DOI: 10.31279/2222-9345-2018-7-30-56-61
УДК 619:616-006+591.477.36:636.7

В. И. Горинский, В. В. Салаутин, Н. А. Пудовкин, С. Е. Салаутина

Gorinsky V. I., Salautin V. V., Pudovkin N. A., Salautina S. E.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ СИСТЕМНОЙ ИММУНО-ХИМИОТЕРАПИИ РЕЦИДИВА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СОБАК

EXPERIENCE OF COMBINED SYSTEMIC IMMUNO-CHEMOTHERAPY TREATMENT OF BREAST CANCER RECURRENCE IN DOGS

Изложены результаты исследований по изучению влияния комбинированной системной иммуно-химиотерапии рецидива рака молочной железы у собак различных пород. Целью исследования являлось изучение возможности нивелировать токсический эффект химиотерапии с одновременной активацией иммунологических реакций, опосредованных Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами и макрофагами. Материалом для исследования служили суки разных пород и возраста с рецидивом рака молочной железы. Для классификации злокачественных новообразований применяли TNM-классификацию, модифицированную с учетом видовой особенности собак. Перед началом лечения лейкопения не диагностирована ни у одного животного. На 7-й и 14-й дни отмечали снижение числа лейкоцитов на 6,2 и 12,7 % соответственно от первоначального значения. К 21-му дню количество лейкоцитов восстанавливалось и даже несколько превышало показатели первого дня – на 6,5 %. На 28-й и 35-й дни повторно наблюдали снижение числа лейкоцитов – примерно на 7,8 %. К 42-му дню исследований количество лейкоцитов повышалось, тем не менее оставаясь на 6,2 % ниже показателя первого дня. К началу второго курса химиотерапии количество тромбоцитов снижалось на 4,5 % от показателя первого дня. В последующие дни отмечали постепенное увеличение числа тромбоцитов, достигшее своего максимума к шестому курсу химиотерапии. На 42-й день количество тромбоцитов превышало показатель первого дня на 14,6 %. Установлено, что курс комбинированной системной иммуно-химиотерапии препаратами Фторурацил и Лигфол у сук с рецидивом РМЖ по предложенной нами схеме имеет низкую общую и гематологическую токсичность, не требующую отсрочки курсов лечения, редукции дозы химиопрепарата и корригирующей терапии, и, кроме этого, позволяет добиться стабилизации опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак молочной железы, Фторурацил, Лигфол, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты.

The article presents the results of studies on the effect of combined systemic immuno-chemotherapy of recurrence of breast cancer in dogs of various breeds. The aim of the study was to study the possibility of leveling the toxic effect of chemotherapy, with the simultaneous activation of immunological reactions mediated by T and B lymphocytes, natural killers and macrophages. The material for the study was a female of different breeds and age, with a recurrence of breast cancer. To classify malignant tumors, the TNM classification was applied, modified to take into account the species specificity of the dogs. Before the beginning of treatment, leukopenia is not diagnosed in any animal. On the 7th and 14th days, the number of leukocytes decreased by 6.2 % and 12.7 %, respectively, from the initial value. By day 21 the number of leukocytes was recovering, and even slightly exceeded the indicators of the first day – by 6.5 %. On the 28th and 35th days, a decrease in the number of white blood cells was observed again, about 7.8 %. By day 42, the number of leukocytes was increasing, but still remaining 6.2 % lower than before treatment. By the beginning of the second course of chemotherapy, the number of platelets decreased by 4.5 % from the first day. The following days marked a gradual increase in the number of platelets, reaching its maximum in the sixth course of chemotherapy. On the 42nd day, the platelet count exceeded the first day by 14.6 %. It has been established that the course of combined systemic immuno-chemotherapy with fluorouracil and Ligfol preparations in females with recurrent breast cancer, according to the scheme proposed by us, has low general and hematologic toxicity, which does not require delay in treatment, reduction of chemotherapy dose and corrective therapy, tumor process.

Key words: breast cancer, fluorouracil, Ligol, leukocytes, erythrocytes, platelets.

