

11. Jakubowski, A. 1-Methylnicotinamide protects against liver injury induced by concanavalin A via a prostacyclin-dependent mechanism: A possible involvement of IL-4 and TNF- α / A. Jakubowski [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2016. – Vol. 31. – P. 98-104.
12. Kolodziejczyk, A. M. Nanomechanical sensing of the endothelial cell response to anti-inflammatory action of 1-methylnicotinamide chloride / A. M. Kolodziejczyk [et al.] // Int. J. Nanomedicine. – 2013. – Vol. 8. – P. 2757-2767.
13. Mateuszuk, L. Activation of nicotinamide N-methyltransferase and increased formation of 1-methylnicotinamide (MNA) in atherosclerosis / Mateuszuk L. [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2009. – Vol. 61, № 1. – P. 76-85.
14. Mogielnicki, A. N-methylnicotinamide failed to induce endothelial prostacyclin release in perfused rat hindquarters / A. Mogielnicki [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2008. – Vol. 60, N 6. – P. 1025-1029.
15. Renga, B. Reversal of Endothelial Dysfunction by GPBAR1 Agonism in Portal Hypertension Involves a AKT/FOXO1 Dependent Regulation of H₂S Generation and Endothelin-1 / B. Renga [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 11. – P. e0141082.
16. Riederer, M. Adipose tissue as a source of nicotinamide N-methyltransferase and homocysteine / M. Riederer [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 204, № 2. – P. 412-417.
17. Watała, C. Anti-diabetic effects of 1-methylnicotinamide (MNA) in streptozocin-induced diabetes in rats / C. Watała [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2009. – Vol. 61, № 1. – P. 86-98.
18. Zhou, S. S. Nicotinamide overload may play a role in the development of type 2 diabetes / S. S. Zhou [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 45. – P. 5674-5684.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ HER2-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Хоров А.О.¹, Грек Н.И.², Астапенко Т.Г.², Чушель С.Г.²,
Кулик О.А.²**

¹Гродненский государственный медицинский университет,

²Гродненская областная клиническая больница

Актуальность. Конец XX века ознаменовался внедрением достижений молекулярной биологии в клиническую практику и развитием нового направления лечения больных злокачественными новообразованиями – таргетной терапии (ТТ). Противоопухолевая ТТ направлена на определенные молекулы-мишени в опухолевой клетке, ингибирование которых приводит к угнетению опухолевого роста, ангиогенеза, инвазии, метастазирования, механизмов резистентности и

индукции апоптоза [1]. Таргетные препараты (ТП), изготовленные на основе моноклональных антител (МкАТ), относятся к новейшим в современной медицине. Одним из наиболее изученных противоопухолевых препаратов на основе МкАТ является трастузумаб, который избирательно связывается с рецептором HER2 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа) на поверхности опухолевых клеток, блокирует эти рецепторы и, нарушая механизм передачи ростового сигнала в клетку, тормозит пролиферацию Her2-зависимых клеток. Препарат обладает также иммуноопосредованной цитотоксичностью и способностью вызывать апоптоз опухолевых клеток. Примерно в 25 % случаев рака молочной железы (РМЖ) злокачественные клетки содержат повышенное количество данных Her2-рецепторов (HER2-позитивный РМЖ) [1].

На 2016 год в Республике Беларусь (РБ) было зарегистрировано 26 лекарственных препаратов на основе МкАТ, основную когорту из которых составляют импортные препараты [2]. В 2016 году в РБ был зарегистрирован первый отечественный препарат ТТ «Р-Маб», произведенный на основе готовой субстанции. Это событие открыло путь синтеза новых отечественных лекарственных средств на основе МкАТ. Одним из таких препаратов является «Т-Маб» – моноклональное антитело, которое селективно взаимодействует с HER2/neu рецептором. Основная область применения – лечение HER2-позитивного (HER2+) рака молочной железы и HER2-позитивного рака желудка. В литературе на сегодняшний день отсутствуют данные о проводимых исследованиях об изучении эффективности и токсичности применения «Т-МАБ». Данный отечественный препарат обладает выгодной стоимостью в сравнение с импортными и более доступен для включения в схемы терапии. Поэтому представляет интерес изучение его эффективности и профиля безопасности. Неоспорим факт, что идеальным вариантом для оценки эффективности лекарственного препарата является его применение в неoadъювантном режиме. Современный протокол лечения пациенток с I-III стадией РМЖ пока не предполагает использования МкАТ в предоперационном периоде, что ограничивает линии исследований на сегодняшний день.

Цель работы: оценить опыт применения отечественного таргетного препарата «Т-МАБ» при HER2-позитивном РМЖ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациенток, обратившихся за специализированной помощью в УЗ «Гродненская областная

клиническая больница» в период с 2016 по 2017 год. Выполнена выборка пациенток с диагнозом HER2-позитивный РМЖ, получавших ТТ препаратом «Т-МАБ». Статистическая обработка полученных результатов с использованием Microsoft Excel 2013, пакета программ «Statistica» 6.0. для Windows (StatSoft, Inc., США).

Для оценки возможности и эффективности применения в клинике препарата «Т-МАБ» выполнено исследование двух контрольных точек. Первой конечной контрольной точкой была регистрация возможного прогрессирования на фоне лечения, а второй – выявление токсичности применения препарата.

