 000 МЕ ронколейкина внутривенно капельно на физиологическом растворе в объеме 400 мл. После применения рекомбинантного IL2 отмечено достоверное повышение уровня активированных NK-клеток в периферической крови. Мы считаем, что наиболее достоверным критерием оценки эффективности иммуномодулирующей терапии является коэффициент стимуляции активированных NK-клеток, коррелирующий с клиническим

улучшением течения заболевания. Сочетание иммуномодулирующей терапии рекомбинантным IL2 и гормональной схемы терапии (аГнРГ или диеногест 2 мг) у больных ГИЭ позволило повысить эффективность проводимой терапии в 2 раза, а также достоверно снизить число рецидивов заболевания по сравнению со стандартной схемой гормономодулирующей терапии (10,1 и 22,3 % соответственно за год наблюдения) [16].