

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА В КАЧЕСТВЕ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У СОБАК

Кузнецовская И.А.

*Ветеринарная клиника «Алекс»,
г. Владивосток*

Рак часто продолжают рассматривать как последнее «неизлечимое» заболевание нашего времени. Успехи современной медицины и общественного здравоохранения в западных странах позволило резко снизить заболеваемость многими инфекционными болезнями, но это выдвинуло рак как смертельное заболевание на одно из первых мест. Рак легких до сих пор убивает людей в возрасте 35 лет больше, чем любая другая отдельно взятая болезнь; смертность от злокачественных заболеваний занимает второе место среди детей младше 15 лет, уступая только травмам. Успехи ветеринарной профилактики создали подобную ситуацию и в отношении мелких животных.

Наиболее комплексное воздействие на иммунную систему наблюдается при использовании в практике препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®). Препарат получают современными биотехнологическими методами из клеток продуцента – рекомбинантного штамма пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого интерлейкина-2. Активная субстанция Ронколейкина® - рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2 человека – является полипептидом, состоящим из 133 аминокислот с молекулярной массой около 15,4 кДа.

Интерлейкин-2 – один из ключевых компонентов иммунного ответа. Его дефицит приводит к недостаточности иммунной системы, от транзиторной до тотальной. Тотальный иммунодефицит, сопровождающий наиболее тяжелую патологию, не поддается коррекции традиционными иммуномодуляторами или индукторами синтеза цитокинов из-за истощения компенсаторных возможностей иммунной системы.

Устранение дефицита интерлейкина-2 введением Ронколейкина® нормализует следующие процессы:

- 1) распознавание антигенов;
- 2) пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток;
- 3) продукцию клетками цитокинов;
- 4) цитолитическую активность моноцитов, натуральных и специфических киллеров;
- 5) функциональную активность гранулоцитов;
- 6) продукцию антител.

Ронколейкин® – структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2. Является стимулятором образований таких важнейших компонентов противоопухолевого иммунитета, как лимфокинактивированные киллеры и опухольинфильтрирующие клетки. Описана теория образования и развития опухоли молочных желез, проведен анализ особенностей взаимодействия опухолевых и иммунокомпетентных клеток. Рассмотрена роль дрожжевого рекомбинантного ИЛ-2 человека (лекарственная форма – препарат Ронколейкин®) для лечения онкологических заболеваний. Предложены наиболее оптимальные принципы разведения препарата в физиологическом растворе, для достижения лучшей активности рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 (Ронколейкин®).

Показания к назначению Ронколейкина® делятся на три группы:

- 1) коррекция вторичного иммунодефицита, возникшего вследствие онкозаболеваний;
- 2) коррекция иммунодефицита, возникшего после перенесения лучевой терапии, химиотерапии, применения глюкокортикоидов, гормональной или антигормональной терапии;

3) формирование специфического иммунного ответа с целью базисной противоопухолевой терапии при лечении иммунозависимых опухолей;

