УДК 617.764.1-006.6-085

ИНДУКТОР ИНТЕРФЕРОНА АМИКСИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.И. Полякова, Л.Н. Величко, И.В. Цуканова
ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины" (Одесса)

Вступление

В последние десятилетия большое внимание при лечении опухолей уделяется иммунокорригирующей терапии. Одну из ведущих ролей в противоопухолевом ответе организма играют интерфероны (ИНФ). Противоопухолевое действие ИФН осуществляется как непосредственно - путем цитотоксического, цитостатического и антипролиферативного действия на опухолевые клетки, так и косвенно - путем повышения иммунной защиты. В настоящее время ИФН и его индукторы (последние являются и интерфероногенами и иммуномодуляторами одновременно) считаются наиболее универсальными средствами неспецифической терапии и профилактики заболеваний опухолевой и вирусной этиологии [4, 5].

Индукторы ИФН представляют собой разнородную группу высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, объединенных способностью вызывать образование эндогенного ИФН, не обладающего антигенностью. Индукторы ИФН обладают антитуморогенными, противовирусными, иммуномодулирующими и другими характерными для ИФН действиями [6]. Отечественный препарат Амиксин относится к низкомолекулярным синтетическим соединениям класса флуоренов и является первым пероральным индуктором эндогенного ИФН. Будучи поликлональным стимулятором, амиксин вызывает синтез ИФН как первого (альфа, бета), так и второго (гамма) типов в энтероцитах кишечника, гепатоцитах, гранулоцитах, Т-лимфоцитах, что является важным противоопухолевым механизмом действия [1-3, 7-9, 12, 13].

Проведено изучение эффективности амиксина в комплексном лечении вирусных гепатитов, клещевого энцефалита, ВИЧ-ифекции, рассеянного склероза, новообразований, особенно в сочетании с цитотоксическими препаратами, гинекологических заболеваний, туберкулеза и других заболеваний.

Нами было установлено, что у больных эпителиальными опухолями слезной железы (ЭОСЖ) имеются нарушения противоопухолевой резистентности организма, которые проявляются дисбалансом иммунологических показателей, как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета [10, 11]. В связи с этим, на наш взгляд, больные ЭОСЖ нуждаются в проведении иммунокорригирующей терапии с целью повышения эффективности их лечения. В качестве иммунокорригирующего препарата нами был выбран индуктор интерферона - амиксин.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения препарата амиксин в комплексном лечении больных эпителиальными опухолями слезной железы.

Материалы и методы исследования

Проведен сравнительный анализ иммунологических показателей до лечения и в течение года после хирургического вмешательства в группе больных ЭОСЖ (22 больных), лечившихся в ГУ "Институт ГБ и ТТ им. В.П.Филатова НАМН Украины" с 2001 г. и получавших в комплексном лечении препарат амиксин. Средний возраст больных составил (49,2 ± 9,7) лет. Мужчин было 9, женщин - 13. Группу сравнения составили 81 больной, не получавшие амиксин и лечившиеся в институте с 1988 по 2001 гг. Средний возраст больных составил (45,8±16,6) лет. Мужчин было 36, женщин - 45. Контрольной группой были 16 относительно здоровых лиц, средний возраст которых составил (47,4±8,9), Мужчин было 5, женщин - 11.

Все больные ЭОСЖ прооперированы (субпериостальная орбитотомия) и диагноз опухоли верифицирован гистологическим исследованием удаленной опухоли. Статистически достоверного различия в соотношении больных со злокачественными и доброкачественными опухолями в группах сравнения не выявлено (χ^2 =2,7, p = 0,10). Доброкачественная опухоль (плеоморфная аденома) диагностирована у 6 больных в группе,

получавших амиксин, и у 38 больных в группе сравнения. Злокачественные опухоли (рак в плеоморфной аденоме, аденокарцинома и аденокистозная карцинома) диагностированы у 16 больных, получавших амиксин, и у 43 больных в группе сравнения.

Помимо хирургического вмешательства, при злокачественных ЭОСЖ обеих групп проводилась дистанционная телегаммаматерапия, разовая облучающая доза (РОД) = 2 Грея, суммарная облучающая доза (СОД) = 40 Грей.

Амиксин назначался в дозе 125 мг 2 раза в неделю, два дня подряд, в течение пяти недель, т.о. больной получал за один курс лечения 1,25 г препарата. Затем с месячным перерывом больной получал 6 курсов лечения в течение года. Суммарная доза препарата в течение года составляла 7,5 г (Патент України на корисну модель 47097; опубл. 11.01.2010, Бюл. №1).

