

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН® ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КОШКИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

THE USE OF THE DRUG RONCOLEUKIN®
IN ADENOCARCINOMA OF THE MAMMARY GLAND
IN A CAT ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

На правах рекламы

Т.В. ЗАЙДУЛЛИНА,
ветеринарный врач клиники «Зоосфера»,
Санкт-Петербург

T.V. ZAIDULLINA,
veterinarian of the «Zoosphere» Clinic,
St. Petersburg

СОКРАЩЕНИЯ:

ОМЖ – опухоли молочных желез
РИЛ-2 – рекомбинантный интерлейкин-2

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли молочных желез (ОМЖ) занимают третье место по частоте встречаемости среди всех новообразований у домашних кошек, составляя примерно 17% от общего числа онкологических заболеваний. У кошек 85–95% новообразований молочных желез являются злокачественными. Доброкачественные опухоли (различные виды аденом/фиброаденом) встречаются в 5–15%. Прогноз в каждом конкретном случае зависит от множества факторов, таких как размер опухоли, стадия заболевания, гистологическая степень злокачественности, митотический индекс.

Риски развития злокачественных новообразований, в частности железистого рака молоч-

ных желез, повышаются у кошек среднего и старшего возраста и нестерилизованных. Породная предрасположенность к развитию ОМЖ отмечается у ориентальных, сиамских и домашних короткошерстных пород кошек.

Аденокарцинома – это злокачественное новообразование, формирующееся из эпителиальных железистых клеток. В отличие аденомы (доброкачественная опухоль) железистый рак характеризуется анаплазией клеток эпителия. Они не имеют полярности и характеризуются различной формой и величиной. При этом аденокарциномы у кошек (и других животных) могут копировать по строению ту железу, которую поражают. Аденокарцинома относится к гормонозависимым эстро-

геновым новообразованиям, поэтому значимым фактором риска в развитии ОМЖ у кошек являются женские половые гормоны. Самки имеют значительно больший риск развития ОМЖ по сравнению с самцами, у стерилизованных кошек ОМЖ встречаются в 7 раз реже.

К дополнительным факторам риска, способствующим развитию ОМЖ, также относится неконтролируемое введение эндогенных половых гормонов для предотвращения нежелательной беременности, лечения кожных заболеваний или контроля за половой агрессией. К другим возможным факторам относят ожирение, травмы молочных желез и несвоевременное лечение маститов и мастопатий.

ЛЕЧЕНИЕ ОМЖ

Онкологические заболевания мелких домашних животных являются одной из наиболее трудноразрешимых задач современной ветеринарной медицины. Терапия диагностированной аденокарциномы у кошки напрямую зависит от стадии патологического процесса. На самых ранних стадиях аденокарцинома хорошо поддается лечению и шансы на полное выздоровление гораздо выше, нежели в случаях позднего обращения к специалистам. Оперативное вмешательство составляет первый этап лечения злокачественной опухоли. После локального удаления ОМЖ терапия направлена на борьбу с опухолевыми клетками, которые могут циркулировать по лимфатической системе. С этой целью применяют лучевую терапию, химиотерапию, биотерапию и сочетание указанных подходов.

Среди различных методов биотерапии в клинической практике наиболее широкое распространение получили различные варианты цитокинотерапии вследствие высокой эффективности и простоты использования. 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 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. Иммунологические механизмы, запускаемые интерлейкином-2, способствуют компенсации иммунологических расстройств, возникающих при онкологических заболеваниях.

Препарат Ронколейкин® – рекомбинантный интерлейкин-2 (рИЛ-2) – получен методами генной инженерии и биотехнологии и является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного интерлейкина-2. рИЛ-2 обладает целым рядом свойств, которые позволяют использовать его как противоопухолевый агент. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, рИЛ-2 вызывает образование лимфокин-активированных киллеров и активирует опухоль-инфильтрирующие клетки. Все указанные иммунокомпетентные клетки играют важную роль в противоопухолевой защите и борьбе со злокачественными новообразованиями. К настоящему моменту накоплен достаточный опыт применения препарата Ронколейкин® как в экспериментальных исследованиях на мышах и крысах, так и в клинической практике для лечения онкологии у кошек и собак. Ронколейкин® назначают как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими видами противоопухолевого

лечения (одновременно или после прохождения химио- или лучевой терапии).