Мы проводили исследования на базе ветеринарной клиники «Алекс» города Владивостока и Приморской Государственной Сельскохозяйственной Академии в период с 2002 по 2004 годы. Для изучения действия рекомбинантного дрожжевого интерлейкина-2 (Ронколейкин®) на активацию и восстановление иммунокомпетентных клеток в организме животных, было исследовано 90 собак в возрасте от 2 до 16 лет, различных пород и стадиями опухолевого процесса. Начальный этап работы заключается в обработке статистических данных по распространенности пролиферативных заболеваний молочных желез среди собак в условиях мегаполиса, для определения основных гистологических типов опухолей молочных желез собак, встречающихся на данное время в практической деятельности ветеринарного врача. Кроме того, изучить зависимость течения опухолевой болезни в клиническом и прогностическом аспектах от морфологического типа новообразований. Клиническое обследование собак проводили по общепринятой схеме со сбором анамнеза, данных объективного исследования общего состояния животного, а также всех систем и органов, и результатам дополнительных исследований (лабораторное исследование сыворотки крови). Для предварительной морфологической верификации опухолей применяли цитологический метод исследования. Материал для исследования получали методом аспирационной биопсии тонкой иглой (АБТИ). Цитологические препараты окрашивали по Романовскому–Гимзе (азур – 2 и эозин) и исследовали под световым микроскопом. Для выявления кальцификации и инфильтрации опухоли в брюшную стенку, а также для диагностики метастаз в легкие, применяли рентгенографию. Исследовали рентген снимок фронтальной области грудной клетке, на наличии метастаз в лимфатических узлах и легких, диаметр которых превышаем 0,5 см. Лечение опухоли молочных желез второй и третьей стадии осуществляли хирургическим путем. При этом обязательно учитывали возраст животного, наличие сопутствующих заболеваний сердца, печени, почек, а также степень распространения опухоли. Удаление опухоли второй клинической стадии трудностей не представляет и прогноз благоприятный. Объем операции при третьей стадии значительно больше и требуется широкое сечение опухоли т окружающих тканей. Исход и прогноз не всегда благоприятный, иногда возникали рецидивы и появлялись новые метастазы. В тех случаях, когда диагностировали четвертую клиническую стадию, где радикальное удаление опухоли невозможно, иногда прибегали к так называемой паллиативной операции удаляли большую распадающуюся или кровоточащую опухоль, чтобы впоследствии воздействовать на остаток опухоли или ее метастазы противоопухолевыми лекарственными препаратами. При оперативном вмешательстве учитывали все правила радикальности операции. Метастазирование идет по лимфатическим сосудам, поэтому нужно учитывать особенности лимфооттока из молочных желез. Из первых трех желез лимфоотток происходит в подмышечные лимфоузлы, а из последний трех в паховые. Таким образом, лимфоотток из третьей молочной железы смешанный, опухолевые клетки имеют возможность распространяться «и вперед, и назад». При удалении опухоли в трех последних молочных желез, удаляют вместе с паховыми лимфоузлами. Весь операционный материал подвергали гистологическому исследованию для определения морфологического типа опухолей. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин – эозином, как основной метод окрашивания, а также по методу Ван Гизона, для дифференцировки соединительной ткани и мышечных волокон. При морфологической верификации опухолей использовали классификацию Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (Женева 1984 г.) Овариогистерэктомию самок, не проводили, так как снизить риск возникновения опухолей молочных желез возможно при стерилизации до первой течки. Значительно снизить риск, но не исключить возможности заболевания. Кроме того, учитывая возраст животного и наличие сопутствующих заболеваний, считали нецелесообразным проведение данной операции (А.М. Дубова, 2002 г.).

В послеоперационный период, как одно из мероприятий, направленных на профилактику послеоперационных инфекционных осложнений, является антибиотикопрофилактика цефотаксимом. Первая доза антибиотика вводилась в начале операции за 30-60 минут до кожного разреза. Больному животному вводили 0,5-1 грамм внутривенно, далее вторую дозу вводили перед ушиванием операционного разреза. Третью дозу вводили внутривенно через 6 часов после операции (В.И. Невожай, 2003 г.). В качестве основного противоопухолевого средства использовали циклофосфан, это препарат один из производных хлорэтиламина. В эту группу входят препараты, нарушающие синтез ДНК и РНК или обмен нуклеиновых кислот в клетках опухолевых тканей. К указанным средствам чувствительны и нуклеопротеиды клеточных ядер кроветворных тканей, при взаимодействии с которыми происходит угнетение процессов кроветворения. Препарат оказывает иммунодепрессивное действие.