Горинский Виталий Иванович – аспирант кафедры морфологии, патологии животных и биологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова» г. Саратов
Тел.: 8(8452)69-25-31
E-mail: volgvitas@mail.ru

Салаутин Владимир Васильевич – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии, патологии животных и биологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова» г. Саратов
Тел.: 8(8452)69-25-31
E-mail: salautin60@mail.ru

Gorinsky Vitaliy Ivanovich – Post-graduate Student of the Department of Morphology, Animal Pathology and Biology FSBEI HE «Saratov State Agrarian University named after N. I. Vavilov» Saratov
Tel.: 8(8452)69-25-31
E-mail: volgvitas@mail.ru

Salautin Vladimir Vasilievich – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Department of Morphology, Animal Pathology and Biology FSBEI HE «Saratov State Agrarian University named after N. I. Vavilov» Saratov
Tel.: 8(8452)69-25-31
E-mail: salautin60@mail.ru

Пудовкин Николай Александрович –

доктор биологических наук, доцент, доцент кафедры морфологии, патологии животных и биологии
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова»
г. Саратов
Тел.: 8(8452)69-25-31
E-mail: niko-pudovkin@yandex.ru

Салаутина Светлана Евгеньевна –

кандидат ветеринарных наук, доцент,
доцент кафедры болезней животных и ветеринарно-санитарной экспертизы
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова»
г. Саратов
Тел.: 8(8452)69-25-31
E-mail: sse36@mail.ru

Pudovkin Nikolai Aleksandrovich –

Doctor of Biological Sciences, Associate Professor,
Associate Professor of the Department of Morphology,
Animal Pathology and Biology
FSBEI HE «Saratov State Agrarian University
named after N. I. Vavilov»
Saratov
Tel.: 8(8452)69-25-31
E-mail: niko-pudovkin@yandex.ru

Salautina Svetlana Evgenievna –

Ph.D of Veterinary Sciences, Associate Professor,
Associate Professor of the Department of Animal
Diseases and the Veterinary and Sanitary Expertise
FSBEI HE «Saratov State Agrarian University
named after N. I. Vavilov»
Saratov
Tel.: 8(8452)69-25-31
E-mail: sse36@mail.ru

Значение медикаментозной противоопухолевой терапии как самостоятельного метода или как этапа комплексного лечения неоспоримо. Цитотоксические препараты неизменно применяются как в неоадьювантном, так и в адьювантном режимах, а также в случаях, когда другие методы лечения не могут быть применимы [1]. Фторурацил высоко токсичен, входит в группу антиметаболитов, проявляя свое фармакологическое действие нарушением синтеза ДНК и образованием структурно несовершенной РНК, таким образом ингибируя деление опухолевых клеток. Основным показанием к применению Фторурацила является медикаментозная терапия различных видов злокачественных опухолей, нередко в инкурабельных случаях, включая карциному молочной железы. Препарат применяется как самостоятельно, так и в составе полихимиотерапии. В процессе терапии, несмотря на тщательный подбор режима дозирования препарата, нередко проявляется его токсическое действие на слизистую оболочку ротовой полости, пищеварительный канал, почки, органы кроветворения, кожный покров и нервную систему. Клиническое действие препарата проявляется стоматитом, анорексией, рвотой, диареей, желудочно-кишечным кровотечением, лейкопенией и тромбоцитопенией, алопецией, дерматитом и мозжечковой атаксией. В отдельных случаях возможны гипертермия, септицемия, фарингиты и пневмония [2, 3, 4]. Побочные эффекты противоопухолевых препаратов, характеризующиеся способностью оказывать повреждающее действие не только на клетки опухоли, но и на активно пролиферирующие «здоровые» клетки организма, являются лимитирующим фактором для проведения химиотерапии. Побочное действие на организм животного Фторурацил может оказывать в разное время после применения – непосредственно на этапе проведения химио-

терапии, сразу же после ее окончания или в отдаленные сроки. В связи с этим приобретает важность совершенствование методов, применяемых для предупреждения, ослабления и устранения негативного влияния противоопухолевой терапии на органы и системы организма. Это, в свою очередь, позволит значительно расширить внедрение химиотерапии в клиническую практику.

Целью нашего исследования являлось изучение возможности нивелировать токсический эффект химиотерапии с одновременной активацией иммунологических реакций, опосредованных Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами и макрофагами.

Материалом для исследования служили суки разных пород и возраста с рецидивом рака молочной железы. Клинические наблюдения и исследования проводили в ветеринарной клинике Центра красоты и здоровья животных «Зоостиль» ИП Горинский В. И. (г. Волгоград) и на кафедре морфологии, патологии животных и биологии ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ.

При проведении комплекса диагностических мероприятий учитывали анамнестические данные, результаты физикального обследования, электрокардиографического, ультразвукового и рентгенологического исследований. У всех пациентов проводили гематологические и биохимические исследования крови, общий анализ мочи. Для классификации злокачественных новообразований применяли TNM-классификацию, модифицированную с учетом видовой особенности собак.

Характеристика сук-пациентов: общее количество животных – 5 собак (n=5).