Цели применения препарата Ронколейкин® при лечении онкологических заболеваний многообразны:

- коррекция вторичного иммунодефицита, возникшего вследствие онкозаболевания;
- коррекция иммунодефицита, возникшего после перенесения лучевой терапии, химиотерапии, применения глюкокортикоидов, гормональной или антигормональной терапии;
- формирование специфического иммунного ответа с целью базисной противоопухолевой терапии при лечении иммунозависимых опухолей.

Клинический случай

Пациент: кошка Муся, 13 лет, беспородная. В мае 2023 г. владельцы питомца обратились с жалобами на «уплотнения» в районе молочных желез у кошки. Был проведен сбор анамнеза, осмотр и взятие анализов крови. Поставлен предварительный диагноз: аденокарцинома молоч-

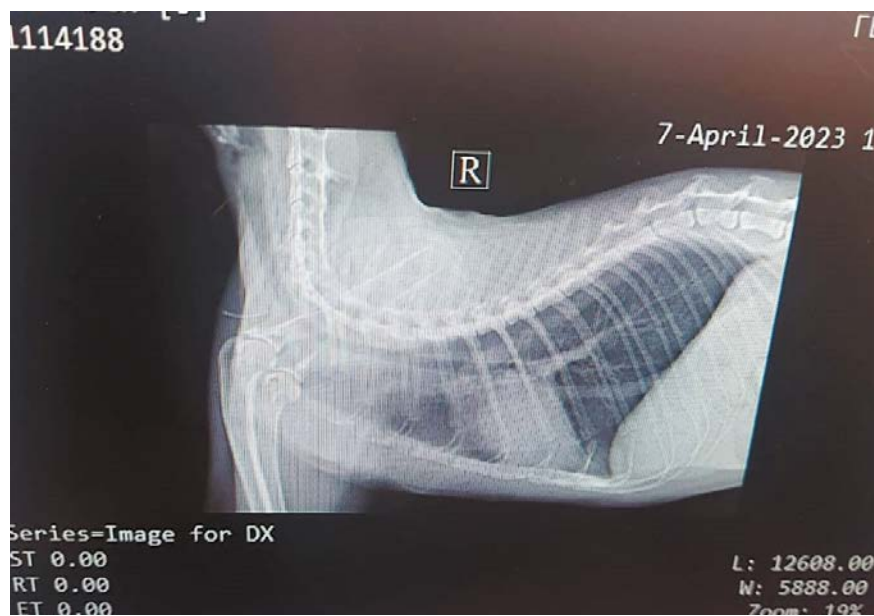


Рис. 1. Результаты рентгенографического исследования опухолевого образования молочной железы (ОМЖ, кошка Муся, 13 лет)

ТАБЛИЦА 1. Клинический анализ крови перед началом лечения (ОМЖ, кошка Муся, 13 лет)*

| Показатель | Норма | Результат |
|---|----------|-----------|
| Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/л$ | 5,8–10,7 | 9,28 |
| Гемоглобин (Hb), г/л | 90–150 | 135 |
| Гематокрит (Ht), % | 30–45 | 42,4 |
| Средний объем эритроцита (MCV), фл. | 39–55 | 45,7 |
| Среднее содержание Hb в эритроците (MCH), пг | 1–17 | 14,5 |
| Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC), г/л | 300–360 | 318 |
| Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), % | 13,5–21 | 15,9 |
| Лейкоциты (WBC), $\times 10^9/л$ | 5,5–19,5 | 11,1 |
| Тромбоциты (Plt), $\times 10^9/л$ | 300–800 | 375 |
| Ядросодержащие эритроциты, кл./100 лейкоцитов | 0–1 | 0 |

Примечание: агрегация тромбоцитов +++

* Анализ проведен в лаборатории ООО «Ветдиagnostик».