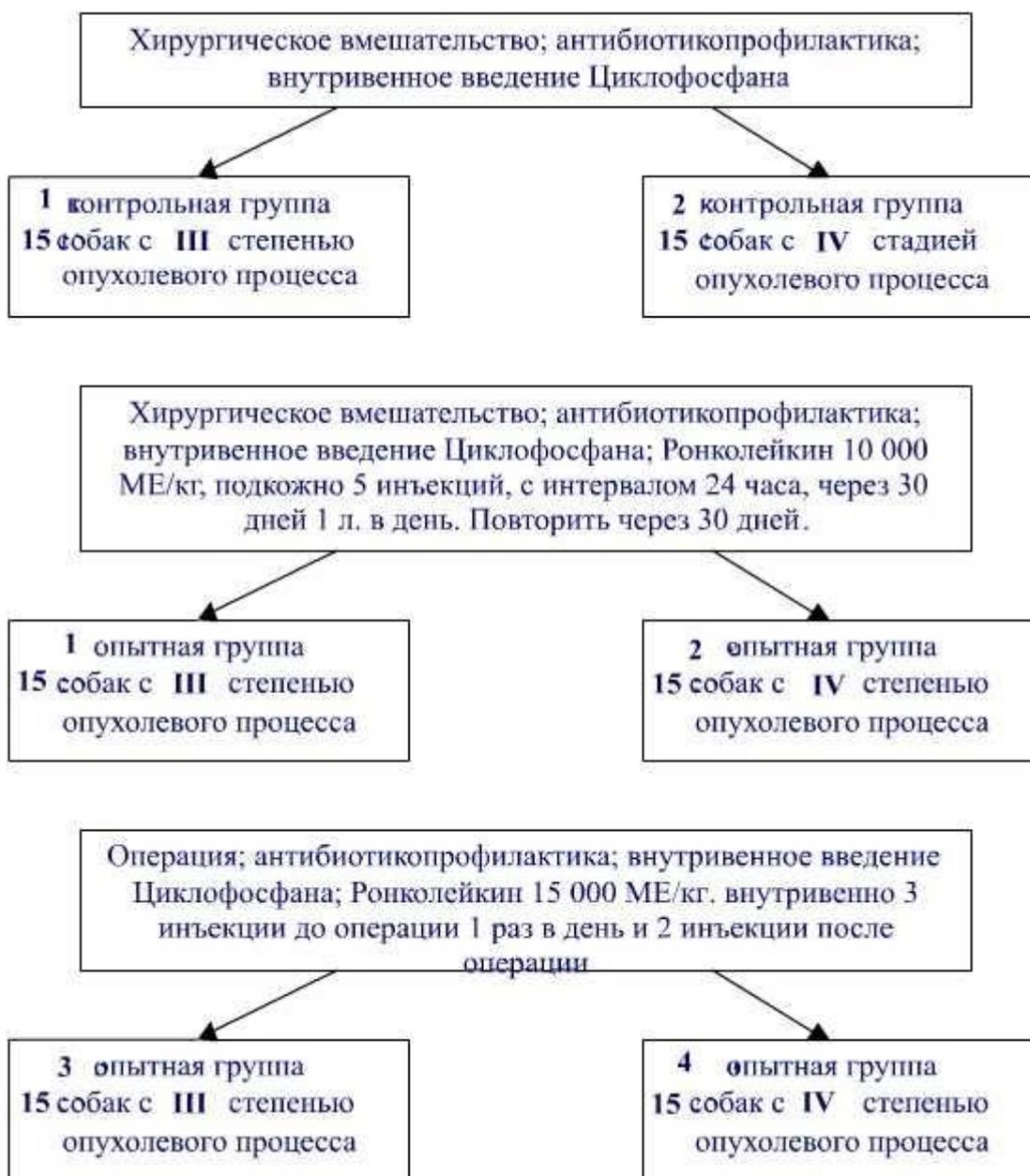


Рис. 1 Схема проведения опыта.

Циклофосфан – обладает широким спектром противоопухолевого действия. Вводили внутривенно в дозе 100-200 мг/кг в первый день после операции, и на третий,

четвертый, пятый и шестой дни. При отсутствии побочных эффектов, повторять введения каждые 21 день, суммарное количество составляет 3 цикла. В связи с побочным действием противоопухолевых препаратов, до начала лечения и в процессе его систематически (еженедельно) брали кровь на общий анализ. Химиотерапию отменяли при резко выраженной панцитопении (значение показателя гематокрита ниже 25 %), уменьшения содержания лейкоцитов ниже 3 000 в 1•10³мл, тромбоцитов ниже 50 000 в 1•10³мл. Побочные действия, такие как геморрагические цистит, устраняли или сводили к минимуму данные признаки путем введения противовоспалительных, кровоостанавливающих препаратов. Кроме того, через 18-20 дней после лечения у некоторых животных развивалось частичная или полная потеря шерсти. Потеря шерстного покрова – не главная проблема для большинства собак, подвергшихся химиотерапии, это доставляет больше беспокойство для владельцев, чем для самих животных. В период после отмены циклофосфана шерстный покров восстанавливается. В третьей и четвертой опытных группах, собакам вводили Ронколейкин® внутривенно в дозе 15 000 МЕ/кг 1 раз в день с интервалом 48 часов, три инъекции проводили до оперативного вмешательства и еще две инъекции после операции на второй день. Повторный курс инъекций проводили через 30 дней (О.Е. Молчанов, 2002 г.). Для внутривенного введения содержимое ампулы растворяли в 200-400 мл физиологического раствора 0,9% натрия хлорида. На фоне комплексной противоопухолевой терапии, проводили симптоматическое лечение животных, учитывая возраст, стадию опухолевого процесса, наличие сопутствующих заболеваний, назначали препараты из группы гепатопротекторов, сердечных, общеукрепляющих, иммуностимулирующих. В случае болевого синдрома животным назначали анальгетические, спазмолитические средства.

