

УДК 617.723–006.81.04–085:615–002.9

## Эффективность препарата амиксин в комплексном лечении больных увеальной меланомой при снижении содержания лимфоцитов

Л. Н. Величко, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса (Украина)

E-mail: alex immun@mail.ru

**Вступ.** Реалізація ефекту комбінованого органозберігаючого лікування пухлин відбувається не тільки завдяки руйнівному впливу фізичних факторів, а також за участю біологічних механізмів, спрямованих на поглиблення деструкції пошкоджених клітин та їх резорбцію. Велику актуальність мають питання удосконалення методів імунологічної корекції, які дозволяють підвищити ефективність органозберігаючого лікування.

**Мета.** Вивчити можливість застосування препарату Аміксин в комплексному лікуванні хворих на увеальну меланому з низьким рівнем вмісту лімфоцитів.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведене в основній (38 хворих) та контрольній (20 хворих) групах пацієнтів з увеальною меланомою, які лікувалися в офтальмоонкологічному відділенні ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» у 2011–2012 роках. Основна група отримувала Аміксин в комплексному лікуванні. Контрольна група отримувала комбіновану терапію без застосування імунокорекції. У хворих вивчався вміст лейкоцитів та лімфоцитів до лікування, через 3 та 9 місяців після лікування.

**Результати.** Було виявлено, що застосування Аміксину в комплексному лікуванні хворих на увеальну меланому супроводжується підвищенням рівня лімфоцитів. До лікування рівень лімфоцитів в основній групі був нижче норми  $1,1 \pm 0,4$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) (норма  $1,36 \pm 0,4$  ( $\times 10^9/\text{л}$ )), через 3 місяці відбувається зростання до  $1,3 \pm 0,08$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), через 9 місяців він досягає рівня норми  $1,5 \pm 0,08$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), що вірогідно вище порівняно з вмістом до лікування ( $p_{1-3} = 0,007$ ).

В контрольній групі вміст лімфоцитів до лікування був нижче рівня норми  $1,23 \pm 0,09$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), через 3 місяці  $1,25 \pm 0,08$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), через 9 місяців  $1,28 \pm 0,09$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), даний показник не досягає нормальних значень.

Встановлено, що після проведення імунотерапії доля хворих з нормальним вмістом лімфоцитів вірогідно зростає по критерію Мак-Немара 23,7 % (95 % ДІ 8,3 % — 39,9 %).

**Висновки.** Позитивний ефект застосування Аміксину у комплексному лікуванні хворих на увеальну меланому проявляється імунокоригуючою дією у вигляді нормалізації вмісту лімфоцитів через 9 місяців лікування.

**Ключевые слова:** увеальная меланома, иммунокорректирующая терапия, Амиксин

**Ключові слова:** увеальна меланома, імунокоригуюча терапія, Аміксин

## Efficacy of using the drug Amixin in complex treatment of patients with uveal melanoma in reduction of lymphocyte content

L. N. Velichko

State Institution The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine, Odessa, (Ukraine)

**Introduction.** The effect of combined organ-preserving treatment of tumors is realized not only because of the destructive influence of physical factors but also due to participation of biological mechanisms directed at deepening of destruction of the damaged cells and their resorption. Of great importance is the issue of perfection of the methods of immunologic correction which allow to increase the efficacy of the organ-preserving treatment.

**Purpose.** To study the possibility of using the drug Amixin in complex treatment of patients with uveal melanoma with low content of lymphocytes.

**Material and methods.** The investigation was made in the basic (38 patients) and control (20 patients) groups of patients with uveal melanoma who were treated

*in the ophthalmologic department of SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine» in 2011–2012.*

*The basic group received Amixin in complex treatment. The control group took combined therapy without using immunocorrection. The patients were studied content of leucocytes and lymphocytes before treatment, in 3 and 9 months after treatment.*

**Results.** *It was found that application of Amixin in complex treatment of patients with uveal melanoma was accompanied by increased level of lymphocytes. Before treatment the level of lymphocytes in the basic group was lower than the norm  $1.1 \pm 0.4 (x10^9/l)$  (the norm is  $1.36 \pm 0.4 (x10^9/l)$ , in 3 months there is increase to  $1.3 \pm 0.08 (x10^9/l)$ , in 9 months it reaches the level of the norm  $1.5 \pm 0.08 (x10^9/l)$  that was probably higher compared with the content before treatment ( $p_{1-3} = 0.007$ ). The level of lymphocytes in the control group was lower than the norm level  $1.23 \pm 0.09 (x10^9/l)$ , in 3 months —  $1.25 \pm 0.08 (x10^9/l)$ , in 9 months —  $1.28 \pm 0.09 (x10^9/l)$  this index does not reach the normal value.*