ТАБЛИЦА 2. Лейкограмма крови перед началом лечения (ОМЖ, кошка Муся, 13 лет)*

| Показатель | Относительное количество, % | | Абсолютное количество, $\times 10^9/л$ | |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------|--|-----------|
| | норма | результат | норма | результат |
| Бластные клетки (Бл) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Промиелоциты (Пром) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Миелоциты (М) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Метамиелоциты (Мета) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Палочкоядерные нейтрофилы (П) | 0–5 | 0 | 0–0,3 | 0 |
| Сегментоядерные нейтрофилы (С) | 35–75 | 91 | 2,5–12,5 | 10,1 |
| Эозинофилы (Э) | 2–12 | 2 | 0–1,5 | 0,22 |
| Базофилы (Б) | 0–1 | 0 | 0–0,1 | 0 |
| Моноциты (М) | 0–4 | 1 | 0–0,8 | 0,11 |
| Лимфоциты (Л) | 20–55 | 6 | 1,5–7,5 | 0,67 |

* Анализ проведен в лаборатории ООО «Ветдиagnostик».

ТАБЛИЦА 3. Клинический анализ крови после курса иммунотерапии рИЛ-2 (ОМЖ, кошка Муся, 13 лет)*

| Показатель | Норма | Результат |
|---|----------|-----------|
| Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/л$ | 5,8–10,7 | 8,17 |
| Гемоглобин (Hb), г/л | 90–150 | 115 |
| Гематокрит (Ht), % | 30–45 | 37,5 |
| Средний объем эритроцита (MCV), фл. | 39–55 | 45,9 |
| Среднее содержание Hb в эритроците (MCH), пг | 13–17 | 14,0 |
| Средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC), г/л | 300–360 | 305 |
| Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), % | 13,5–21 | 17,9 |
| Лейкоциты (WBC), $\times 10^9/л$ | 5,5–19,5 | 9,07 |
| Тромбоциты (Plt), $\times 10^9/л$ | 300–800 | 309 |
| Ядросодержащие эритроциты, кл./100 лейкоцитов | 0–1 | 0 |

Примечание: агрегация тромбоцитов +++

* Анализ проведен в лаборатории ООО «Ветдиagnostик».

ТАБЛИЦА 4. Лейкограмма крови после курса иммунотерапии рИЛ-2 (ОМЖ, кошка Муся, 13 лет)*

| Показатель | Относительное количество, % | | Абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$ | |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------|---|-----------|
| | норма | результат | норма | результат |
| Бластные клетки (Бл) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Промиелоциты (Пром) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Миелоциты (М) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Метамиелоциты (Мета) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Палочкоядерные нейтрофилы (П) | 0–5 | 1 | 0–0,3 | 0,09 |
| Сегментоядерные нейтрофилы (С) | 35–75 | 78 | 2,5–12,5 | 7,07 |
| Эозинофилы (Э) | 2–12 | 4 | 0–1,5 | 0,36 |
| Базофилы (Б) | 0–1 | 0 | 0–0,1 | 0 |
| Моноциты (М) | 0–4 | 2 | 0–0,8 | 0,18 |
| Лимфоциты (Л) | 20–55 | 15 | 1,5–7,5 | 1,36 |

* Анализ проведен в лаборатории ООО «Ветдиagnostик».