Помимо изучения состояния иммунной системы изучалась также эффективность лечения ЭОСЖ в зависимости от сроков развития рецидива опухоли. С этой целью больные были разделены на 5 групп в зависимости от сроков появления рецидивов: 0 - группа больных без рецидива (минимальный срок наблюдения - 1 год, максимальный - 8 лет); 1 - рецидив развился в первый год после операции; 2 - рецидив развился в сроки от 1 года до 3 лет; 3 - рецидив развился в сроки от 3 до 5 лет; 4 - рецидив развился спустя 5 лет.

Статистическая обработка материала производилась с использованием программы "Statistics 9,0".

Полученные результаты и их обсуждение

Состояние клеточного и гуморального иммунитета в динамике наблюдения в группе больных, принимавших амиксин, представлены в таблице 1, а в группе больных, не принимавших амиксин, в таблице 2, в сравнении с группой контроля.

Анализ иммунологических показателей до начала лечения в исследуемых группах больных ЭОСЖ (табл. 1 и 2), выявил повышение относительного содержания CD3, CD4, ИРИ, Ig A и M, а также снижение содержания CD8, CD19 и Ig G по сравнению с контрольной группой относительно здоровых лиц. Вместе с тем, показатели CD4, CD8, CD19, и Ig A, M, G оставались в пределах общепринятых норм.

Таблица 1

Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета в динамике наблюдения в группе больных, принимавших амиксин (n=22)

Показатели иммунитета	Сроки исследования				Контрольная группа (n = 16)
	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	
	Средние значения показателей иммунитета				
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	
CD3 (%)	72,8 ±17,1 ♦	71,5 ± 14,2 ♦*	67,6 ± 13,7↓	57,0 ± 6,1↓	64,4 ± 6,3
CD4 (%)	57,6 ± 18,9 ♦	57,1 ± 13,8 ♦*	52,2 ± 16,4♦	34,0 ± 5,3↓	42,1 ± 6,8
CD8 (%)	15,5 ± 6,8*↓	13,6 ± 4,9↓	14,6 ±4,0↓	20,0 ± 0,0?	16,5 ± 5,1
CD4/CD8	4,6 ± 2,7?*	5,2 ± 3,8 ♦	4,4 ± 3,8 ♦	1,7 ± 0,3↓	3,0 ± 1,4
CD19 (%)	12,9 ± 7,3*↓	10,2 ± 3,9* ↓	12,3 ± 3,7↓	15,3 ± 5,0↓	16,6 ± 3,4
Ig A (мг/мл)	2,2 ± 0,9 ♦	2,1 ± 0,8 ♦	2,2 ± 0,9 ♦	2,9 ± 0,2 ♦	1,9 ± 0,5
Ig M(мг/мл)	0,9 ± 0,5 ♦	1,0 ± 0,2 ♦	1,0 ± 0,3 ♦	0,9 ± 0,3 ♦	0,8 ± 0,2
Ig G (мг/мл)	11,4 ± 3,3↓	12,7 ± 3,8↓	13,2 ± 2,6↓	16,3 ± 2,8 ♦	13,9 ± 2,5

Примечание: * - достоверность различий < 0,05 по сравнению с группой больных, не получавших амиксин (табл.2); ↓ - снижение значений относительно контрольной группы, ♦ - повышение значений относительно контрольной группы.

Таблица 2

Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета в динамике наблюдения в группе больных, не принимавших амиксин (n=81)

