



Ветеринария Veterinary science


DOI: 10.22363/2312-797X-2023-18-3-411-417

EDN: RIMTJB

УДК 619:616.98:5786636.22/28

Научная статья / Research article

Эффективность COP-протокола при средостенной лимфоме у кошек с прогрессивной вирусной лейкемией, принимавших ралтегравир

А.П. Зенченкова¹  , Ю.А. Ватников² ¹ООО КВМ «Лебеди», г. Москва, Российская Федерация²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация a.zenchenkova@vetlebedi.ru

Аннотация. Лимфома средостения — часто встречающееся заболевание как в гуманитарной, так и ветеринарной медицине, при этом данное заболевание часто диагностируют в популяции кошек, больных вирусной лейкемией (ЛК). Наличие вируса лейкемии кошек (ВЛК) считается негативным прогностическим фактором для больных животных. Цель ретроспективного исследования, включавшего 5 ВЛК-положительных кошек с подтвержденной средостенной лимфомой и прогрессивной формой вирусной ЛК, — изучение ответа ВЛК-положительных кошек на стандартный химиотерапевтический протокол: циклофоспамид 250 мг/м² в/в, винкристин 0,5 мг/м² в/в, преднизолон 20...40 мг/м² п/о (COP), продолжительности жизни животных и побочных эффектов, связанных с химиотерапевтическим лечением. Все исследуемые кошки получали ралтегравир («Исентресс», MSD, США) п/о в дозе 20 мг/кг каждые 12 ч. Улучшение клинических признаков, ассоциированных со средостенной лимфомой, наблюдали после 3-го курса химиотерапии. Уровень клинического ответа составил 80 % (40 % — полная ремиссия, 40 % — частичный ответ, 20 % — отсутствие положительной динамики). Средняя продолжительность жизни ВЛК-положительных кошек, получавших химиотерапевтическое лечение против средостенной лимфомы, составила 1091,2 день, максимальная продолжительность жизни — 1364 дня, минимальная — 775 дней. Уровень клинического ответа, а также продолжительность жизни больных кошек оказались выше, чем в предыдущих исследованиях. Вероятно, это связано с приемом ралтегравира, способного снизить вирусную нагрузку при вирусной ЛК и таким образом контролировать течение прогрессивной инфекции. Побочные эффекты были обнаружены у 100 % ВЛК-положительных кошек, при этом анорексия — у двух (60 %), рвота — у двух (40 %), нейтропения — у четырех (80 %), тромбоцитопения — у всех кошек (100 %), анемия — у трех (60 %) и азотемия — у одной (20 %). В целом эффективность COP-протокола была удов-

© Зенченкова А.П., Ватников Ю.А., 2023

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

летворительной, что позволяет ветеринарным специалистам предлагать химиотерапевтическое лечение владельцам ВЛК-положительных кошек, больных средостенной лимфомой, если владелец не склонен выбирать эвтаназию больного животного.

Ключевые слова: онкология, лейкоз, антиретровирусная терапия, химиотерапия, анемия, мелкие домашние животные

Заявление о конфликте интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Владелец исследуемых животных приобретали лекарственные препараты самостоятельно в частных аптеках г. Москвы.

История статьи: поступила в редакцию 19 июля 2023 г., принята к публикации 21 августа 2023 г.


Для цитирования: Зенченкова А.П., Ватников Ю.А. Эффективность COP-протокола при средостенной лимфоме у кошек с прогрессивной вирусной лейкемией, принимавших ралтегравир // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. 2023. Т. 18. № 3. С. 411—417. doi: 10.22363/2312-797X-2023-18-3-411-417

Efficacy of COP-based protocol used with raltegravir in treatment of cats with mediastinal lymphoma and progressive viral leukemia

