

JSAP

JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE

<http://logospress.ru>

РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ



**Применение быстрой
техники ВБК
(TTA RAPID) для лечения
несостоятельности
крестовидной связки
коленного сустава
у собак: кратко-
и долговременные
результаты**

**Мягкотканная саркома у собак — часть 1:
обзор современной литературы**

**Мягкотканная саркома у собак — часть 2:
хирургический край, противоречия
и сравнительный обзор**

**Эффекты дексмететомидина у собак
при введении в точку иглоукалывания GV20
по сравнению с внутримышечным введением**

**Применение вакцины «Онцепт» против
меланомы для лечения 69 собак
со злокачественной меланомой
ротовой полости в Великобритании**

Mongee[®]
Grain Free Veterinary Diets

VetSolution

Сухие и влажные беззерновые
лечебные диеты для собак и кошек

 **Fit-aroma**[®]

NEW

ВЛАЖНЫЕ БЕЗЗЕРНОВЫЕ
ЛЕЧЕБНЫЕ ДИЕТЫ
ДЛЯ СОБАК И КОШЕК



Эксклюзивно для ветеринарных клиник

Эксклюзивный дистрибьютор Mongee на территории РФ ЗАО «Валта Пет Продактс»

www.valta.ru
www.mongee.ru

JSAP

JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE

РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ

Издание осуществляется с согласия и при содействии BSAVA (British Small Animal Veterinarian Association) и Wiley Blackwell.

Цель издания — расширение возможности получения актуальной информации по важнейшим вопросам современной ветеринарной практики, новым технологиям организации ветеринарной помощи, диагностике, о консервативном и хирургическом лечении, а также профилактике заболеваний у домашних животных.

Политематический характер издания определяет интерес к нему специалистов различного профиля. Публикуемые в журнале статьи об особенностях клинической картины, информативных методах диагностики и прогнозирования, современных представлениях об этиологии и патогенезе, подходах к лечению и профилактике, по вопросам эпидемиологии и методологии научных исследований актуальны для широкого круга читателей, занимающихся ветеринарной практикой.

Российское издание JSAP — источник оперативной, актуальной и достоверной информации по ветеринарии мелких домашних животных.

Российская редакция

Издательство «Логос Пресс»

Директор: Гейне М.В.

Издатель: ИП Солодилов Е.В.

Главный редактор: Скаченко Е.В., к.в.н.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Дизайн и верстка: Быстрова Я.В.

Выпускающий редактор: Богданова Г.В.

Перевод: «LP-bureau»

Адрес редакции: 127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

http://logospress.ru

Тел.: +7/495/220-48-16,

факс: +7/495/689-85-16

Журнал «JSAP/Российское издание»

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57780

Журнал выходит 6 раз в год.

Содержание всех переводных материалов строго соответствует оригиналам.

Перепечатка материалов и фотографий из журнала «JSAP/Российское издание» возможна только по письменному согласованию с редакцией.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

ОБЗОР

Мягкотканная саркома у собак — часть 1: обзор современной литературы

J. P. Bray 4

Мягкотканная саркома у собак — часть 2: хирургический край, противоречия и сравнительный обзор

J. P. Bray 15

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Применение быстрой техники ВБК (TTA RAPID) для лечения несостоятельности крестовидной связки коленного сустава у собак: кратко- и долговременные результаты

S. J. Butterworth and D. M. Kydd 27

Эффекты дексмететомидина у собак при введении в точку иглоукальвания GV20 по сравнению с внутримышечным введением

A. Pons, S. Canfran, J. Benito, R. Cediel-Algovia and I. A. Gomez de Segura 35

Применение вакцины «Онцепт» против меланомы для лечения 69 собак со злокачественной меланомой ротовой полости в Великобритании

S. Verganti, D. Berlato, L. Blackwood, I. Amores-Fuster, G. A. Polton, R. Elders, R. Doyle, A. Taylor and S. Murphy 41

РОССИЙСКАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ ПРАКТИКА 50

Мягкотканная саркома у собак — часть 1: обзор современной литературы

Мягкотканные саркомы развиваются из тканей мезенхимного происхождения. Хотя обычным осложнением после хирургического лечения считается местный рецидив, у 40 % собак с опухолями высокой степени злокачественности возможно метастатическое поражение, несмотря на успешный локальный контроль опухоли. Мягкотканная саркома — сложное заболевание, в биологии и клиническом лечении которого остается много неясного. В настоящее время нет диагностических методов, способных достоверно установить необходимую ширину зоны окружающей здоровой ткани при хирургическом иссечении конкретной опухоли, таким образом, лечение может не соответствовать заболеванию. Общепринятые рекомендации советуют иссекать опухоль с захватом широкой зоны окружающей ткани, однако последние данные не подтверждают этого в полной мере. Возможно, что хорошие результаты, получаемые в клиниках общего профиля, несмотря на краевое иссечение, обусловлены погрешностью вследствие отбора. С другой стороны, неподходящее консервативное лечение ухудшает исходы у пациентов с более агрессивным течением. В этом обзоре представлены обновленные данные, отражающие текущее понимание лечения мягкотканных сарком у собак.

J. P. Bray¹

Journal of Small Animal Practice (2016) 57, 510–519

DOI: 10.1111/jsap.12556

Принято: 8 августа 2016 г.;

опубликовано онлайн: 14 сентября 2016 г.

Университетская ветеринарная клиника, Институт ветеринарии, зоологических и биомедицинских наук, Университет Массей, Palmerston North 4442, Новая Зеландия

¹ Для переписки: J.P.Bray@massey.ac.nz

ВВЕДЕНИЕ

Мягкотканные саркомы (МТС) — опухоли, развивающиеся из тканей мезенхимного происхождения [10, 22, 26, 62], т.е. почти в любой анатомической локализации. У собак они чаще всего развиваются в подкожных участках и довольно распространены, составляя от 9 до 15 % всех кожных или подкожных опухолей [21, 26, 58]. Локальный рецидив после хирургического иссечения — распространенная причина безуспешного лечения МТС у 7–75 % пациентов, при этом рецидив неизменно связан со снижением общего времени выживания у собак [7, 10, 12, 26, 44, 55, 58].

Недавние публикации говорят об улучшении исходов у собак с МТС за последние 30 лет [10, 12, 18, 84],

однако это может быть результатом более раннего обращения к ветеринару, лучшего выбора пациентов и систематической погрешностью из-за различий в выборке пациентов клиник общего профиля и специализированных центров [12]. Следует отметить, что внеплановые резекции, проведенные без предварительного диагностического обследования, способного выявить возможный злокачественный потенциал, по-прежнему очень часты [12, 18].

Несмотря на видимое улучшение исходов в последнее время, примерно один из пяти пациентов умирает в результате заболевания, и небрежность при лечении может отрицательно сказаться на исходе. Цель этого обзора — предоставить обновленную современную информацию о настоящих и будущих направлениях в лечении МТС. В последующей обзорной статье будет представлен более глубокий анализ противоречий, окружающих лечение МТС у собак, и обзор медицинской литературы, чтобы извлечь уроки, которыми можно руководствоваться при лечении собак в будущем.