Показатели иммунитета	Сроки исследования				Контрольная группа (n = 16)
	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	
	Средние значения показателей иммунитета				
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	
CD3 (%)	78,7 ±14,8♦	85,3 ± 8,8 ♦*	76,0 ± 12,4 ♦	62,0 ± 9,8↓	64,4 ± 6,3
CD4 (%)	65,4 ± 17,7 ♦	72,0 ± 9,5 ♦*	60,8 ± 20,0 ♦	45,0 ± 12,1 ♦	42,1 ± 6,8
CD8 (%)	12,5 ± 5,2*↓	13,4 ± 4,2↓	13,4 ±8,1↓	13,3 ± 6,8↓	16,5 ± 5,1
CD4/CD8	6,9 ± 5,1 ♦*	5,9 ± 2,5 ♦	7,6 ± 7,2 ♦	4,1 ± 2,4 ♦	3,0 ± 1,4
CD19 (%)	8,6 ± 5,2*↓	6,5 ± 2,7* ↓	9,2 ± 4,6↓	11,5 ± 3,5↓	16,6 ± 3,4
Ig A (мг/мл)	2,1 ± 1,0 ♦	2,0 ± 0,8 ♦	1,7 ± 0,8↓	2,3 ± 1,0 ♦	1,9 ± 0,5
Ig M(мг/мл)	0,9 ± 0,4 ♦	0,9 ± 0,3 ♦	0,9 ± 0,4 ♦	0,9 ± 0,4 ♦	0,8 ± 0,2
Ig G (мг/мл)	11,4 ± 3,4↓	11,1 ± 2,4↓	11,0 ± 3,3↓	11,8 ± 3,8↓	13,9 ± 2,5

Примечание: * - достоверность различий < 0,05 по сравнению с группой больных, получавших амиксин (табл. 1); ↓ - снижение значений относительно контрольной группы, ♦ - повышение значений относительно контрольной группы.

Отмечается в течение года равномерное постепенное снижение содержания CD3 с (72,8±17,1) % до (57,0±6,1) %,

достигая нормы уже через 6 месяцев после хирургического вмешательства (p=0,0002), а также CD4 с (57,6 ± 18,9) % до (34,0±5,3) % через 12 месяцев после хирургического вмешательства (p=0,001) в группе больных, принимавших амиксин.

Снижение содержания CD3 и CD4 в группе больных, не получавших амиксин, в течение года после хирургического вмешательства происходит неравномерно - с повышением уровня через 3 месяца и нормализацией показателей только через 12 месяцев.

Иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который отражает состояние клеточного иммунитета по двум параметрам одновременно (CD4/CD8), до лечения был повышен (4,6±2,7), как в группе больных ЭОСЖ, получавших амиксин, так и в группе больных ЭОСЖ, не получавших амиксин - (6,9±5,1). У больных ЭОСЖ, получавших амиксин, в течение года ИРИ, статистически достоверно снизился с 4,6±2,7 до 1,7±0,3 (p = 0,00001). В группе больных ЭОСЖ, не получавших амиксин, через год после лечения ИРИ также снижается статистически достоверно с 6,9±5,1 до 4,1±2,4, однако не достигает нормальных значений (общепринятая норма - от 2 до 4, контрольная группа - 3,0±1,4). Отмечено через 3 месяца достоверное снижение уровня содержания CD19 как в группе больных принимавших, так и не принимавших амиксин (p = 0,001), в дальнейшем отмечается тенденция к активации субпопуляции CD19. Изменений содержания иммуноглобулинов A, M, G в сравниваемых группах в динамике исследования не наблюдалось. Таким образом, включение амиксина в комплекс лечения больных ЭОСЖ способствует нормализации показателей иммунитета, в частности, его клеточного звена, устраняя дисбаланс иммунных показателей - CD3, CD4, ИРИ (CD4/ CD8), вызванный действием опухолевых антигенов.

Частота развития рецидива ЭОСЖ в зависимости от сроков их возникновения у больных, принимавших и не принимавших амиксин, представлена на рисунке 1.

В группе больных, получавших амиксин, рецидивы опухоли развились у 27,3 % пациентов, а в группе больных, не получавших амиксин, - у 45,7% пациентов, что на 18,4% больше. При этом в группе больных, получавших амиксин, в первый год пос-

ле операции рецидивы опухоли развились только у 4 пациентов (18,1%), что на 11,5% меньше, чем в группе больных, не получавших амиксин, - 24 пациента (29,6%). В более отдаленные сроки развитие рецидива опухоли отмечено в первой группе только у двух больных (9,2%), во второй - у 8 (16,1%).