Anna P. Zenchenkova¹  , Yury A. Vatnikov² 

¹Veterinary Center 'Lebedi', Moscow, Russian Federation

²RUDN University, Moscow, Russian Federation

 a.zenchenkova@vetlebedi.ru

Abstract. Mediastinal lymphoma is a common disease in both human and veterinary medicine and is frequently diagnosed in cats infected with feline leukemia virus. The disease is considered a negative prognostic factor for affected animals. The retrospective research included 5 FeLV-positive cats with confirmed mediastinal lymphoma and progressive viral leukemia. The purpose was to study the response of FeLV-positive cats to standard chemotherapy protocol: cyclophosphamide 250 mg/m² IV, vincristine 0.5 mg/m² IV, prednisolone 20...40 mg/m² orally (COP), survival of animals and side effects associated with chemotherapeutic treatment. All studied cats received raltegravir (Isentress, MSD, USA) orally at a dose of 20 mg/kg every 12 hours. Improvement in clinical signs associated with mediastinal lymphoma was observed after the 3rd course of chemotherapy. The clinical response rate was 80 % (40 % full remission, 40 % partial remission, 20 % unchanged status). The average lifespan of FeLV-positive cats treated with chemotherapy for mediastinal lymphoma was 1091.2 days, with a maximum lifespan of 1364 days and a minimum lifespan of 775 days. Rate of clinical response, as well as lifespan expectancy of affected cats, was higher than in previous studies. This is probably due to raltegravir, which can reduce the viral load and thus control the course of progressive infection. Side effects were found in 100 % of FeLV-positive cats: with anorexia — in two animals (60 %), vomiting — in two (40 %), neutropenia — in four (80 %), thrombocytopenia — in all cats (100 %), anemia — in three (60 %) and azotemia — in one animal (20 %). Overall, the efficacy of the COP protocol was satisfactory, and chemotherapy treatment can be offered to owners of FeLV-positive cats with mediastinal lymphoma, if the owner is reluctant to opt for euthanasia of the affected animal.

Keywords: oncology, leukemia, antiretroviral therapy, chemotherapy, anemia, small pets

Conflicts of interest. The authors declared no conflicts of interest. The owners of the studied animals purchased medications on their own in private pharmacies in Moscow.

Article history: Received: 19 July 2023. Accepted: 21 August 2023

For citation: Zenchenkova AP, Vatnikov YA. Efficacy of COP-based protocol used with raltegravir in treatment of cats with mediastinal lymphoma and progressive viral leukemia. *RUDN Journal of Agronomy and Animal Industries*. 2023; 18(3):411—417. doi: 10.22363/2312-797X-2023-18-3-411-417

Введение

Лимфома средостения является одним из самых распространенных онкологических заболеваний, приводящих к гибели мелких домашних животных [1]. При этом осложнения, вызванные вирусной лейкемией кошек (ЛК), увеличивают вероятность возникновения лимфомы приблизительно в 60 раз, и средостенная лимфома является наиболее часто диагностируемым видом ВЛК-ассоциированных лимфом [2]. Следует отметить, что клинические признаки, ассоциированные со средостенной лимфомой, отражают респираторный дистресс, связанный с наличием плеврального выпота в грудной полости, и, как следствие, могут приводить к гибели животного [3].

В ветеринарной литературе описано несколько химиотерапевтических протоколов, используемых для лечения лимфомы у кошек [4]. При этом как уровень клинического ответа, так и продолжительность жизни кошек, больных лимфомой, не имели значимых отличий при использовании протокола COP (циклофосфамид, винкристин и преднизолон) и Висконсин — Мэдисон протокола (аспарагиназа, преднизолон, циклофосфамид, доксорубин) [5]. Побочные эффекты, ассоциированные с химиотерапевтическим лечением, развиваются через 24...48 ч после начала терапии, а также через 2...14 дней в случае отложенного действия препаратов [6].

Прогрессивная форма вирусной ЛК — причина развития таких сопутствующих патологий, как нарушение гемопоэза, возникновение онкологических заболеваний и развитие иммуносупрессивных состояний [7]. В связи с риском развития данных патологий инфицированным кошкам все чаще назначают ралтегравир («Исентресс», MSD, США). Ралтегравир является ингибитором фермента интегразы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), влияет на встраивание вируса в геном клетки-хозяина и обладает схожим действием на интегразу вируса лейкемии кошек (ВЛК) [8]. Вместе с этим имеются исследования, доказывающие эффективность ралтегравира при снижении уровня вирусной нагрузки ВЛК, что в свою очередь влияет на течение вирусной ЛК и клинические признаки, ассоциированные с заболеванием [9].

Таким образом, **исследование** проведено с **целью** изучения уровня клинического ответа ВЛК-положительных кошек с прогрессивной инфекцией, больных средостенной лимфомой и принимавших ралтегравир при протоколе COP, а также изучения побочных эффектов и продолжительности жизни исследуемых животных.

Материалы и методы исследования

В исследование включили 5 ВЛК-положительных кошек с прогрессивной инфекцией, наблюдавшихся в одной из частных ветеринарных клиник г. Москвы в период с июня 2022 г. по июнь 2023 г. Задokumentированы следующие критерии исследования: пол; возраст; порода; репродуктивный статус; уровень клинического ответа на химиотерапевтическое лечение; побочные эффекты, связанные с проведенной химиотерапией; продолжительность жизни (в днях) с учетом проведенной химиотерапии.