НОМЕНКЛАТУРА И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Из эмбриональной мезодермы развивается ряд мягких тканей, включая мышцы, сухожилия, связки, суставные капсулы, фасции, нервы, кровеносные и лимфатические сосуды [21, 58]. Хотя МТС может развиваться из любых этих структур, существует несколько мезенхимных опухолей, которые не относят к «мягкотканным саркомам» [21]. Это связано с тем, что обычно их удается достоверно идентифицировать с помощью световой микроскопии (особенно если известна анатомическая локализация) и их индивидуальное биологическое поведение имеет более определенный характер [21]. К таким «исключенным» мезенхимным опухолям относятся гемангиосаркома, саркома из синовиальных клеток, стромальные опухоли ЖКТ, фибросаркома ротовой полости и опухоли влаглищ периферических нервов, развивающиеся в плечевом или пояснично-крестцовом сплетении. Некоторые гистологи включают в этот список исключений рабдомиосаркому, лимфангиосаркому и лейомиосаркому, в то время как другие относят их к МТС [21, 26, 58].

Опухоли, известные как МТС, традиционно относят к одной группе, так как все они обладают общими важными особенностями биологического поведения [58]; эти опухоли показаны в табл. 1.

Хотя отдельные МТС могут различаться гистологически, обычно их относят к одному классу из-за сходного биологического поведения и потому, что часто их сложно дифференцировать методами только световой микроскопии [21, 58]. Некоторые гисто-

логи предпочитают термин «веретенновидноклеточная опухоль мягких тканей собак» для описания подгруппы МТС с тенденцией к менее злокачественному поведению [58, 64, 93]. К группе МТС обычно относят следующие опухоли: фибросаркому, опухоли стенок сосудов (ранее называвшиеся гемангиоперицитомами), липосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, мезенхимому, миксосаркому, опухоли влагалищ периферических нервов вне сплетений (ранее называвшиеся нейрофибросаркомой или шванномой) и недифференцированную саркому.

Данные о метастатическом потенциале МТС недостаточны. В целом считается, что частота их метастазирования от низкой до умеренной, однако документальных подтверждений не очень много. По данным разных авторов, частота метастазирования варьирует от 1,7 до 41 % [10, 20, 44, 55, 85], и вариабельность в значительной мере объясняется тщательностью исследования. Метастатический потенциал МТС связан с более выраженными гистологическими признаками злокачественности и числом митозов [21]. Чаще всего опухоли метастазируют в легкие, в то время как метастазы в региональные лимфатические узлы относительно редки [55].

ПРИЧИНЫ

Описаны отдельные случаи развития МТС у собак в связи с предшествующими повреждениями, паразитарными инвазиями (например, *Spirocerca lupi*), имплантатами и травмами [77, 90–92]. У кошек и людей также описаны случаи развития опухолей в связи с вакцинацией, инородными телами или инъекциями [16, 40, 45, 60, 66, 82]. Однако онкогенез саркомы у собак большей частью неизвестен.

Данные о молекулярной генетике МТС у людей хаотичны и неупорядочены. По молекулярной классификации саркомы делятся на две основные категории: (1) саркомы со специфическими генетическими изменениями, в том числе специфическими хромосомными транслокациями и мутациями онкогенов, и (2) саркомы со «сложным геномным профилем», который может включать несколько десятков молекулярных аномалий [11, 88]. Последняя особенность присуща большинству МТС, что может говорить об отсутствии общего мутационного пути развития. Возможно, инициация и прогрессирование опухоли — случайные события, которые может усилить повышенный мутагенез, возможный в зонах локального воспаления [75, 76].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В исследовании на основе данных страховой компании, проведенном в Великобритании, частота МТС оказалась одной из самых высоких — 122 на 100 тыс. (95 % ДИ 103–141) собак в год [24]. В другом исследо-

Таблица 1. Гистологические особенности МТС (согласно оригинальному описанию Withrow and MacEwan) [58]

1. Способны развиваться в любой анатомической локализации
2. Склонны выглядеть как опухоли с псевдокапсулой и нечеткими гистологическими границами
3. Склонны к инфильтрации фасциальных плоскостей
4. После консервативного иссечения части локальные рецидивы
5. Метастазируют гематогенным путем
6. Недостаточно отвечают на химиотерапию при крупных размерах

вании в Нидерландах, в котором изучали опухоли у золотистых ретриверов, частота составила 114 МТС на 100 тыс. собак в год [9].

Видимой породной предрасположенности к МТС не отмечено, однако собаки от среднего до крупного размера болеют чаще [22, 26, 58, 62]. Соотношение кобелей и сук варьирует в зависимости от описанной популяции, однако, по-видимому, пол или кастрация не влияют на развитие или прогрессирование заболевания. Чаще заболевают собаки среднего и пожилого возраста; сообщается, что медиана возраста при постановке диагноза составляет от 10 до 11 лет (диапазон 2–16 лет) [12, 18, 21, 26, 58, 84].

У животных с МТС причиной обращения к ветеринару обычно становится подкожное новообразование [26, 58]. Хотя в большинстве таких случаев образование присутствует несколько месяцев, некоторые крупные опухоли развиваются быстро, но в последующем их размер остается стабильным.

Обычно МТС считают медленно растущими, однако нередко собаки поступают с новообразованием заметного размера, по словам владельца, появившимся недавно. В других случаях владельцы замечают новообразование раньше, но причиной обращения становится недавнее увеличение его размера или изменение вида. Очень крупные МТС могут изъязвляться, если увеличиваются быстрее, чем приспосабливается кожа, либо часть опухоли становится омертвевшей [58]. В таких случаях у собаки возможно локальное воспаление и выделение некротических тканей из раны. В некоторых таких случаях приходится прибегать к эвтаназии или ампутации в связи с нарушениями, вызванными некротической тканью.

Обычно МТС представляют собой твердые, выпуклые образования, распространяющиеся под кожей (рис. 1). Чаще всего МТС развиваются на конечностях (до 60 % случаев) [7, 12, 26, 58]. Туловище (включая хвост) поражается примерно в 35 % случаев, а голова — в 5 %. Обычно эти опухоли не вызывают боли или дискомфорта. При пальпации новообразование может быть плотно спаяно с подлежащими тканями, однако встречаются «шаткие» опухоли [18, 58]. Клинические симптомы, связанные с новообразованием, могут зависеть от его расположения, однако в большинстве случаев они отсутствуют, за исключением пальпируемого новообразования. Если новообразование расположено глубоко или в тесной связи с суставом, хромота может



Рис. 1. Мягкотканые саркомы — группа опухолей, неоднородных по клинической и гистологической картине, молекулярным свойствам, гистологической степени злокачественности и местоположению первичного очага. В связи с такой вариабельностью у разных индивидов, подвергшихся хирургическому лечению «одинакового качества», вероятны разные исходы. Важно, чтобы клиницист понимал, что при группировке сарком члены одной группы могут сильно различаться по агрессивности, что способно повлиять на планирование хирургического лечения

быть единственным симптомом, в то время как само новообразование остается незамеченным при обычном клиническом осмотре [13]. Хотя частота метастазов в лимфатические узлы считается низкой [55], при клиническом осмотре рекомендуется пальпация и цитологическое исследование региональных лимфатических узлов [21].