Пациент № 1. Сука, порода цвергшнауцер, возраст 10 лет, вес 8,8 кг, не стерилизованная, половая охота каждые 6 месяцев, последнее беременность и роды около 3 лет назад. За весь период жизни беременность у животного протекала всего 4 раза. Anamnesis morbi: локализация первичной опухоли M1 справа, T2N0M0. Животному была проведена простая мастэктомия. Гистологический диагноз – кар-

цинома молочной железы I степени злокачественности, адьювантная ХТ (химиотерапия) не проводилась. Через 6 месяцев обнаружен рецидив. Результаты клинического исследования: локализация опухолевых узлов М2 и М4 справа, Т3N2/Т2N0, отдаленные метастазы не выявлены. Сопутствующие заболевания: холецистит и ХБП.

Пациент № 2. Сука, порода такса стандартная, возраст 10,5 лет, вес 7,5 кг, ОГЭ 2 года назад по причине пиометры. Беременности и родов за весь период жизни не было. Anamnesis morbi: первичная опухоль М4 справа, Т2N0M0. Животному выполнена простая мастэктомия. Гистологический диагноз – инфильтрирующая аденокарцинома молочной железы I степени злокачественности, со скirrosной реакцией стромы. Адьювантная ХТ животному не проводилась. Через 12 месяцев был отмечен рецидив. Результаты клинического исследования: локализация опухолевых узлов М4 и М5 слева, Т2N0/Т2N1; М1 и М5 справа Т2N1/Т2N2. На первом приеме отдаленные метастазы не выявлены. Сопутствующие заболевания: эндокардиоз митрального клапана, ГКМП и ХБП.

Пациент № 3. Сука, порода ягдтерьер, возраст 12 лет, вес 10 кг, стерилизованная. Беременности и родов у животного не было. Anamnesis morbi: первичная опухоль М1 справа, Т2N0M0. Была выполнена простая мастэктомия. Гистологический диагноз – карцинома молочной железы смешанного строения. Адьювантная ХТ животному не проводилась, обнаружен рецидив через 7 месяцев. Результаты клинического исследования: локализация опухолевого узла по месту шва выполненной мастэктомии, Т3N2M0. Сопутствующие заболевания: ЭНПЖ, холецистит и ХБП.

Пациент № 4. Сука, порода американский бульдог, возраст 11,5 лет, вес 37,2 кг, не стерилизованная, половая охота каждые 4–6 месяцев. Беременность и роды у животного протекали однократно – в 4-летнем возрасте. Anamnesis morbi: первичная опухоль М5 слева, Т3N1M0.

Животному выполнена простая мастэктомия. Гистологический диагноз – инфильтрирующий протоковый рак. Адьювантная ХТ не проводилась. Рецидив выявлен через 6,5 месяцев. Результаты клинического исследования: локализация опухолевых узлов М4 и М5 справа, Т2N0/Т2N2; М4 слева Т2N0. При проведении УЗИ выявлены отдаленные метастазы в печени (рис. 1). Сопутствующие заболевания: ДКМП, ХБП и рецидивирующая экзема.

Пациент № 5. Сука, порода цвергшнауцер, возраст 10,5 лет, вес 8,5 кг, не стерилизованная, половая охота каждые 6 месяцев. Беременность и роды у животного протекали двукратно, причем последние порядка 7 лет назад. Anamnesis morbi: первичная опухоль М5 слева, Т2N0M0. Пациенту выполнена простая мастэктомия. Гистологический диагноз – умеренно дифференцированный неинфильтрирующий дольковый рак молочной железы. Адьювантная ХТ пациенту не проводилась. Рецидив обнаружен через 12 месяцев. Результаты клинического исследования: локализация опухолевого узла М4 слева, Т3N1M1, рентгенологически выявлены отдаленные метастазы в легких – фокусы размерами до 0,5 см в диаметре (рис. 2). Сопутствующие заболевания: при УЗИ – диффузные изменения паренхимы обеих почек и уrolитиаз.

Всем животным по разработанной и предложенной нами схеме была проведена комбинированная системная иммуно-химиотерапия препаратами Фторурацил и Лигфол. Фармакологические свойства Лигфола основаны на способности гуминовых кислот, входящих в состав препарата, стимулировать иммуноантиоксидантные механизмы организма, повышая неспецифический иммунитет и резистентность животного к неблагоприятным факторам [5]. Данный факт и определил выбор препарата в нашем исследовании.

Характеристика проводимой терапии:

1. Фторурацил – в/венно, в дозе 200 мг/м², 1 раз в 7 дней, 6 курсов.