ТАБЛИЦА 5. Результаты гистологического исследования ОМЖ (кошка Муся, 13 лет)

| Исследование | Результат |
|---------------------------|--|
| Макроскопическое описание | В присланном материале один фрагмент молочной железы с опухолевидным образованием размером 27 × 58 × 10 мм. На разрезе неоднородного серовато-белесоватого и темно-коричневого цвета, плотно-эластичной консистенции |
| Микроскопическое описание | В представленном материале злокачественное образование – умеренно дифференцированная аденокарцинома молочной железы тубулярно-трабекулярного, местами папиллярного строения. Клетки опухоли средних размеров, расположены плотно друг к другу, округлые, полигональные, с умеренно выраженным полиморфизмом, неразличимыми клеточными границами, умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой. Ядра средних размеров, умеренно полиморфные, округлые, светлые с мелкодисперсным хроматином, во многих ядрах хорошо заметны мелкие ядрышки. Определяется умеренное количество митозов. Строма в опухоли умеренно развита, представлена тяжами фиброзной соединительной ткани. Наблюдаются обширные очаги некроза, представленные неструктурированными эозинофильными массами. Опухоль не имеет капсулы. Отмечаются очаги инвазивного роста. На отдельных участках опухоль вплотную подрастает к покрывающему ее эпидермису. Эпидермис в этих участках некротизирован, изъязвлен, частично замещен опухолевой тканью. Края резекции без опухолевого роста |
| Заключение | Умеренно дифференцированная аденокарцинома молочной железы |
| Примечание | Прогноз осторожный |

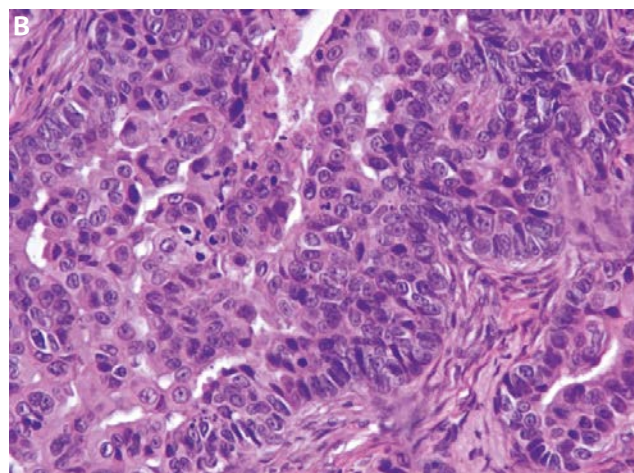
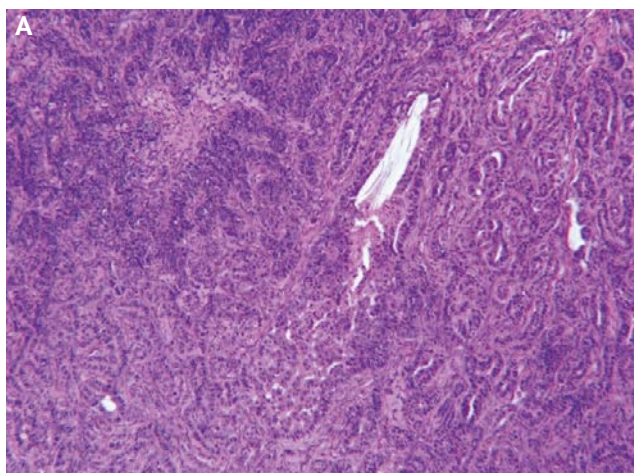


ТАБЛИЦА 6. Лейкограмма крови после операции и иммунотерапии рИЛ-2 (ОМЖ, кошка Муся, 13 лет)*

| Показатель | Абсолютное количество, ×10 ⁹ /л | |
|--------------------------------|--|-----------|
| | норма | результат |
| Бластные клетки (Бл) | 0 | 0 |
| Промиелоциты (Пром) | 0 | 0 |
| Миелоциты (М) | 0 | 0 |
| Метамиелоциты (Мета) | 0 | 0 |
| Палочкоядерные нейтрофилы (П) | 0–0,3 | 0,09 |
| Сегментоядерные нейтрофилы (С) | 2,5–12,5 | 14,59 |
| Эозинофилы (Э) | 0–1,5 | 0,58 |
| Базофилы (Б) | 0–0,1 | 0 |
| Моноциты (М) | 0–0,8 | 0,19 |
| Лимфоциты (Л) | 1,5–7,5 | 3,84 |

* Анализ проведен в независимой ветеринарной лаборатории «ПОИСК».