ДИАГНОЗ

Клиническое подозрение на МТС обычно удается подтвердить цитологическим исследованием материала, полученного тонкоигольной аспирацией [21, 22, 26, 58, 86]. При взятии образцов и интерпретации результатов необходима осторожность, так как мезенхимные клетки плохо смущиваются при аспирации иглой, а цитологическая картина реактивного или воспалительного процесса бывает очень сходной. Таким образом, необходимо сообщить гистологу подробный клинический анамнез и описание новообразования, чтобы облегчить интерпретацию [49]. По данным одного исследования, цитология позволила классифицировать подкожное образование как «опухоль» с чувствительностью 89,3 % и специфичностью 97,9 %, прогностической ценностью положительного результата 99,4 % и отрицательного результата 68,9 % [34]. Диагностировать злокачественную «мезенхимную» опухоль оказалось возможно в 97,1 % (67/69) случаев, однако в 67,2 % (45/69) случаев морфологическое исследование цитологических препаратов не смогло дифференцировать клеточный тип для специфического диагноза МТС, поэтому ставился только общий диагноз саркомы. Тем не менее в случаях гемангиосаркомы (которую теперь относят к опухолям стенок сосудов) точный диагноз на основании цитологии был возможен в 96 % (22/23) случаев [34].

Важно отметить, что цитологическое исследование не позволяет судить о биологической агрессивности новообразования (т. е. степени злокачественности) или специфических морфологических критериях, которые могут быть важны для планирования лечения [86]. Получить такую информацию с

достоверностью можно только при гистологическом исследовании образцов ткани.

Гистологическая степень злокачественности — наиболее важный прогностический показатель при МТС у людей и, вероятно, один из наиболее достоверно подтвержденных критериев прогнозирования исхода операции у собак [12, 55, 64]. Таким образом, рекомендуется определить гистологический тип и степень злокачественности опухоли до операции, особенно если последняя повлияет на функциональные возможности пациента. Биопсия возможна при помощи скальпеля, биопсийных пробойников, биопсийных игл или трепанов [25, 27, 30]. При МТС проще всего чрескожная биопсия при помощи игл 12-14Fg (например, иглы Tru-cut или трепаны). Инструмент для биопсии можно вводить в опухоль под контролем пальпации или УЗИ. Биопсия возможна под местной анестезией или седацией/анестезией в зависимости от темперамента пациента и локализации опухоли [27]. Поскольку при этом получают лишь маленькие фрагменты опухоли, для повышения вероятности правильного диагноза следует взять несколько образцов (как минимум 6 столбиков ткани при использовании игл Tru-cut) из разных мест.

Значимый и признанный фактор риска — локальный рост (или распространение) опухоли вдоль канала, оставшегося после биопсии [78]. Частота распространения опухоли по каналу после биопсии у людей варьирует в зависимости от типа новообразования от менее 1 % при опухолях костей и мягких тканей до 22 % при мезотелиомах. Для снижения такого риска можно использовать для биопсии участки, которые будут полностью удалены при иссечении опухоли. Также не следует разрушать фасциальные плоскости по окружности опухоли.

Результаты исследований МТС у людей дают основания полагать, что игольная биопсия дает достоверные результаты, сравнимые с данными открытой биопсии и позволяющие правильно дифференцировать опухоли низкой и высокой степени злокачественности в 93 % случаев [6, 46]. Похожее исследование на собаках показало, что изучение биоптатов пе-

ред лечением дало заниженную оценку степени злокачественности в 29 % случаев и завышенную — в 12 % случаев (в сравнении с окончательным гистологическим диагнозом после резекции опухоли) [70]. Эти авторы пришли к заключению, что биопсия перед лечением независимо от техники позволяет относительно точно дифференцировать саркомы высокой и низкой степени злокачественности, однако результаты, указывающие на низкую степень, следует интерпретировать с осторожностью. Некоторые авторы сомневаются в потенциальной значимости такой гистологической классификации для прогнозирования «дозы» хирургического лечения [64], что подчеркивает необходимость в разработке более надежных и объективных прогностических маркеров при МТС у собак и людей [21, 29, 39, 51, 52, 61, 72, 80, 96, 99].

ПЛАНИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Как показало одно крупное ретроспективное исследование, более 80 % резекций МТС в клиниках общего профиля были «внеплановыми», и оперирующий хирург ничего не знал о типе, поведении или инвазивности удаляемого новообразования [12]. Возможно, более высокая пропорция менее злокачественных (и, следовательно, менее агрессивных) форм МТС в клиниках общего профиля компенсирует такое отсутствие планирования, в связи с чем исходы остаются относительно благоприятными [12]. У людей (у которых опухоли с большей степенью злокачественности распространены шире) выявлена неизменная связь между наличием опухолевых клеток на хирургическом крае из-за хирургических ошибок вследствие незапланированной операции и снижением общей выживаемости пациентов, даже при повторной операции или лучевой терапии в последующем [19, 38, 74]. Сравнимых исследований в ветеринарии не проводилось; Vascon *et al.* [4] описали благоприятные исходы повторной операции после неполной резекции МТС, однако у них не было контрольной популяции для сравнения. Аджьювантная лучевая терапия после неполного иссечения МТС позволила добиться 1- и 3-летней выживаемости 80–87 % и 61–81 % соответственно, при этом медиана рецидива составила 698 дней и более 798 дней [32, 54, 63]. Однако повторная операция или лучевая терапия не всегда возможны для владельцев, что подчеркивает важность предоперационного планирования при потенциально злокачественном новообразовании.

В настоящее время не существует диагностических методов, позволяющих достоверно прогнозировать ширину зоны здоровой ткани вокруг опухоли, необходимую для полного удаления конкретной опухоли, однако описано несколько подтвержденных и предполагаемых прогностических показателей [21]. Это гистологические особенности опухоли (т. е.

степень злокачественности, гистологический тип, число митозов и т. п.), физические особенности (т. е. размер, расположение, свойства при пальпации), а также другие клинические факторы, такие как возраст пациента и сопутствующие заболевания. Важным прогностическим показателем в контексте общего плана лечения также является полнота иссечения опухоли после операции.