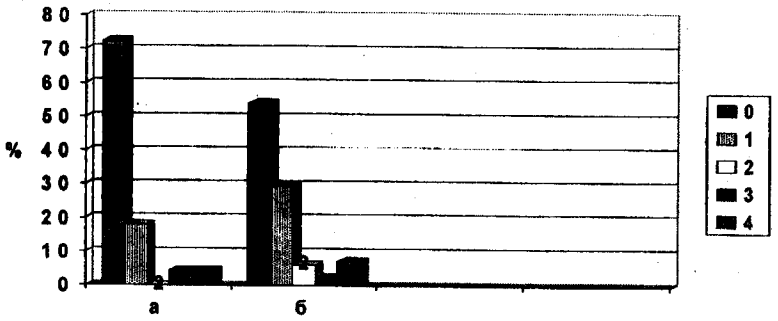

Рис.1. Частота развития рецидивов в разные сроки их возникновения (0-без рецидива; 1 - рецидив в первый год после операции; 2 - рецидив в сроки от 1 до 3 лет; 3 - рецидив в сроке от 3 до 5 лет; 4 - спустя 5 лет) у больных ЭОСЖ, принимавших (а) и не принимавших (б) амиксин.

Таким образом, положительный эффект применения амиксина у больных ЭОСЖ проявляется снижением числа рецидивов как в ближайшие сроки после операции, так и в отдаленные сроки наблюдения (p < 0,05).

Анализ частоты развития рецидивов по срокам их возникновения и в зависимости от характера опухолевого процесса у больных ЭОСЖ, принимавших и не принимавших амиксин показал, что безрецидивное течение злокачественных ЭОСЖ на изучаемый срок наблюдения отмечено у 10 (62,5%) больных, получавших амиксин. В группе больных, не получавших амиксин, процент возникновения рецидива опухоли ниже и составляет 41,9%. Раннее рецидивирование опухоли - в первый год после операции - в группе больных, получавших амиксин, наблюдалось у 4 (25%), а в группе больных, не получавших амиксин, - у 37,2% пациентов, что на 12,2% больше, чем в первой группе. В отдаленные сроки наблюдения в первой группе рецидивы опухоли развились только у двух пациентов (13,5%), а во второй - у 9 (20,9%), что на 7,4% больше

(p<0,05). У больных злокачественными ЭОСЖ, получавших амиксин, частота развития рецидивов была на 21,6% меньше, чем у пациентов, не получавших амиксин, особенно в первый год после лечения - 12,2% (p=0,008). В группе больных доброкачественными ЭОСЖ (6 больных), принимавших амиксин, развития рецидива опухоли не наблюдалось, тогда как в группе больных, не получавших амиксин, в первый год после лечения рецидив развился у 8 больных (21,1%), в последующие годы - еще у 4 больных (10,5%), (p=0,004).

Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов, получавших амиксин, рецидивы развились у тех больных, которые не выдержали рекомендованный режим приема препарата в течение года, прерывая его прием после первого курса. В связи с этим, целью профилактики возможных рецидивов мы рекомендуем прием препарата строго по предложенной схеме в течение года с контролем иммунного статуса через 3, 6 и 12 месяцев.

Таким образом, препарат амиксин может быть рекомендован больным ЭОСЖ как иммунокорригирующее средство, способствующее повышению противоопухолевой резистентности организма больных ЭОСЖ и как средство профилактики возможных рецидивов опухоли.

Выводы

1. Применение амиксина в комплексном лечении больных ЭОСЖ способствует нормализации показателей иммунитета, в частности, его клеточного звена, устраняя дисбаланс иммунных показателей - CD3, CD4, ИРИ (CD4/CD8), вызванный действием опухолевых антигенов.

2. Включение амиксина в комплексное лечение больных ЭОСЖ способствует снижению частоты развития рецидивов как доброкачественных (p=0,004), так и злокачественных опухолей (p=0,008), что позволяет рекомендовать амиксин в качестве средства профилактики возможных рецидивов ЭОСЖ.

Литература

1. Амиксин - возможность и перспективы применения в клинической практике / [информационно-аналитический сборник]. - Одеса, 2001. - 36 с.

2. Амиксин: опыт применения в клинической практике : рекомендации для врачей / [под общей ред. академика НАНУ С.А.Андронати]. - Одесса, 2003. - 60 с.

3. Андронати С.А. Пероральный индуктор эндогенного интерферона "Амиксин" и его аналоги / Л.А.Литвинов, С.А-.Андронати, Н.Я.Головенко //Журнал АМН Украины. - 1999. - Т. 5, № 1. - С. 53-66.

4. Бережная Н.М. Система иммунитета и рак: достижения и неудачи / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун //Онкология. - 2003. - Т. 5, № 2. - С. 84-89.

5. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф.Возианов, А.К.Бутенко, К.П.Зак. - Киев: Наукова думка, 1998. - 320 с.