*It is established that after immunotherapy the part of patients with normal content of lymphocytes reliably increases using the criterium of Mac-Nemar 23.7 (95 %DI 8.3 %–39.9 %).*

**Conclusions.** *The positive effect of using Amixin in complex treatment of patients with uveal melanoma is manifested by immunocorrection effect as normalization of lymphocyte content in 9 months of treatment.*

**Key words:** uveal melanoma, immunocorrection therapy, Amixin

**Введение.** Реализация терапевтического эффекта комбинированного органосохраняющего лечения увеальных меланом осуществляется не только за счет повреждающего действия физических факторов, а и путем активации различных биологических механизмов, направленных на углубление деструкции поврежденных клеток и их резорбцию [4].

В стадии «биологических эффектов» происходит дальнейшее углубление явлений дистрофии и некроза ранее поврежденных опухолевых клеток. В морфологическом отношении в этот период наиболее характерно формирование вокруг некротизированных участков меланомы демаркационного вала, в состав которого, помимо лимфоцитов и небольшого числа плазматических клеток, входят многочисленные макрофаги [5].

В большинстве исследований, проведенных ранее, основное внимание уделяли повреждениям ДНК и репарационной способности облученных клеток, без учета данных о том, что большое влияние на радиочувствительность опухоли оказывает степень иммунокомпетентности организма.

Опухолевый процесс сопровождается развитием иммуносупрессии. В этой связи все большую актуальность приобретают вопросы совершенствования средств и методов коррекции иммунологических реакций, способных повысить эффективность органосохраняющего лечения.

Важным является вопрос о применении иммуномодуляторов в период проведения основных методов лечения, особенно у пациентов с угнетением гемопоэза, а также у пациентов с цитопениями, возникшими после применения рекомбинантных интерферонов в больших дозах. Количественные и

качественные показатели инфильтрирующих опухоль лимфоцитов порой определяют исход заболевания.

В ходе поиска эффективного иммуномодулятора, способного восстанавливать гемопоэз, наше внимание привлек пероральный индуктор эндогенного интерферона Амиксин.

Иммуномодулятор Амиксин относится к низкомолекулярным синтетическим соединениям класса флуоренов и является пероральным индуктором эндогенного интерферона. Будучи поликлональным стимулятором, Амиксин индуцирует синтез интерферона как первого  $\alpha$  и  $\beta$ , так и второго  $\gamma$  типов, причем интерферонов первого типа в несколько большей степени, чем интерферонов второго [6].

При пероральном применении пик накопления интерферона в крови отмечается через 12–18 часов с полным его исчезновением из кровотока через 48 часов, максимальные уровни интерферона зарегистрированы в кишечнике и печени [3]. Основными продуцентами интерферона в ответ на введение Амиксина являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты и гранулоциты [2].

Данные отечественных и зарубежных источников указывают на то, что индуктор интерферона Амиксин обладает выраженной иммуномодулирующей активностью наряду с антимутогенными, антиканцерогенными и антиметастатическими свойствами, он также стимулирует стволовые клетки костного мозга [7, 8].

Исследования, проведенные рядом авторов, показали, что Амиксин проявляет противоопухолевую активность в отношении ряда перевивных опухолей, включая асцитную форму карциномы

Эрлиха, подавляет развитие лейкозов и опухолей, индуцированных вирусами, не вызывает угнетения кроветворения.

Сочетанное применение Амиксина с цитостатическими препаратами приводило к повышению торможения роста опухоли с 77 до 85 % [3]. Показательно то, что уровень лейкоцитов периферической крови после курса комбинированного лечения превышал исходный показатель в среднем от 13,5–17 %, в то время как после применения одного цитостатика происходило снижение уровня лейкоцитов до 55 %. Рациональное сочетание противоопухолевых препаратов с Амиксином приводит к усилению торможения опухолевого роста без выраженных явлений лейкопении [1].

Все вышеуказанное свидетельствует о возможности применения Амиксина в комплексном лечении больных увеальной меланомой.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение иммунокорректирующего действия препарата Амиксин в комплексном лечении больных увеальной меланомой со сниженным содержанием лимфоцитов.

### Материал и методы

В исследовании участвовали 58 пациентов с увеальной меланомой, получавших комбинированное лечение (фотокоагуляция +  $\beta$ -терапия) в онкологическом отделении ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» в 2011–2012 годах.

Основная группа состояла из 38 пациентов с увеальной меланомой, комбинированная терапия которым проводилась на фоне Амиксина.

Контрольная группа состояла из 20 пациентов, комбинированное лечение которых проводилось без иммунотерапии.