Гистологическая оценка

Гистологический тип

Традиционно в прогностических целях все МТС относят к одной группе [21]. В медицине появляется всё больше доказательств различий отдельных МТС по локальной инвазивности, метастатическому потенциалу и способности к рецидиву [15, 89], однако при МТС собак доказательства каких-либо различий в исходе в зависимости от гистологического подтипа ограничены из-за малого размера выборки или недостаточно тщательной гистологической диагностики. В одном крупном ретроспективном исследовании, в котором гистологические препараты изучал один сертифицированный гистолог, обнаружена очевидно высокая частота рецидива нейрофибросаркомы (18/56; 32,1 %), миксомы (4/13; 30,7 %) и фибросаркомы (14/49; 28,6 %), в то время как частота рецидива опухолей стенки сосуда была ниже (2/22; 9 %) [12]. Сходную тенденцию описывают другие авторы [21], при этом некоторые полагают, что опухоли стенок сосудов могут представлять собой низкоили неагрессивный подтип из спектра МТС [2, 84]. Сложность точной дифференциации подтипов, а также агрессивных форм МТС от неагрессивных может отрицательно сказаться на пациентах, особенно учитывая, что лечение часто проводится только одним методом [21]. До разрешения этого противоречия важно, чтобы клиницист осознавал возможность широких различий по агрессивности в группе сарком, хотя влияние этого на план лечения и прогноз пока неясно.

Степень злокачественности

Степень злокачественности опухоли — низкая (степень I), промежуточная (степень II) или высокая (степень III) — определяется по разным гистологическим критериям, как показано в табл. 2. Более высокая степень злокачественности опухоли связана с более агрессивным биологическим поведением, что проявляется большей частотой локального рецидива, отдаленных метастазов и более коротких интервалов без симптомов заболевания [21, 55, 64]. У животных преобладают опухоли низкой степени злокачественности (I), однако возможно, что на опубликованные данные о распространенности повлиял источник ткани. В исследованиях на базе клиник общего профиля преобладают опухоли низкой степени злокачественности (51–84 %), в то время как опухоли высокой степени злокачественности редки

Таблица 2. Система классификации кожных и подкожных мягкотканых сарком у собак по степени злокачественности*

Оценка дифференциации	
1. Саркома больше всего похожа на нормальную зрелую мезенхимную ткань по типу (т. е. хорошо дифференцированная опухоль стенки сосуда или влагалища периферического нерва, хорошо дифференцированные фибросаркомы или хорошо дифференцированные липосаркомы)	
2. Саркомы, гистологический тип которых возможно установить, несмотря на слабую дифференциацию (например, слабодифференцированная липосаркома, фибросаркома, слабодифференцированная опухоль стенки сосуда или влагалища периферического нерва)	
3. Недифференцированные саркомы, саркомы неизвестного типа	
Оценка митозов: число митозов на 10 полей зрения при высоком увеличении (400x)	
1: от 0 до 9	
2: от 10 до 19	
3: более 19	
Оценка некроза опухоли	
0: некроза нет	
1: менее 50 % некроза	
2: от 50 % некроза и более	
Гистологическая степень злокачественности: общая оценка [†]	
I: не более 3	
II: от 4 до 5	
III: от 6 и более	

* Источник: Dennis *et al.* [21].[†] Общая оценка дифференциации, митотической активности и некроза.

(6,3–7 %) [12, 64]. И наоборот, в исследованиях на базе специализированных клиник опухоли высокой степени злокачественности встречаются чаще (22,7–29 %) [44, 55].

Митотический индекс/маркеры пролиферации

Мерой пролиферативной активности опухоли может служить митотический индекс (МИ) (число митотических фигур на 10 полей зрения при большом увеличении), способный дать дополнительную прогностическую информацию об отдельной опухоли [21]. Высокий МИ связан с повышенной частотой рецидивов опухоли (и более ранними рецидивами), большей частотой метастазирования и снижением общей выживаемости [10, 12, 21, 31, 55, 64]. Прочие маркеры, такие как AgNOR и Ki-67, дают дополнительную информацию о пролиферативном потенциале опухоли, так как представляют собой постоянные химические сигналы полного митотического цикла [31]. Таким образом, МИ можно сравнить с единичным «мгновенным снимком» пролиферативной активности клеток в момент фиксации образца опухоли. Выявлена зависимость между повышенными показателями AgNOR и Ki-67 и снижением времени выживания, а также корреляция с другими показателями повышенной агрессивности опухоли (например, степенью злокачественности, МИ) [31]. Тем не менее эти маркеры не применяются планомерно для оценки МТС у собак.

Размер опухоли и скорость роста

Интуитивно понятно, что более крупные опухоли иссечь сложнее, чем более мелкие [3]. Результаты нескольких исследований у собак и людей дают основания полагать, что при опухолях диаметром более 5 см (размер мячика для гольфа) время выживания и

период без симптомов заболевания короче [12, 37, 39, 55, 59, 67, 80, 87], прочие авторы не обнаружили какой-либо связи между размером опухоли и исходом [4, 10, 18]. Хотя это не подтверждено клиническими исследованиями, внезапный быстрый рост, некроз или изъязвление опухоли также могут говорить о более агрессивном характере роста и необходимости большей осторожности [58].

Особенности при пальпации

Большинство МТС легко обнаруживаются при пальпации; они могут ощущаться как ограниченные и инкапсулированные. Встречаются также многоочаговые опухоли, мягкие и с нечеткими границами. Хотя поверхностные части новообразования могут выглядеть довольно подвижными, основание бывает нечетко выраженным и может быть спаяно с подлежащей костью или фасцией [58]. Подвижность опухоли может иметь большое значение для прогноза, так как опухоли, сильнее «спаянные» с подлежащими тканями, связаны с гораздо более короткими интервалами без симптомов и временем выживания [12]. Предполагается, в плотно спаянных опухолях может быть иная микросреда, повышающая их способность к инфильтрирующему росту или усиливающая миграцию опухолевых клеток на периферию [8]. Другие авторы не обнаружили прогностической значимости неподвижности опухоли [21] и, таким образом, эта клиническая особенность требует перспективных исследований, чтобы установить, может ли эта особенность помочь прогнозировать границы иссечения.

Визуальная диагностика

При лечении МТС визуальная диагностика служит двум целям: (1) определению стадии опухоли и (2) хирургическому планированию.

Определение стадии опухоли

Во всех случаях следует делать рентгеновские снимки (или КТ) в 3 или 4 проекциях для выявления возможных метастазов в легких [26], хотя частота метастазирования на момент операции часто низкая. Хотя диагностическая значимость УЗИ брюшной полости в большинстве случаев МТС низкая, оно рекомендуется при опухолях высокой степени злокачественности.