Результаты. При изучении медицинской документации выявлено 64 пациентки с диагнозом HER2-позитивный РМЖ, которые получают ТТ отечественным препаратом «Т-МАБ». Преобладали женщины возрастной категории 50-69 лет. Так, возраст пациенток, включенных в исследование, колебался от 27 до 83 лет (в среднем 56,7). В возрасте от 20 до 29 лет было 1,6% пациенток, 30 – 39 лет – 3,1%, 40–49 лет – 21,9%, 50–59 лет – 34,4%, 60–69 лет – 28,1%, старше 70 лет – 10,9%. При дальнейшем анализе эпидемиологических показателей установлено, что преобладали жительницы города 78,1%, сельские жители составили 21,9%.

Основу когорты исследования составили пациентки с III стадией первичного РМЖ (27 человек – 42,2%). В таких случаях лечение было начато с неоадьювантной полихимиотерапии, включающее доксорубин и циклофосфамид и 5-фторурацил, таксаны. Хирургическое лечение всем женщинам с I-III стадиями РМЖ было выполнено в радикальном объеме с применением различных типов операций в том числе реконструктивных. В последующем пациенткам было проведено комплексное лечение согласно клиническим протоколам, выбор режима адьювантной химиотерапии (АХТ) носил индивидуальный характер. Терапия «Т-МАБ» осуществлялась в течение года по схеме: первое введение в дозе 8 мг/кг и в последующем, до года, в поддерживающей дозе 6 мг/кг 1 раз в 21 день. Большинство данных пациенток на момент подготовки публикации находились в процессе лечения. У части женщин (32,8%) ТТ была начата ранее с использованием «трастузумаба» другого производителя. В этом случае среднее количество курсов составило 4. С 2016 года эти пациентки были переведены на терапию препаратом «Т-МАБ» и следовательно были включены в данное исследование. За время наблюдения у 3-х пациенток (4,7%) отмечено прогрессирование

опухолевого процесса с развитием метастазов в легкие, которые были подтверждены МСКТ и цитологически.

У 26 пациенток с I и II стадией HER2-позитивного РМЖ ТТ «Т-Маб» начата после прогрессирования опухолевого процесса. В двух случаях (3,1%) зарегистрирована пролонгация болезни на фоне лечения. Данные пациентки продолжили лечение по индивидуальной программе.

У 11 (17,2%) пациенток с выявленной первично IV стадией заболевания курсы терапии были начаты до прогрессирования опухолевого процесса. На момент оценки терапия продолжалась и среднее количество курсов составило – 12. Прогрессирования на фоне лечения не было.

Наиболее распространенными побочными эффектами, развивавшимися на фоне химиотерапии, были алоpecia, нейтропения, диарея, тошнота, усталость, сыпь, воспаление слизистых оболочек. Большинство побочных эффектов были 1-2-й степени. Наиболее распространенными побочными эффектами 3-й степени были нейтропения, которая зарегистрирована в 2 случаях. Все эти эффекты связаны с проведением стандартных курсов ПХТ.

Следует отметить достаточно низкую токсичность препарата «Т-Маб». В большинстве случаев не было зарегистрировано серьезных осложнений лечения. Около 34% пациентов, получавших «Т-Маб», жаловались на головную боль, озноб, тахикардию, лихорадку, тошноту. Отметим, что данные явления возникали при первых инфузиях, носили характер легких проявлений (критерии NCI-CTC). Данные реакции не повлияли на проведение терапии и не вынудили прекратить лечение.

Согласно рекомендациям пациенты выполняли периодические УЗИ сердца и проходили плановые консультации кардиолога. Ни в одном случае не зарегистрировано значимое падение показателей фракции сердечного выброса. Периодическая регистрация патологических симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы происходила в 24% случаев. Это проявлялось легкой степенью тахикардии, повышением артериального давления, редко одышкой. Отмены лечения не было. Важно, что хроническая сердечная недостаточность II-IV класса по NYHA является частой нежелательной реакцией при применении трастузумаба. Возможно, малое число наблюдений в данном исследовании не выявило значимого влияния терапии на сердечную мышцу.

Выводы. Результаты исследования указывают на эффективность,

а значит и возможность применения препарата «Т-МАБ» для пациенток, страдающих РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu. Полученные удовлетворительные результаты эффективности и отсутствия значимой токсичности должны быть интерпретированы с осторожностью, поскольку в данном исследовании рассмотрено малое количество случаев заболевания. Все более активная тенденция к применению отечественных таргетных препаратов в лечении онкопатологии должна открыть новые пути исследований в данной области клинической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников, А.Ю. Биотерапия опухолей: неудачи и перспективы / А.Ю. Барышников // Маммология. – 2007. – № 1. – С. 13-16.
2. Моисеева, А.М. Препараты моноклональных антител в Республике Беларусь/ А.М. Моисеева [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 85-92.

ПРЕИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хоров А.О.¹, Хомбак А.М.², Лагун Ю.Я.¹

¹Гродненский государственный медицинский университет,

²Гродненская областная клиническая больница

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире. Более 1 миллиона новых случаев РМЖ регистрируется в мире ежегодно и более полумиллиона больных каждый год погибают от него [1, 2]. Однако, в настоящее время, несмотря на высокую заболеваемость, возросший уровень диагностики ранних форм РМЖ и совершенствование лечебной тактики способствовали достоверному увеличению у данной категории пациенток продолжительности жизни и улучшению ее качества [3]. Достижений скрининга РМЖ и выявления преинвазивного РМЖ будут предопределять снижение смертности от РМЖ в будущем.

Цель исследования: выявление случаев преинвазивного РМЖ в структуре злокачественной патологии молочной железы, определение эпидемиологических данных болезни, изучение способов диагностики и лечения неинвазивного РМЖ.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациенток, обратившихся за специализированной помощью в УЗ «Гродненская