6. Григорян С.С. Клиническая эффективность индукторов интерферона / С.С. Григорян, Ф.И. Ершов. - Москва, 1990. - 24 с. - (Современные аспекты применения интерферонов).

7. Ершов Ф.И. Амиксин - корректор систем иммунитета и интерферона / Ф.И.Ершов //5-й Росс. конгресс "Человек и лекарство". - 1998. - С. 503.

8. Ершов Ф.И. Применение амиксина : руководство для врачей, фармацевтов, аспирантов, клинических ординаторов, студентов медицинских ВУЗов / Ф.И.Ершов, Э.А.Баткаев, В.И.Головкин [и др.]. - Одесса, 1998. - 24 с.

9. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии / Ф.И. Ершов. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.

10. Полякова С.И. Особенности иммунологической реактивности организма больных опухолями слезной железы эпителиального генеза / С.И. Полякова, Л.Н. Величко, Е.И. Драгомирецкая //Офтальмол. журн. - 2008. - № 2. - С. 52-55.

11. Полякова С.И. Состояние иммунологической реактивности организма больных эпителиальными опухолями слезной железы / С.И. Полякова //Офтальмол. журнал. - 2008. - № 4. - С. 56-58.

12. Algarra I. Effect of in vivo activation of natural killer (NK) cells by a tilorone analogue on the survival of mice injected intravenously with different experimental murine tumours / I. Algarra, A. Gonzalez, M. Perez [et al.] //Clin. Exp. Immunol. - 1996. - V. 103, № 3. - P. 499-505.

13. *Chung I.G. Effects of the immunomadulator tilorone on the acetylation of 2-aminofluorene and DNA-2-aminofluorene adducts in the rats / I.G. Chung, H.L. Chang, C.C. Yeh // Anticancer Res. - 2000. - V. 20, № 1A. - P. 467-473.*

Резюме

Полякова С.И., Величко Л.Н., Цуканова И.В. *Иммунокорригирующее действие препарата амиксин у больных эпителиальными опухолями слезной железы.*

Положительный эффект применения амиксина у больных ЭОСЖ проявляется иммунокорригирующим действием, который выражается нормализацией ряда показателей клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD4/CD8), повышая противоопухолевую резистентность организма. Включение амиксина в комплексное лечение больных ЭОСЖ способствует снижению частоты развития рецидивов на 21,6%, как доброкачественных (p=0,004), так и злокачественных опухолей (p=0,008), что позволяет рекомендовать амиксин в качестве средства профилактики возможных рецидивов ЭОСЖ.

Ключевые слова: эпителильные опухоли слезной железы, рецидивы, амиксин, иммунокорригирующая терапия.

Резюме

Полякова С.І., Величко Л.М., Цуканова І.В. *Імунокоригуюча дія препарата аміксин у хворих на епітеліальні пухлини слізної залози.*

Позитивний ефект використання аміксину у хворих на епітеліальні пухлини слізної залози (ЕПСЗ) виявляється імунокоригуючою дією, яка сприяє нормалізації ряду показників клітинного імунітету (CD3, CD4, CD4/CD8), що підвищує протипухлинну резистентність організму. Включення аміксина у комплексне лікування хворих на ЕПСЗ сприяє зниженню частоти розвитку рецидивів на 21,6%, як доброякісних (p=0,004), так і злоякісних пухлин (p=0,008), що дозволяє рекомендувати аміксин у якості засоба профілактики можливих рецидивів ЕПСЗ.

Ключові слова: епітеліальні пухлини слізної залози, рецидиви, аміксин, імунокоригуюча терапія.

Summary

Polyakova S.I., Velichko L.N., Tsukanova I.V. *The immunocorrection action of amiksin for patients with the ephithelial tumors of lacrimal gland.*

The positive effect of application of Amiksin for the patients with ETLG shows up an immunocorrection action, which is expressed normalization of some indexes of cellular immunity (CD3, CD4, CD4/CD8), promoting of autogenously immunity. The plugging of Amiksin in the complex treatment of patients with ETLG allows to reduce frequency of relapses on 21,6% of benign tumors (r=0,004) and malignant tumors (r=0,008), that allows to recommend Amiksin as a mean of prophylaxis of possible relapses of ETLG.

Key words: epithelial tumors of lacrimal gland, relapses, Amiksin, immunocorrection therapy.

Рецензент: д.м.н., проф. М.М. Сергієнко

АНОМАЛІЇ РЕФРАКЦІЇ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