Планирование

Высокое содержание коллагена придает фасциям относительно высокую рентгеновскую плотность и четкие очертания при КТ или МРТ [56]. Можно использовать контрастные вещества для более четкой дифференциации опухоли от окружающих тканей. Таким образом клиницист может установить до операции, ограничено ли анатомическое положение МТС четкими тканевыми барьерами или опухоль распространилась за их пределы, в нечетко очерчен-



Рис. 2. Планирование ширины зоны окружающей ткани при иссечении: пока не появятся более точные прогностические показатели, оптимальной целью хирургического лечения МТС как единственного способа следует считать иссечение с захватом окружающей ткани на 2–3 см. (а) Более широкие границы или добавление лучевой терапии могут быть показаны при опухолях высокой степени злокачественности. Для уменьшения натяжения краев раны может потребоваться реконструкция образовавшегося кожного дефекта (b), в данном случае используется осевой лоскут с коленной области (с)

ные фасциальные плоскости или пространства [41, 53]. Возможно, что МРТ предпочтительнее КТ из-за способности дифференцировать мягкие ткани, однако прямое клиническое сравнение у собак не проводилось [56].

Оценка границ

Установлена четкая связь между чистым хирургическим краем и значительным повышением выживаемости с длительными безрецидивными интервалами [7, 18, 21, 23, 68, 74, 81, 87]. Таким образом, после операции важно отправить опухоль в лабораторию полностью, чтобы опухолевые клетки на границах среза не остались незамеченными. В связи с недостатками, присущими методу оценки хирургического края, что подробнее описано во втором обзоре из этой серии, хирург должен убедиться, что образцы тканей, направленные на гистологическое исследование, наиболее точно отражают ложе опухоли после ее удаления. Хирургу лучше известно, какие срезы тканей выглядели подозрительно при операции или где анатомические структуры могли помешать иссечь опухоль с захватом окружающей здоровой ткани. Сомнительные границы следует пометить шовным материалом и попросить гистолога исследовать эти области особенно внимательно. Также можно пометить боковую и глубокую границы иссеченной ткани цветными красками [49]; это поможет избежать сложностей при оценке границ, когда разные слои ткани деформируются при фиксации.

Еще одна возможность повышения чувствительности оценки хирургического края — взятие дополнительного среза ткани с краев ложа опухоли после ее удаления (дополнительные границы среза). Эту ткань направляют на анализ вместе с основной опухолью и используют при специфическом анализе хирургического края. Обнаружение опухолевых клеток в этой ткани при микроскопии позволяет достовернее прогнозировать остаточное заболевание; показано, что оценка хирургического края во время операции снижает частоту случаев обнаружения раковых клеток на границах иссеченной опухоли у лю-

дей [42]. Одно ветеринарное исследование показало, что в 4,9 % случаев (3/61) удалось обнаружить опухолевые клетки в дополнительном образце, взятом с поверхности среза после удаления опухоли, в то время как основное исследование границ удаленной опухоли дало отрицательный (ложноотрицательный) результат. Кроме того, в 9,8 % (6/61) случаев исследование дополнительной границы среза дало предположительно ложноположительный результат [43].

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение

В ветеринарии оперативное лечение в качестве единственного метода остается наиболее эффективной стратегией лечения МТС, однако мнения по поводу наилучшего применения этого метода противоречивы [1, 7, 12, 17, 73, 84]. В обзорной статье из этой же серии будут подробнее рассмотрены противоречия и проблемы, окружающие хирургический край опухоли при МТС у собак. Читателям настоятельно рекомендуется учитывать информацию, представленную в обеих статьях, при планировании стратегии лечения МТС.

Исторически стандартной рекомендацией при иссечении МТС считается удаление опухоли целиком блоком с захватом не менее 3 см здоровой ткани с боковых сторон и с оставлением одной чистой фасциальной плоскости под опухолью [22, 26, 55, 58]. Недавно несколько авторов высказали сомнения по поводу необходимости широкого хирургического края [7, 12, 17, 18], при этом некоторые исследования дают основания полагать, что степень резекции не влияет на безрецидивный интервал или общее время выживания [12, 18, 64, 84]. Несмотря на эти данные, пересмотр рекомендаций по ширине хирургического края при резекции саркомы на основании этих недавних исследований требует осторожности. В этих исследованных популяциях существует значительная систематическая ошибка вследствие отбора и различия в пропорциях опухолей разной степени злокачественности. McSporran [64]

подчеркнул значимость степени злокачественности опухоли для исхода: он сообщает, что всего 7 % (3/41) опухолей низкой степени злокачественности рецидивировали после краевого иссечения по сравнению с 34 (14/41) и 75 % (3/4) опухолей промежуточной и высокой степени злокачественности соответственно. Таким образом, неудивительно, что в исследованиях с более высокой пропорцией опухолей низкой степени злокачественности исходы хирургического лечения лучше [12, 18, 84], чем в исследованиях с большим числом опухолей высокой степени злокачественности [7, 10, 44, 55].

В настоящее время не существует диагностических методов, способных достоверно прогнозировать ширину зоны окружающей здоровой ткани, которую необходимо удалить в каждом конкретном случае [7, 12, 18, 64, 84]. Пока не будет получено таких доказательств, оптимальной целью хирургического лечения в качестве единственного метода следует считать зону окружающей здоровой ткани 2–3 см [7, 12, 17, 23, 50, 55, 73] (рис. 2). Возможно, что эта стратегия причиняет ненужные страдания некоторым пациентам, однако необоснованно консервативное иссечение ухудшит исходы для пациентов с более агрессивным заболеванием. Стратегическое уменьшение зоны здоровой ткани можно рассмотреть в отдельных случаях на основании прогностических показателей, обсуждавшихся выше, однако следует учитывать ограниченность этих доказательств. Удаленную опухоль во всех случаях следует отправить в лабораторию целиком для оценки границ и определения степени злокачественности [49].

Независимо от хирургической стратегии, важно понимать, что резекция крупной МТС требует хороших знаний анатомии пораженных тканей в сочетании с хорошим пониманием принципов онкологии, хирургическими навыками и уходом в период операции. В то время как боковые границы можно измерить и пометить на коже перед разрезом, придерживаясь этих намеченных границ в ходе операции и достоверно установить подходящую глубокую границу иссечения может оказаться сложно при недостаточном опыте. Обширные резекции сложны [73], и хирурги, недостаточно хорошо знакомые с этой техникой, не всегда добиваются таких же результатов, как у более опытных коллег; Monteiro *et al.* [67] показали значительное различие в риске неполного иссечения при выполнении операций резидентом и хирургом-специалистом. Сходные различия отмечены в медицине, что говорит о необходимости проведения операций по удалению МТС только опытными хирургами в специализированных центрах [38, 48]. Несмотря на возможные препятствия для создания подобной системы в ветеринарии, эта философия подчеркивает сложность лечения МТС, особенно при крупных размерах и агрессивном биологическом поведении.