Рисунок 1 – Метастазирование РМЖ в паренхиму печени. Сука, порода американский бульдог, возраст 11,5 лет

Рисунок 2 – Метастазирование РМЖ в легкие. Сука, порода цвергшнауцер, возраст 10,5 лет

2. Лигфол – в/мышечно, в дозе 0,1 мл на 1 кг веса животного сукам массой до 10 кг, и 1 мл на животное при массе 10 кг и выше – 1 раз в 3 дня, в течение 6 недель, параллельно с применением Фторурацила. Первую дозу Лигфола вводили за 24 часа до начала химиотерапии.

Для определения степени побочного эффекта проводимой терапии нами использованы Критерии ВОЗ для оценки степени гематологической токсичности (табл. 1) и Шкала токсичности для животных (табл. 2).

Для оценки эффективности проводимой противоопухолевой терапии использовали критерии, рекомендованные ВОЗ.

Цифровой материал подвергался статистической обработке с вычислением критерия Стьюдента на персональном компьютере с использованием стандартной программы вариационной статистики Microsoft Excel.

У всех исследуемых животных проводили общий анализ крови с подсчетом формулы и количества тромбоцитов до начала лечения и перед каждым курсом химиотерапии (табл. 3).

Перед началом лечения лейкопении не диагностирована ни у одного животного. На 7-й и 14-й дни отмечали снижение числа лейкоцитов на 6,2 и 12,7 % соответственно от первоначаль-

ного значения. К 21-му дню количество лейкоцитов восстанавливалось и даже несколько превышало показатели первого дня – на 6,5 %. На 28-й и 35-й дни повторно наблюдали снижение числа лейкоцитов – примерно на 7,8 %. К 42-му дню исследований количество лейкоцитов повышалось, тем не менее оставаясь на 6,2 % ниже показателя до начала лечения (рис. 3).

На 7-й и 14-й дни нами было отмечено снижение числа гранулоцитов на 9,1 и 11,3 % соответственно от показателя первого дня. С последующим увеличением их числа к 21-му дню. На 35-й день регистрировали снижение количества гранулоцитов на 10 %, которое к 42-му дню вновь повышалось, оставаясь на 7,3 % ниже показателя до начала лечения (рис. 4).

До начала проведения противоопухолевой терапии гематологических признаков анемии у исследуемых животных нами отмечено не было. Колебания уровня гемоглобина за весь период терапии не превышали 3,1 % (рис. 5).

До начала терапии было диагностировано повышение числа тромбоцитов на 21,7 % в сравнении с верхним пределом нормограммы (117–460). К началу второго курса химиотерапии (на 7-й день) количество тромбоцитов снижалось на 4,5 % от показателя первого дня.

Таблица 1 – Критерии ВОЗ для оценки степени гематологической токсичности

Показатель	Степень токсических проявлений				
	0	I	II	III	IV
Лейкоциты х 10 ⁹ /L	>4,0	3,0...4,0	2,0...3,0	1,0...2,0	<1,0
Гранулоциты х 10 ⁹ /L	>2,0	1,5...2,0	1,0...1,4	0,5...1,0	<0,5
Гемоглобин g/L	>110	95...100	80...90	65...80	<65
Тромбоциты х 10 ⁹ /L	>100	75...100	50...75	25...50	<25

Таблица 2 – Шкала токсичности для животных

Степень токсичности	Изменения общего состояния	Клинические проявления
I	Минимальные	Умеренная вялость, не влияющая на общую активность
II	Умеренные	Частичная анорексия и вялость
III	Значительные	Полная анорексия, вялость, рвота, диарея
IV	Угрожающие жизни	Полная анорексия, вялость, рвота, диарея, нарастающая кахексия и дегидратация, приводящие к смерти

Таблица 3 – Динамика гематологических показателей при иммуно-химиотерапии препаратами Лигфол и Фторурацил

Показатель	До терапии	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день	35-й день	42-й день
Лейкоциты х 10 ⁹ /L	9,04 ± 0,41	8,44 ± 0,41	7,86 ± 0,44*	9,58 ± 1,66	8,56 ± 1,2	8,3 ± 0,78	8,44 ± 0,9
Гранулоциты х 10 ⁹ /L	6,58 ± 0,42	5,98 ± 0,15	5,84 ± 0,34	6,68 ± 1,13	6,16 ± 1,03	5,92 ± 0,73	6,1 ± 0,82
Гемоглобин g/L	161,0 ± 10,8	156,0 ± 12,3	159,0 ± 2,79	158,6 ± 5,39	158,4 ± 4,56	156,2 ± 6,9	163,0 ± 5,1
Тромбоциты х 10 ⁹ /L	560,2 ± 69,4	535,4 ± 53,1*	581,0 ± 70,5*	609,6 ± 94,1*	596 ± 79,0	625,4 ± 80,0*	642,6 ± 84,6*

* Достоверность различий относительно контроля $p \leq 0,05$.