Прогрессивная форма течения вирусной ЛК была подтверждена с помощью положительных результатов исследований полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и иммуноферментным анализом (ИФА), проведенных дважды с интервалом 3 месяца. В связи с прогрессивной инфекцией все кошки получали ралтегравир п/о 20 мг/кг

каждые 12 ч. Контроль вирусной ЛК, а именно анемии и иммуносупрессии, у всех животных был удовлетворительным.

Средостенная лимфома у исследуемых кошек была подтверждена с специфической клинической картиной, характеризовавшейся гидротораксом и респираторным дистрессом, а также с помощью специфической диагностики — рентгеноисследования грудной клетки, цитологического исследования выпотной жидкости и компьютерной томографии (КТ) грудной клетки с введением контрастного вещества и биопсии патологического материала с дальнейшим его гистологическим исследованием [10]. В связи с окончательным диагнозом «средостенная лимфома» все кошки получали химиотерапевтическое лечение по протоколу COP: циклофосфамид («Эндоксан», Baxter, США) 250 мг/м² в/в, винкристин («Винкристин-Тева», Teva, Израиль) 0.5 мг/м² в/в, преднизолон («Преднизолон Эльфа», Elfa, Россия) 20...40 мг/м² п/о [11]. Четырем исследуемым животным (80 %) было проведено 5 курсов протокола COP и одной кошке (20 %) — 3 курса.

Результаты исследования и обсуждение

Лимфома до сих пор представляет большую проблему для ветеринарной медицины по всему миру. Так, ее диагностика часто затруднена, а возможности терапии ограничены. Тем не менее, химиотерапевтический протокол COP — один из наиболее перспективных протоколов терапии лимфомы, особенно для кошек, больных вирусной ЛК [5].

Ретроспективный анализ химиотерапевтического протокола COP, который получали ВЛК-положительные кошки с прогрессивной инфекцией, принимавшие ралтегравир в качестве препарата, контролировавшего вирусную нагрузку ВЛК, продемонстрировал следующие результаты.

Исследование включало 5 ВЛК-положительных кошек (табл. 1), при этом все животные (100 %) были кастрированы, три кошки (60 %) были самцами и две (40 %) — самками. Средний возраст диагностики средостенной лимфомы составлял 719,2 дня (минимальный возраст — 775 дней, максимальный — 1364 дня). У всех кошек (100 %) лимфома диагностирована только в средостении, другие локализации, а также отдаленные очаги метастазирования не обнаружены.

Таблица 1

Характеристика ВЛК-положительных кошек, включенных в исследование

Кошка №	Пол	Статус интактности	Порода
1	♂	Кастрированный	Бурманская
2	♂	Кастрированный	Метис
3	♂	Кастрированный	Метис
4	♀	Кастрированная	Мейн-кун
5	♀	Кастрированная	Метис

Все исследуемые кошки после постановки окончательного диагноза «средостенная лимфома» были направлены на химиотерапевтическое лечение. Ввиду

описанной эффективности и доступности препаратов лечащие врачи выбрали протокол COP [5]. Данные, характеризующие химиотерапевтическое лечение при средостенной лимфоме и вирусной ЛК, приведены в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика химиотерапевтического лечения у ВЛК-положительных кошек, больных средостенной лимфомой

Кошка №	Возраст диагностики, дни	Продолжительность жизни, дни	Вид лимфомы	Количество курсов х/т	Клинический ответ
1	403	775	Средостенная	5	Частично
2	930	1209	Средостенная	5	Частично
3	248	1116	Средостенная	5	Ремиссия
4	713	992	Средостенная	5	Ремиссия
5	1302	1364	Средостенная	3	Отсутствие

Уровень клинического ответа на проводимую химиотерапию составил 80 %, при этом лишь у 20 % исследуемых кошек ответа на химиотерапевтическое лечение не наблюдалось, а к концу исследования была зарегистрирована смерть одной кошки. У остальных кошек наблюдали как полную ремиссию, так и частичную. При этом средняя продолжительность жизни ВЛК-положительных кошек (372 дня) оказалась выше, чем в предыдущих исследованиях [3]. Вероятно, прием исследуемыми кошками ралтегравира — ингибитора интегразы ВИЧ и ВЛК — являлся одним из факторов, положительно влиявших на данный параметр. Так, доказанное снижение вирусной нагрузки при вирусной ЛК при приеме ралтегравира влияет на частоту возникновения осложнений, связанных с прогрессивной инфекцией [12]. Кроме того, данный препарат хорошо переносится кошками и не связан с возникновением каких-либо жизнеугрожающих побочных эффектов, кроме преходящей анорексии [12].