Опухоли на дистальных частях конечностей представляют дополнительные сложности в связи с

возможным нарушением функции при поражении важных поддерживающих или нервно-мышечных структур, недостаточным качеством (глубоких) фасциальных барьеров и (или) необходимостью в реконструкции образовавшегося дефекта кожи [73]. Некоторые исследования дают основания полагать, что вероятность рецидива МТС дистальной части конечности после неполного иссечения ниже, чем при опухолях на туловище [55], однако это наблюдение непостоянно [21]. Анализ 350 МТС не показал различий в пропорции опухолей разной степени злокачественности, располагавшихся на голове, туловище или конечностях [12]. Так как более 50 % опухолей развивается на конечностях (в месте, где резекция может быть сложной), возможно, что в кажущееся менее агрессивное биологическое поведение опухолей дистальных частей конечностей вносит вклад систематическая погрешность вследствие отбора, поскольку к хирургам, работающим по направлению, будет попадать больше животных с опухолями «низкой степени злокачественности». В связи с низкой доступностью сосудосодержащих лоскутов для хирургической реконструкции на дистальных частях конечностей, в одной работе описана локальная резекция с широким захватом окружающих тканей (2 см по краям и плоскость глубокой фасции) при МТС дистальной части конечности. На образовавшийся дефект наложили повязку и ухаживали за раной для заживления вторичным натяжением [73]. Исходы были превосходными, во всех случаях хирургический край был чистым. Большинство опухолей относились к 1 степени (24/31; 77,4 %), а оставшиеся — ко 2-й (опухоли 3 степени злокачественности не описаны). Медиана времени до заживления всех ран составила 53 дня (диапазон 25–179 дней), и долговременный функциональный результат был превосходным. Локальный рецидив опухоли наступил у одной (3,2 %) собаки, медиана времени выживания составила 980 дней (диапазон 380–2356).

Иногда радикальная резекция МТС с широким захватом окружающих тканей неосуществима. Расположение опухоли и сопутствующие заболевания пациента могут препятствовать обширному хирургическому вмешательству. Финансовые ограничения владельцев, как и их собственные ожидания от лечения также могут повлиять на окончательный план лечения. Так как многие МТС удается успешно лечить с хорошим долговременным контролем, необходимо открыто и четко обсудить с владельцами цели и ожидания от лечения, прежде чем преднамеренно сокращать рекомендованный объем лечения. Определенные прогностические качества инцизионной биопсии (гистологические характеристики, такие как степень злокачественности, МИ) и физические особенности опухоли (например, размер, скорость роста и т. п.) могут помочь выявить пациентов, для которых более консервативная резекция опухоли станет приемлемым компромиссом. Однако так

как ни одна из этих характеристик не позволяет достоверно прогнозировать исход у пациента [17, 21], настоятельно рекомендуется обсудить такие случаи с хирургом-онкологом или направить животных к нему. Мультимодальная терапия (с использованием адьювантной лучевой и (или) химиотерапии — см. ниже) может помочь обойтись менее радикальной резекцией без повышения риска локального рецидива. Судя по информации об МТС у людей из медицины, такой запланированный подход должен способствовать лучшему исходу для пациента по сравнению с внеплановым «удалением узла» [65, 72].

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия

При МТС у людей лучевая терапия в настоящее время считается неотъемлемым компонентом эффективной локальной терапии. Лучевая терапия в сочетании с хирургическим лечением позволяет уменьшить зону окружающей здоровой ткани при иссечении опухоли без ухудшения исхода для пациента — при условии, что это часть правильно выполняемого плана [65, 72, 79, 98]; в большинстве последних исследований комбинированной терапии сообщается об успешном локальном контроле опухоли в более 80 % случаев [65]. Лучевую терапию можно использовать до операции (неоадьювантная терапия) или после (адьювантная терапия). Несмотря на отсутствие доказанных различий в исходе заболевания в зависимости от последовательности лечения [97–99], токсическое действие радиации (например, осложнения при заживлении ран) может повлиять на решение в каждом конкретном случае [97].

В ветеринарии описаны хорошие исходы лучевой терапии с лечебной целью после неполной резекции МТС. Forrest *et al.* [32] сообщили о медиане времени выживания 2270 дней после неполного иссечения МТС вне ротовой полости и лучевой терапии в общей дозе 42–57 Гр фракциями 3–4,2 Гр в день. McKnight *et al.* [63] использовали общую дозу 63 Гр фракциями по 3 Гр через день. В этом исследовании 5-летняя выживаемость составила 76 %, а медиана интервала без симптомов заболевания — 1082 дня. Отмечена значимая связь между развитием метастазов и локальным рецидивом и снижением выживаемости.

В обоих этих исследованиях лучевая терапия включалась в план лечения только после выявления опухолевых клеток на хирургическом крае после попытки хирургического иссечения. У людей наличие опухолевых клеток по краям из-за хирургических ошибок по-прежнему связано со снижением общего времени выживания, даже при сочетании с радикальной адьювантной лучевой терапией [19]. Однако у пациентов с «плановым неполным иссечением» для сохранения конечности исходы были эквивалентны таковым у пациентов с чистым хирургическим краем после операции/лучевой терапии.

В одном недавнем исследовании описано адьювантное применение гипофракционированной лучевой терапии после плановой краевой резекции МТС [20]. Протокол лечения состоял из четырех доз лучевой терапии каждую неделю (6–9 Гр на дозу) до полной дозы 24–36 Гр. Локальный рецидив произошел у 18–21 % собак, а метастатическое заболевание — у 23–25 % при периоде последующего наблюдения 240–2376 дней (медиана 681–1339 дней). И опять, ни в одном из исследований не было контрольной группы, поэтому истинную эффективность лечения сложно оценить. Неполное иссечение присутствовало в 81–100 % случаев.

Из-за неоднородности опухолевой популяции и систематической погрешности вследствие отбора между разными исследуемыми популяциями, эффективность разных протоколов лучевой терапии можно будет установить только в хорошо контролируемых проспективных клинических исследованиях. Чтобы лучше понять, какие пациенты с наибольшей вероятностью получают пользу от лучевой терапии, необходимы дальнейшие ветеринарные исследования. Важно тесное сотрудничество между хирургом и специалистом по лучевой терапии, чтобы максимально повысить пользу и свести к минимуму нежелательные эффекты обоих методов.

Химиотерапия

Хотя метастатическое поражение является значимой причиной смертей, связанных с опухолью, у людей с МТС, мнения по поводу роли адьювантной химиотерапии (обычно на основе доксорубина) противоречивы. Результаты крупного метаанализа показали отсутствие ответа [95] либо в лучшем случае — небольшой, но значимый эффект при оценке по частоте локального рецидива, отдаленного рецидива и рецидива в целом [71]. В настоящее время адьювантная системная химиотерапия МТС не входит в стандартную схему лечения людей, и решение о ее назначении принимается индивидуально при опухолях высокой степени злокачественности или специфических гистологических типах [69].

Значение химиотерапии для животных остается неясным, так как стойких доказательств недостаточно. В одном исследовании по оценке влияния адьюванта доксорубина на МТС высокой степени злокачественности не было обнаружено значимых преимуществ в выражении риска рецидива, метастазирования или общей выживаемости по сравнению с пациентами, не получавшими адьювантного лечения [83].