Пациентам обеих групп проводилось исследование содержания лейкоцитов и лимфоцитов в динамике — до лечения, через 3 месяца и через 9 месяцев после лечения.

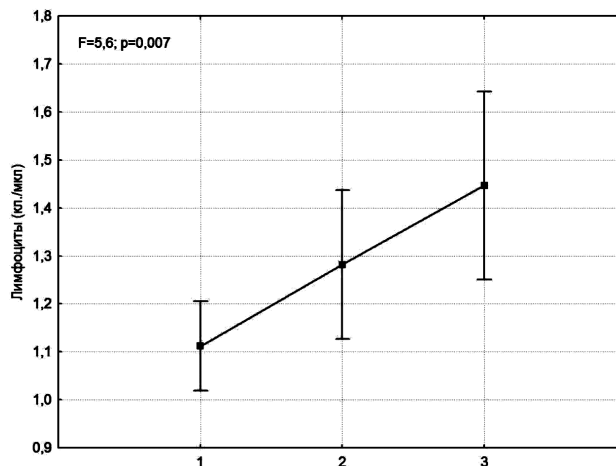
Подсчет лейкоцитов и лимфоцитов проводился в камере Горяева.

Амиксин назначался в дозе 125 мг 2 раза в неделю, два дня подряд, в течение пяти недель на один курс 1,25 г препарата. Затем с месячным перерывом больной получал всего 5 курсов.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 8.0. Числовые переменные были проверены на нормальность распределения с помощью непараметрического критерия Колмагорова-Смирнова. Динамику иммунологических показателей изучали посредством дисперсионного анализа для повторных измерений. Для анализа различия частот до и после лечения использовали критерий Мак-Немара. Рассчитывали также 95 % доверительный интервал к процентным долям. Кроме того для контроля различий использовали также непараметрические методы статистического анализа.

### Результаты и их обсуждение

До лечения у 27 из 38 больных увеальной меланомой отмечалось снижение уровня лимфоцитов по сравнению с нормой.



**Рис. 1.** Динамика содержания лимфоцитов у больных увеальной меланомой в процессе комплексной терапии, включающей Амиксин.

Примечание: 1 — до лечения; 2 — через 3 месяца; 3 — через 9 месяцев.

Из данных, представленных на рисунке 1, видно, что абсолютное содержание лимфоцитов до начала лечения составило  $1,1 \pm 0,04$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) и было ниже уровня нормы (норма  $1,36 \pm 0,4$  ( $\times 10^9/\text{л}$ )).

Комбинированная терапия в основной группе больных увеальной меланомой проводилась на фоне приема иммуномодулирующего препарата Амиксин.

Через 3 месяца после лечения уровень лимфоцитов составил  $1,3 \pm 0,08$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), а через 9 месяцев содержание лимфоцитов достоверно увеличилось по сравнению с исходным уровнем и составило  $1,5 \pm 0,08$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), что соответствует уровню нормы ( $p_{1-3} = 0,007$ ).

В контрольной группе больных увеальной меланомой, органосохраняющее лечение которым проводилось без иммуномодулятора, содержание лимфоцитов было ниже уровня нормы и составило  $1,23 \pm 0,09$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ). Через 3 месяца уровень лимфоцитов составлял  $1,25 \pm 0,08$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), а через 9 месяцев, к конечному сроку наблюдения, был  $1,28 \pm 0,09$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), т. е. достоверного увеличения лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем не отмечено.

Анализ изменения доли больных в основной группе со сниженным и нормальным содержанием лимфоцитов на конечный этап наблюдения (9 месяцев) показал, что в результате проведенной иммунотерапии доля больных с нормальным содержанием лимфоцитов статистически значимо увеличилась.

В таблице 1 показано соотношение уровня лимфоцитов до и после лечения. Представленные в таблице различия статистически значимы ( $\chi^2_{\text{М-Н}} = 5,8$ ,  $p = 0,002$ ).

**Таблица 1.** Изменение доли больных со сниженным абсолютным содержанием лимфоцитов до и после иммунотерапии, включающей Амиксин

Категории содержания лимфоцитов до лечения	После лечения		Всего
	норма п / %	ниже нормы п / %	
Норма	10 (90,9 %)	1 (9,1 %)	11
Ниже нормы	10 (37,0 %)	17 (63,9 %)	27
Всего	20	18	38
$\chi^2_{\text{М-Н}} = 5,8 \text{ } p = 0,002$			

Разность относительных частот повышения значений уровня лимфоцитов до и после иммунотерапии составила 23,7 % (95 % ДИ 8,3 % — 39,9 %), что статистически значимо по критерию Мак-Немара.