ТАБЛИЦА 7. Контрольный клинический анализ крови. Дата: 16.09.2023*

| Показатель | Референтный интервал | Результат исследования |
|--|----------------------|------------------------|
| Гемоглобин (Hb), г/л | 90,0–150,0 | 133,0 |
| Эритроциты (RBC), ×10 ¹² /л | 5,8–10,7 | 10,02 |
| Лейкоциты (WBC), ×10 ⁹ /л | 5,5–19,5 | 9,86 |
| Тромбоциты (Plt), ×10 ⁹ /л (автоматический подсчет) | 230,0–600,0 | 48,0 |
| Тромбоциты (Plt), ×10 ⁹ /л (ручной подсчет) | 230,0–600,0 | Агрегация** |
| Гематокрит (Ht), % | 30,0–47,0 | 39,1 |
| МСН (ССГЭ), пг | 13,0–18,0 | 13,3 |
| МСНС (СКГЭ), г/дл | 31,0–35,0 | 34,1 |
| МСV (СЭО), фл | 41,0–51,0 | 39,1 |
| Ядродержащие эритроциты, кл./100 лейкоцитов | 0–2,0 | 0 |
| Особенности морфологии клеток: микроцитоз+ | | |

* Анализ проведен в независимой ветеринарной лаборатории «ПОИСК».

** Выраженная агрегация тромбоцитов, при микроскопическом исследовании мазка количество тромбоцитов соответствует норме.

ТАБЛИЦА 8. Лейкограмма, абсолютные значения, ×10⁹/литр*

| Показатель | Э | Б | Бл | Пром | М | Мета | П | С | Л | Мон |
|----------------------|-------|-------|----|------|---|------|-------|----------|---------|-------|
| Референтное значение | 0–1,5 | 0–0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0–0,3 | 2,5–12,5 | 1,5–7,0 | 0–0,8 |
| Результат | 0,79 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6,8 | 2,07 | 0,2 |

* Анализ проведен в независимой ветеринарной лаборатории «ПОИСК».

ной железы. Также было проведено рентгенографическое исследование на базе другой ветеринарной клиники. По данным рентгенографического исследования метастазы не обнаружены (рис. 1).

В клиническом анализе крови, сделанном при поступлении жи-

вотного, достоверных отклонений показателей от нормы не выявлено, установлена повышенная агрегация тромбоцитов (табл. 1).

Анализ лейкограммы показал высокое содержание сегментоядерных нейтрофилов, что характерно для опухолевого про-

цесса. Также установлено достоверное снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов (табл. 2), указывающее на наличие иммунодефицита клеточного звена иммунитета. Полученные результаты являются основанием для применения имму-