Низкодозовая непрерывная химиотерапия, или метромная химиотерапия, вызывает растущий интерес в связи с известной способностью предотвращать рецидив опухоли у собак после неполного иссечения МТС [28]. Полагают, что метромная терапия не оказывает прямого цитотоксического действия, но подавляет рост опухоли посредством

сочетания антиангиогенных и некоторых иммуномодулирующих эффектов [14]. В одном исследовании сравнивались исходы у 30 собак, получавших лечение, и 55 контрольных, и обнаружено значительное удлинение интервала без симптомов заболевания у пациентов, получавших метрономную терапию [28]. Однако возможно, что систематическая погрешность вследствие отбора исказила выводы этого исследования, так как у 100 % контрольных собак наступил рецидив или они были цензурированы и исключены из анализа.

Неoadъювантная терапия, или химиотерапия до хирургической резекции опухоли, — общепризнанный протокол при ряде типов опухолей у людей [33, 47]. Результаты нескольких проспективных медицинских исследований МТС высокой степени злокачественности говорят, что неoadъювантная терапия может быть эффективнее для продления времени выживания по сравнению с более традиционными стратегиями, хотя доказательства неоднозначны [36, 57, 94]. Предполагается, что при неoadъювантной химиотерапии препарат лучше проникает в ткани, так как капилляры опухоли не нарушены операцией. Отмечены гистологические различия в псевдокапсуле между пациентами, получавшими и не получавшими неoadъювантную химиотерапию [35, 94]. В одном исследовании псевдокапсула опухоли у пациентов, получавших химиотерапию, превратилась в толстую коллагенсодержащую капсулу без жизнеспособных опухолевых клеток [94]; сходные изменения наблюдались после неoadъювантной лучевой терапии [35]. Эти результаты дают основания полагать, что неoadъювантная терапия помогает ограничить распространение опухоли до более четких границ, тем самым повысив шансы на полное хирургическое удаление. До настоящего времени не проводилось клинических исследований на собаках, которые бы показали положительное влияние неoadъювантной химиотерапии на исход или шансы на полное хирургическое иссечение.

ПРОГНОЗ

В целом прогноз для большинства собак с МТС хороший при условии полного хирургического иссечения [12, 21, 55, 64]. Однако частота локального рецидива достигает 75 %, в особенности при неполном иссечении [5, 7, 10, 12, 17, 18, 44, 55, 83, 84]. Оценки частоты метастазирования менее точны и варьируют от 1,7 до 41 % случаев [7, 12, 21, 55]. В целом примерно 20–30 % собак в конечном итоге умирают от своего заболевания, поэтому по-прежнему важно продолжать исследования, направленные на совершенствование методов лечения и выявление собак с агрессивным заболеванием [1, 4, 12, 17, 18, 44, 55, 64, 83]. Активная работа в направлении поиска значимых прогностических показателей должна помочь в подборе лечения, точнее соответствующего индивидуальному биологическому потенциалу опухоли.

Конфликт интересов

Автор этой статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

Литература

- Angelov, L., Sahlia, B., Roncari, L., *et al.* (1999) Inhibition of angiogenesis by blocking activation of the vascular endothelial growth factor receptor 2 leads to decreased growth of neurogenic sarcomas // *Cancer Research* 59, 5536–5541.
- Avallone, G., Helmbold, P., Caniatti, M., *et al.* (2007) The spectrum of canine cutaneous perivascular wall tumors: morphologic, phenotypic and clinical characterization // *Veterinary Pathology* 44, 607–620.
- Azzarelli, A. (1993) Surgery in soft tissue sarcomas // *European Journal of Cancer* 29A, 618–623.
- Bacon, N. J., Dernel, W. S., Ehrhart, N., *et al.* (2007) Evaluation of primary reexcision after recent inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999–2004) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230, 548–554.
- Baker-Gabb, M., Hunt, G. B. & France, M. P. (2003) Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery // *Australian Veterinary Journal* 81, 732–738.
- Ball, A., Fisher, C., Pittam, M., *et al.* (1990) Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut® biopsy // *British Journal of Surgery* 77, 756–758.
- Banks, T., Straw, R., Thomson, M., *et al.* (2004) Soft tissue sarcomas in dogs: a study correlating optimal surgical margin with tumour grade // *Australian Veterinary Practitioner* 34, 158–163.
- Barker, H. E., Cox, T. R. & Erler, J. T. (2012) The rationale for targeting the LOX family in cancer // *Nature Reviews Cancer* 12, 540–552.
- Boerkamp, K. M., Teske, E., Boon, L. R., *et al.* (2014) Estimated incidence rate and distribution of tumours in 4,653 cases of archival submissions derived from the Dutch golden retriever population // *BMC Veterinary Research* 10, 34.
- Bostock, D. E. & Dye, M. T. (1980) Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas // *Veterinary Pathology* 17, 581–588.
- Bovee, J. V. & Hogendoorn, P. C. (2010) Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications // *Virchows Archiv* 456, 193–199.
- Bray, J., Polton, G., Mcsporrn, K., *et al.* (2014a) Soft tissue sarcoma managed in first opinion practice: outcome in 350 cases // *Veterinary Surgery* 43, 774–782.
- Bray, J. P., Worley, D. R., Henderson, R. A., *et al.* (2014b) Hemipelvectomy: outcome in 84 dogs and 16 cats. A veterinary society of surgical oncology retrospective study // *Veterinary Surgery* 43, 27–37.
- Burton, J. H., Mitchell, L., Thamm, D. H., *et al.* (2011) Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 920–926.
- Canter, R. J., Beal, S., Borys, D., *et al.* (2010) Interaction of histologic subtype and histologic grade in predicting survival for soft-tissue sarcomas // *Journal of American College of Surgeons* 210, 191–198.
- Carminat, A., Vascellari, M., Marchioro, W., *et al.* (2011) Microchip-associated fibrosarcoma in a cat // *Veterinary Dermatology* 22, 565–569.
- Cavanaugh, R., Bacon, N., Farese, J., *et al.* (2007) Local recurrence rate of canine soft-tissue sarcomas of the distal limbs treated by marginal excision alone. Proceedings of the 27th Annual Conference of the Veterinary Cancer Society. Fort Lauderdale, Florida, 2007. p 70.
- Chase, D., Bray, J., Ide, A., *et al.* (2009) Outcome following removal of canine spindle cell tumours in first opinion practice: 104 cases // *Journal of Small Animal Practice* 50, 568–574.
- Chen, Y., Hao, J., Yang, Y., *et al.* (2011) Tumor rupture predicts early metastasis and poor prognosis in Stage III soft tissue sarcomas // *World Journal of Surgery* 35, 1002–1009.