Изучение динамики содержания лейкоцитов у больных увеальной меланомой в процессе комплексной терапии, включающей Амиксин, показало, что до лечения содержание лейкоцитов у них было в пределах нормы и составило  $5,37 \pm 0,21$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ) (норма  $5,34 \pm 1,04$  ( $\times 10^9/\text{л}$ )).

Через 3 месяца содержание лейкоцитов составило  $5,33 \pm 0,23$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), через 9 месяцев содержание лейкоцитов увеличилось до  $6,0 \pm 0,41$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), по сравнению с исходным уровнем увеличение содержания лейкоцитов не достоверно.

### Литература

1. Амиксин — возможность и перспективы применения в клинической практике [Информационно-аналитический сборник]. — Одесса, 2001. — 36 с.
2. Амиксин: опыт применения в клинической практике: рекомендации для врачей [Под общ. ред. акад. НАНУ С. А. Андронати]. — Одесса, 2003. — 60 с.
3. Андронати С. А. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги / С. А. Андронати, Л. А. Литвинова, Н. Я. Головенко // Журнал АМН України. — 1999. — Т. 5. — № 1. — С. 53–66.
4. Вит В. В. Опухолевая патология органа зрения / В. В. Вит. — Одесса: Астропринт, 2009. — Т. 1. — 610 с.
5. Вит В. В. Патологическая анатомия и лечебный патоморфоз пигментных новообразований увеально-

Полученные нами результаты согласуются с результатами исследований, проведенными ранее в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого [3]. При различных моделях иммуносупрессии было показано, что Амиксин стимулирует выработку лимфоцитов и лейкоцитов, что особенно четко проявляется в условиях иммунодепрессии. Включение Амиксина в комплексную терапию больных увеальной меланомой сопровождается увеличением содержания лимфоцитов в случае его снижения и не изменяет содержания лейкоцитов при нормальном исходном уровне.

### Выводы

1. Применение Амиксина в комплексном лечении больных увеальной меланомой сопровождалось достоверным увеличением содержания лимфоцитов до уровня нормы к 9 месяцу лечения (до лечения  $1,1 \pm 0,4$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), через 3 месяца  $1,3 \pm 0,08$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ), через 9 месяцев  $1,5 \pm 0,08$  ( $\times 10^9/\text{л}$ ),  $p_{1-3} = 0,007$ ).
2. Проведение комплексной терапии, включающей Амиксин, у больных увеальной меланомой сопровождалось достоверным увеличением доли больных с нормальным содержанием лимфоцитов ( $\chi^2_{\text{М-Н}} = 5,8$ ,  $p = 0,002$ ).

- го тракта глаза человека: Автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологическая анатомия» / В. В. Вит. — Одесса. — 1987. — 30 с.
6. Григорян С. С. Клиническая эффективность индукторов интерферона / С. С. Григорян, Ф. И. Ершов // Современные аспекты применения интерферонов. — М., 1990. — С. 24.
7. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и патологии / Ф. И. Ершов. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
8. Chung J. G. Effects of the immunomodulator tilorone on the acetylation of 2-aminofluorene and DNA-2-Aminofluorene adducts in the rats / J. G. Chung, H. L. Chang, C. C. Yeh et al. // Anticancer Res. — 2000. — V. 20. — № 1 A. — P. 467–473.

Поступила 14.02. 2014

### References

1. Amixin — possibility and prospects for use in clinical practice. (Information and analysis digest). Odessa; 2001. 36 p.
2. Amixin: Experience of use in clinical practice: recommendations for doctors. (under general edition of acad. SA Andronati). Odessa; 2003. 60 p.
3. Andronati SA, Litvinova LA, Golovenko NYa. Oral inducer of endogenous interferon Amixin and its analogues. Zhurnal AMN Ukrainy. 1999;5(1):53–66. Russian.
4. Vit VV. Tumor pathology of visual organ. Odessa: Astroprint; 2009. 610 p.
5. Vit VV. Pathological anatomy ant medical pathomorphosis of pigmented uveal tract neoplasms of the human eye: au-

- thor's thesis for Doctor of Med. Science. 14.03.02 «Pathological anatomy». Odessa. 1987. 30 p.
6. Grigoryan SS, Yershov FI. Clinical effectiveness of interferon inductors. Sovremennye aspekty primeneniia interferonov. M.;1990:24. Russian.
7. Yershov FI. Interferon system in health and disease. M.:Meditsina; 1996. 240 p.
8. Chung JG, Chang HL, Yeh CC et al. Effects of the immunomodulator tilorone on the acetylation of 2-aminofluorene and DNA-2-Aminofluorene adducts in the rats. Anticancer Res. 2000;20(1):467–73.

Received 14.02.2014