Исследования показали, что несмотря на высокий уровень клинического ответа, у всех исследуемых животных было описано несколько побочных эффектов: анорексия, нейтро- и тромбоцитопения, анемия, азотемия и рвота. Характеристика побочных эффектов, ассоциированных с химиотерапевтическим лечением, приведена в табл. 3.

Таблица 3

Побочные эффекты, связанные с химиотерапевтическим лечением

Кошка №	Побочные эффекты					
	Анорексия	Анемия	Тромбоцитопения	Нейтропения	Азотемия	Рвота
1		+	+	+		
2	+		+	+		
3	+	+	+	+		+
4		+	+	+		
5	+		+		+	+

Тромбоцитопению обнаружили у 100 % ВЛК-положительных кошек, проходивших химиотерапевтическое лечение по протоколу COP. Стоит отметить, что тромбоцитопения у всех кошек не влияла на качество жизни животных и не была связана с возникновением спонтанных кровотечений ни у одного животного. Вероятно, истинная инцидентность тромбоцитопении при проведении химиотерапев-

тического лечения могла быть гораздо ниже, поскольку не для всех исследуемых кошек проводили ручной подсчет количества тромбоцитов, а агрегация тромбоцитов при использовании антикоагулянта K_3EDTA могла ложно зависить инцидентность тромбоцитопении у ВЛК-положительных кошек, проходящих химиотерапевтическое лечение. Вместе с этим, нейтропения стала одним из частых побочных эффектов (80 %), связанных с проведением химиотерапевтического лечения. Тем не менее данное явление у многих кошек протекало в легкой форме и требовало коррекции путем введения человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора («Нейпомакс», РНS Фармстандарт, Россия) в случае, если уровень лейкоцитов опускался ниже уровня $2 \cdot 10^9/л$ [13]. Отмеченная у животных анорексия (60 %) была предсказуемым побочным эффектом химиотерапевтического протокола COP, которую корректировали путем перорального введения стимулирующих аппетит препаратов, например, тетрациклического антидепрессанта миртазапина («Миртазапин Канон», Канонфарма, Россия) [14]. Кроме того, можно предположить, что анемия и азотемия, зарегистрированные у нескольких кошек (60 %), также негативно влияли на частоту возникновения анорексии у ВЛК-положительных кошек. Анемия при этом носила нерегенераторный характер и подвергалась медикаментозной коррекции (прием препаратов из группы поэтинов и гемотрансфузия) в случае ее жизнеугрожающих значений (гематокрит менее 15 %) [15]. Азотемия по классификации IRIS III обнаружена у одной кошки (20 %), что не позволило лечащему врачу провести полный цикл курсов химиотерапии и вместе с отсутствием клинического ответа на проведенное лечение стало причиной гибели животного.

Стоит отметить, что лишь у 40 % кошек диагностировали рвоту, при этом у одной кошки она могла быть связана с азотемией и являться следствием интоксикации ввиду уремии.

Заключение

Таким образом, химиотерапевтический протокол COP в целом был перенесен ВЛК-положительными кошками, больными средостенной лимфомой, удовлетворительно, а уровень клинического ответа на него был сравним с показателями неинфицированных кошек, продемонстрированными в ранее опубликованных исследованиях. Побочные эффекты, связанные с проведенным химиотерапевтическим лечением, были предсказуемы и управляемы, что позволило завершить лечение у 80 % животных в исследовании. Кроме того, продолжительность жизни ВЛК-положительных кошек со средостенной лимфомой была выше, чем в предыдущих исследованиях. Данное явление может быть связано с приемом инфицированными кошками ралтегравира, снижающего вирусную нагрузку при вирусной ЛК и, таким образом, улучшающего прогноз для больных животных. Исходя из этого, ралтеграбир необходимо назначать всем ВЛК-положительным кошкам с прогрессивной формой как до возникновения коморбидных состояний, так и после. При этом, требуется больше исследований, посвященных терапии

прогрессивной формы вирусной ЛК и ассоциированных с ней заболеваний, для улучшения качества жизни инфицированных кошек.