В последующие дни отмечали постепенное увеличение числа тромбоцитов, достигшее своего максимума к шестому курсу химиотерапии. На 42-й день количество тромбоцитов превышало показатель первого дня на 14,6 % (рис. 6).

При оценке общей токсичности по шкале ВОЗ нами не обнаружено признаков токсичности выше I степени у 4 животных (n=4). II степень токсичности, проявившаяся снижением аппетита и активности, была отмечена у одной суки (n=1). Признаков развития стоматита, пораже-

ния желудочно-кишечного тракта, а также других побочных эффектов у всех собак выявлено не было. У пациента № 4 – сука породы американский бульдог – наблюдали усиление симптомов экземы.

Для определения эффективности проводимой терапии было проведено ультразвуковое определение размеров и структуры новообразований до лечения и на 6 курсе ХТ [6]. Для исследования выбирали один из опухолевых узлов у каждого животного (рис. 7).

Рисунок 3 – Динамика количества лейкоцитов в крови при иммуно-химиотерапии препаратами Лигфол и Фторурацил

Рисунок 4 – Динамика числа гранулоцитов в крови при иммуно-химиотерапии препаратами Лигфол и Фторурацил

Рисунок 5 – Динамика уровня гемоглобина при иммуно-химиотерапии препаратами Лигфол и Фторурацил

Рисунок 6 – Динамика числа тромбоцитов при иммуно-химиотерапии препаратами Лигфол и Фторурацил

Рисунок 7 – Продольное сканирование опухоли молочной железы (M5 справа) на 42-й день терапии (32,7x22,2 мм). Сука, порода американский бульдог, возраст 11,5 лет

Зарегистрированная средняя степень регрессии новообразования составляла 14,6 % ($\pm 2,37$), что соответствует критерию стабилизации опухолевого процесса.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать заключение, что курс комбинированной системной иммуно-

химиотерапии препаратами Фторурацил и Лиг-фол у сук с рецидивом РМЖ по предложенной нами схеме имеет низкую общую и гематологическую токсичность, не требующую отсрочки курсов лечения, редукции дозы химиопрепарата и корригирующей терапии, и, кроме этого, позволяет добиться стабилизации опухолевого процесса.

Литература

1. Тюляндин С. А., Носов Д. А., Переводчикова Н. И. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Москва : РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.
2. Трофимцов Д. В., Вилковский И. Ф., Аверин М. А. Онкология мелких домашних животных. Москва : Научная Библиотека, 2017. 574 с.
3. Уайт Р. Онкологические заболевания мелких домашних животных. Москва : АквариумПринт, 2016. 352 с.
4. Withrow S. J., Vail D. M., Page R. L. Small Animal Clinical Oncology. 5th edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2013. P. 750.
5. Горинский В. И., Салаутин В. В. Ультразвуковая диагностика рака молочной железы у кошек. Саратов : ИЦ «Наука», 2017. 58 с.
6. Горинский В. И., Салаутин В. В. Иммуноterapia вирусного папилломатоза собак // Актуальные проблемы и перспективы развития ветеринарной медицины, зоотехнии и аквакультуры : сборник статей по материалам Междунар. науч.-практ. конф. Саратов : ИЦ «Научная книга», 2016. С. 35–39.

References

1. Tyulyandin S. A., Nosov D. A., Perevodchikova N. I. Minimum clinical recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO). M. : «FSBE NMRCO named after N. N. Blokhin RAMS», 2010. 436 p.
2. Trofimtsov D. V., Vilkovsky I. F., Averin M. A. Oncology in small pets. M. : Scientific Library, 2017. 574 p.
3. White R. Oncological diseases of small domestic animals. M. : Aquarium Print, 2016. 352 p.
4. Withrow S. J., Vail D. M., Page R. L. Small Animal Clinical Oncology. 5th edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2013. P. 750.
5. Gorinsky V. I., Salautin V. V. Ultrasonic diagnosis of breast cancer in cats. Saratov : publishing center «Nauka», 2017. 58 p.
6. Gorinsky V. I., Salautin V. V. Immunotherapy of viral papillomatosis in dogs // Actual problems and perspectives of the development of veterinary medicine, zootechnics and aquaculture : a collection of articles on the materials of the International Scientific and Practical Conference. Saratov : publishing center «Scientific Book», 2016. P. 35–39.