Результаты исследования. Препарат Ронколейкин® был исследован у животных разных видов, при различных заболеваниях. Наиболее детально был рассмотрен препарат при лечении онкологических заболеваний у собак.

Таблица 1.

Заболевания	Количество наблюдений	Ремиссия	Регрессия	Летальный исход
Онкологические (молочная железа)	90	59	18	9
Инфекционные				
Вирусная инфекция (чума)	14	4	10	7
Бактериальная инфекция	4	4	-	-
Дерматомикозы	3	3	-	-
Травма	10	9	-	1
Демодекоз	5	4	1	-

Как показывают результаты исследований за период 2003-2004 года, использование препарата Ронколейкин® в ветеринарной практике высокоэффективен в большинстве случаев заболеваний. Наиболее положительные результаты мы получили при использовании Ронколейкина® в травматологии, при лечении бактериальных инфекций, в постоперационный период и в качестве адъювантной терапии при использовании химиотерапии онкологических больных животных. Наиболее детально действие Ронколейкин® было изучено при лечении собак с опухолями молочной железы различных стадий заболеваний.

Вариации реакций на лечение и продолжительность жизни собак с опухолью молочной железы, которым применяли химиотерапию и Ронколейкин® в качестве адъювантной терапии.

Таблица 2.

Стадия заболевания	Количество пациентов	Полная реакция на лечение		Летальный исход
		гол.	%	
T0N1M0	15	14	93	2
T1N1aM0	10	7	70	-
T2N1bM0	7	4	57	-
T3N1bM0	5	2	40	неизв.
T4N2M1	3	1	33	1
Всего	40	28	70	3

В период проведения опыта три собаки с I, одна со II и три с III и IV стадии опухолевого процесса в дальнейшем на прием не появлялись и судьба данных животных неизвестна. Положительная реакция на лечение была отмечена у 70 % собак; гибель в послеоперационный период с разными стадиями заболевания – 7,5 % от общего числа заболевших животных. Эффективность действия препарата Ронколейкин® оценивали на 30 сутки после введения препарата. У животных с I стадией опухолевого процесса отмечали уже на 4-5 сутки в послеоперационный период положительную динамику в лечении: удовлетворительное общее состояние; швы ровные, сухие, без подмоканий. Швы снимали на седьмой день после операции. У животных с III и IV стадией отмечали локальную стабилизацию процесса: уменьшение отечности и воспалительного процесса; улучшение общего состояния животного. Группу животных, которым проводили хирургическое удаление опухоли, химиотерапию без применения Ронколейкина®, наблюдали также на 30 сутки после операции. Были получены следующие результаты: положительная реакция на лечение была отмечена у 37,5 % собак; гибель в послеоперационный период с разными стадиями заболевания – 22,5 % от общего числа заболевших животных. В исследование были включены собаки с различными типами опухолевого процесса: эпителиальные опухоли, смешанные соединительно-тканые, дисплазии.

Вариации реакций на лечение и продолжительность жизни собак с опухолью молочной железы, которым применяли химиотерапию.

Таблица 3.

Стадия заболевания	Количество пациентов	Полная реакция на лечение		Летальный исход
		гол.	%	
T0N1M0	5	3	60	1
T1N1aM0	9	5	55	неизв.
T2N1bM0	11	4	36	-
T3N1bM0	20	3	15	5
T4N2M1	5	неизв.	-	3
Всего	40	15	37.5	8

Осложнения, которые возникали в послеоперационный период, устраняли или сводили к минимуму путем введения симптоматических препаратов. Показанием к хирургическому удалению новообразований являлись доброкачественный характер процесса или наличие злокачественных опухолей в стадии I, IIa и IIb по классификации

TNM. Животным со злокачественными опухолями в стадии IIIa, IIIb и IV проводили комбинированное лечение, и они являлись противопоказанием к применению только хирургического метода.

На основании полученных данных можно говорить о целесообразности применения препарата Ронколейкин® в качестве адъювантной терапии. Сравнительный анализ результатов исследования необходимо проводить по истечении определенного времени, поскольку в период проведения лечебных мероприятий возможно развитие каких-либо эффектов, а также гибель животного.