Библиографический список

1. Economu L, Stell A, O'Neill DG, Schofield I, Stevens K, Brodbelt D. Incidence and risk factors for feline lymphoma in UK primary-care practice. *Journal of Small Animal Practice*. 2021;62(2):97–106. doi: 10.1111/jsap.13266
2. Sato H, Fujino Y, Chino J, Takahashi M, Fukushima K, Goto-Koshino Y, et al. Prognostic analyses on anatomical and morphological classification of feline lymphoma. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2014;76(6):807–811. doi: 10.1292/jvms.13-0260
3. Fabrizio F, Calam AE, Dobson JM, Middleton SA, Murphy S, Taylor SS, et al. Feline mediastinal lymphoma: A retrospective study of signalment, retroviral status, response to chemotherapy and prognostic indicators. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2014;16(8):637–644. doi: 10.1177/1098612X13516621
4. Limmer S, Eberle N, Nerschbach V, Nolte I, Betz D. Treatment of feline lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol in 26 cats. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2016;14(51):21–31. doi: 10.1111/vco.12082
5. Couto CG. Advances in the treatment of the cat with lymphoma in practice. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2000;2(2):95–100. doi: 10.1053/jfms.2000.007
6. Crouse Z, Phillips B, Flory A, Mahoney J, Richter K, Kidd L. Post-chemotherapy perforation in cats with discrete intermediate- or large-cell gastrointestinal lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2018;20(8):696–703. doi: 10.1177/1098612X1772377
7. Hofmann-Lehmann R, Hartmann K. Feline leukaemia virus infection: A practical approach to diagnosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2020;22(9):831–846. doi: 10.1177/1098612X209417
8. Santos CRGR, Ferreira IT, Beranger R, Santi JP, Jardim MPB, de Souza HJM. Undetectable proviral DNA and viral RNA levels after raltegravir administration in two cats with natural feline leukemia virus infection. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*. 2022;44: e003522. doi: 10.29374/2527-2179.bjvm003522
9. Hartmann K, Hofmann-Lehmann R. What's New in Feline Leukemia Virus Infection. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2020;50(5):1013–1036. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.05.006
10. Finotello R, Vasconi ME, Sabattini S, Agnoli C, Giacoboni C, Annoni M, et al. Feline large granular lymphocyte lymphoma: An Italian Society of Veterinary Oncology (SIONCOV) retrospective study. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2018;16(1):159–166. doi: 10.1111/vco.12325
11. Teske E, van Straten G, van Noort R, Rutteman GR. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: new results with an old protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2002;16(20):179–186. doi: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02352.x
12. Boesch A, Cattori V, Riond B, Willi B, Meli ML, Rentsch KM, et al. Evaluation of the effect of short-term treatment with the integrase inhibitor raltegravir (Isentress) on the course of progressive feline leukemia virus infection. *Veterinary Microbiology*. 2015;175(2–4):167–178. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.10.031
13. Jaroensong T, Piamwaree J, Sattasathuchana P. Effects of Chemotherapy on Hematological Parameters and CD4⁺/CD8⁺ Ratio in Cats with Mediastinal Lymphoma and Seropositive to Feline Leukemia Virus. *Animals*. 2022;12(3):223. doi: 10.3390/ani12030223
14. Ferro L, Ciccarella S, Stanzani G, Nappi L, Angelini F, Leo C. Appetite Stimulant and Anti-Emetic Effect of Mirtazapine Transdermal Ointment in Cats Affected by Lymphoma Following Chemotherapy Administration: A Multi-Centre Retrospective Study. *Animals*. 2022;12(3):155. doi: 10.3390/ani12020155
15. Musser ML, Curran KM, Flesner BK, Johannes CM. A Retrospective Evaluation of Chemotherapy Overdoses in Dogs and Cats. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021;8:245–231. doi: 10.3389/fvets.2021.718967

Об авторах:

Зенченко Анна Петровна — ветеринарный врач-инфекционист, ООО КВМ «Лебеди», Российская Федерация, 119602, г. Москва, Мичуринский проспект, ул. Олимпийская деревня, д. 4 к. 2; e-mail: a.zenchenkova@vetlebedi.ru

ORCID 0000–0002–8605–5103

Ватников Юрий Анатольевич — доктор ветеринарных наук, профессор, директор департамента ветеринарной медицины, Российский университет дружбы народов, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; e-mail: vatnikov-yua@rudn.ru

ORCID 0000–0003–3820–0086