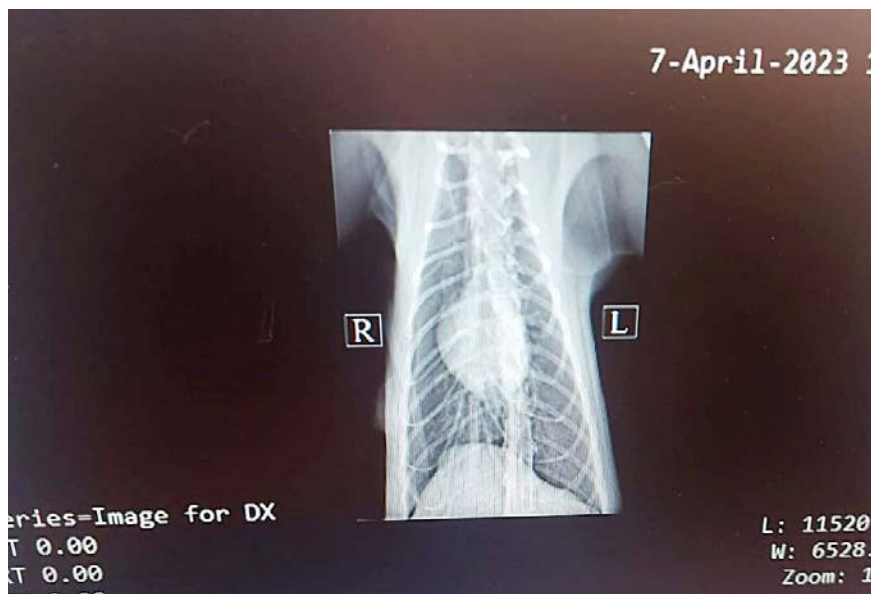


Рис. 2. Результаты гистологического исследования опухоли молочной железы (кошка Муся, 13 лет). $\times 100$ (А); $\times 400$ (Б)

нотерапии препаратом Ронколейкин® (РИЛ-2) в составе комплексного лечения ОМЖ.

Препарат Ронколейкин® начали применять до операции с целью стимуляции клеточного иммунитета и предупреждения послеоперационных осложнений. Проведены 3 инъекции препарата подкожно с интервалом 48 часов в дозировке 17 000 МЕ/кг. В клиническом анализе крови после курса иммунотерапии рИЛ-2 достоверных отличий не обнаружено (табл. 3). По данным лейкограммы, количество сегментоядерных нейтрофилов снизилось до верхней границы нормы, количество лимфоцитов достоверно увеличилось, почти достигнув нижней границы нормы, что указывает на нормализацию состояния клеточного иммунитета животного (табл. 4).

После хирургического удаления опухоль была исследована гистологически. По результатам исследования установлен окончательный диагноз: аденокарцинома молочной железы (табл. 5, рис. 2).

После проведенной операции по удалению злокачественного ново-

образования было продолжено лечение препаратом Ронколейкин® в режиме монотерапии. В результате всего было проведено 9 инъекций препарата Ронколейкин® в дозировке 17 000 МЕ/кг: 3 инъекции до операции и 6 инъекций после с интервалом между введениями 48 часов. В настоящий момент состояние кошки стабильное, аппетит в норме, появился интерес к игрушкам.



Татьяна Викторовна Зайдуллина и ее постоянный пациент кошка Муся

От химиотерапии хозяин отказался. Было рекомендовано далее наблюдать за животным и сдать повторные анализы через 2–4 месяца (табл. 6–8) для мониторинга состояния.

Анализ данных лейкограмм после проведенного лечения показал, что после 9 инъекций препарата Ронколейкин® наблюдается позитивная динамика содержания лимфоцитов: абсолютное количество лимфоцитов увеличилось с $0,67 \times 10^9$ до $3,84 \times 10^9$ кл./л. В дальнейшем, в зависимости от состояния животного, рекомендуется проводить от 4 до 8 курсов в год с интервалом 1–3 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного клинического случая указывают на целесообразность включения препарата Ронколейкин® в комплекс противоопухолевой терапии. Многогранность биологической активности препарата Ронколейкин® (рекомбинантный интерлейкин-2, рИЛ-2) позволяет его применять в качестве эффективного средства патогенетической терапии. Воздействуя на Т- и В-лимфоциты, NK-клетки (натуральные киллеры), Т-регуляторные клетки, моноциты/макрофаги, дендритные клетки через специфические мембранные рецепторы, рИЛ-2 не только купирует проявления иммунной недостаточности, но и оптимизирует функционирование всей системы иммунитета и адекватное ее взаимодействие с другими системами организма. Применение препарата Ронколейкин® в составе комплексного лечения онкопатологии обеспечивает позитивную клиническую динамику, снижает вероятность послеоперационных инфекционных осложнений, способствует улучшению общего состояния животных и увеличивает медиану выживаемости. ■