20. Demetriou, J. L., Brearley, M. J., Constantino-Casas, F., et al. (2012) Intentional marginal excision of canine limb soft tissue sarcomas followed by radiotherapy // *Journal of Small Animal Practice* 53, 174–181.
21. Dennis, M. M., Mcsporrán, K. D., Bacon, N. J., et al. (2011) Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs // *Veterinary Pathology* 48, 73–84.
22. Dernell, W. S., Withrow, S. J., Kuntz, C. A., et al. (1998) Principles of treatment for soft tissue sarcoma // *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 59–64.
23. Dickinson, I. C., Whitwell, D. J., Battistuta, D., et al. (2006) Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma // *ANZ Journal of Surgery* 76, 104–109.
24. Dobson, J. M., Samuel, S., Milstein, H., et al. (2002) Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs // *Journal of Small Animal Practice* 43, 240–246.
25. Ehrhart, N. (1998) Principles of tumor biopsy // *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 1998, 10–16.
26. Ehrhart, N. (2005) Soft-tissue sarcomas in dogs: a review // *Journal of the American Animal Hospital Association* 41, 241–246.
27. Ehrhart, N. P. & Withrow, S. J. (2007) Chapter 9 — biopsy principles // In: Withrow & MacEwen's *Small Animal Clinical Oncology*, 4th edn. Eds D. M. Vail and S. J. Withrow. W.B. Saunders, Saint Louis, MO, USA.
28. Elmslie, R. E., Glawe, P. & Dow, S. W. (2008) Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 1373–1379.
29. Engellau, J., Bendahl, P. O., Persson, A., et al. (2005) Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern, and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays // *Human Pathology* 36, 994–1002.
30. Ettinger, S. N. (2003) Principles of treatment for soft-tissue sarcomas in the dog // *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 18, 118–122.
31. Ettinger, S. N., Scase, T. J., Oberthaler, K. T., et al. (2006) Association of argyrophilic nucleolar organizing regions, Ki-67, and proliferating cell nuclear antigen scores with histologic grade and survival in dogs with soft tissue sarcomas: 60 cases (1996–2002) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228, 1053–1062.
32. Forrest, L. J., Chun, R., Adams, W. M., et al. (2000) Postoperative radiotherapy for canine soft tissue sarcoma // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 578–582.
33. Fujiki, M., Aucejo, F., Kim, R. (2011) General overview of neo-adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: necessity or option? // *Liver International* 31, 1081–1089.
34. Ghisleni, G., Roccabianca, P., Ceruti, R., et al. (2006) Correlation between fine needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats // *Veterinary Clinical Pathology* 35, 24–30.
35. Gitelis, S., Thomas, R., Templeton, A., et al. (1989) Characterization of the pseudocapsule of soft-tissue sarcomas. An experimental study in rats // *Clinical Orthopedics and Related Research* 246, 285–292.
36. Gortzak, E., Azzarelli, A., Buesa, J., et al. (2001) A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma // *European Journal of Cancer* 37, 1096–1103.
37. Guillou, L., Coindre, J. M., Bonichon, F., et al. (1997) Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma // *Journal of Clinical Oncology* 15, 350–362.
38. Gustafson, P., Dreinhofer, K. E. & Rydholm, A. (1994) Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients // *Acta Orthopaedica Scandinavica* 65, 47–50.
39. Gustafson, P., Akerman, M., Alvegard, T. A., et al. (2003) Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis—the SIN-system // *European Journal of Cancer* 39, 1568–1576.
40. Haddad, J. L., Goldschmidt, M. H. & Patel, R. T. (2010) Fibrosarcoma arising at the site of a retained surgical sponge in a cat // *Veterinary Clinical Pathology* 39, 241–246.
41. Hahn, K. A., Lantz, G. C., Salisbury, S. K., et al. (1990) Comparison of survey radiography with ultrasonography and x-ray computed tomography for clinical staging of subcutaneous neoplasms in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 196, 1795–1798.
42. Harness, J. K., Giuliano, A. E., Pockaj, B. A., et al. (2014) Margins: a status report from the Annual Meeting of the American Society of Breast Surgeons // *Annals of Surgical Oncology* 21, 3192–3197.
43. Harris, K. P., Dobson, J. M., Constantino-Casas, F., et al. 2014 // Evaluation of the tumor bed biopsy technique in canine and feline oncologic surgery. 23rd Annual ECVS Scientific Meeting. Copenhagen, Denmark, 2014.
44. Heller, D., Stebbins, M. E., Reynolds, T., et al. (2005) A retrospective study of 87 cases of canine soft tissue sarcoma, 1986–2001 // *International Journal of Applied Research Veterinary Medicine* 3, 81–87.
45. Hendrick, M. J. & Goldschmidt, M. H. (1991) Do injection site reactions induce fibrosarcoma in cats? // *Journal of American Veterinary Medical Association* 199, 986.
46. Heslin, M. J., Lewis, J. J., Woodruff, J. M., et al. (1997) Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma // *Annals of Surgical Oncology* 4, 425–431.
47. Hohenberger, P. & Wyzocki, W. M. (2008) Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: which treatment to choose? // *The Oncologist* 13, 175–186.
48. Jansen-Landheer, M. L., Krijnen, P., Oostindier, M. J., et al. (2009) Improved diagnosis and treatment of soft tissue sarcoma patients after implementation of national guidelines: a population-based study // *European Journal of Surgical Oncology* 35, 1326–1332.
49. Kamstock, D. A., Ehrhart, E. J., Getzy, D. M., et al. (2011) Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology // *Veterinary Pathology* 48, 19–31.
50. Kawaguchi, N., Ahmed, A. R., Matsumoto, S., et al. (2004) The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma // *Clinical Orthopaedics and Related Research* 419, 165–172.
51. Kilvaer, T. K., Valkov, A., Sorbye, S., et al. (2010) Profiling of VEGFs and VEGFRs as prognostic factors in soft tissue sarcoma: VEGFR-3 is an independent predictor of poor prognosis // *PLoS One* 5, e15368.
52. Kondo, T., Suehara, Y., Kikuta, K., et al. (2013) Proteomic approach toward personalized sarcoma treatment: lessons from prognostic biomarker discovery in gastrointestinal stromal tumor // *Proteomics: Clinical Applications* 7, 70–78.
53. Kraun, M. B., Nelson, N. C. & Hollinger, C. (2015) Imaging diagnosis-computed tomographic, surgical, and histopathologic characteristics of an infiltrative angiolipoma in a dog // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 56, E31–E35.
54. Kung, M. B., Poirier, V. J., Dennis, M. M., et al. (2014) Hypofractionated radiation therapy for the treatment of microscopic canine soft tissue sarcoma // *Veterinary and Comparative Oncology*.
55. Kuntz, C. A., Dernell, W. S., Powers, B. E., et al. (1997) Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986–1996) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211, 1147–1151.
56. Leblanc, A. K. & Daniel, G. B. (2007) Advanced imaging for veterinary cancer patients // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 37, 1059–1077.
57. Lietman, S. A. (2010) Soft-tissue sarcomas: overview of management, with a focus on surgical treatment considerations // *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 77 (Suppl 1), S13–S17.
58. Liptak, J. M. & Forrest, L. J. (2013) Soft tissue sarcomas // In: Withrow & MacEwen's *Small Animal Clinical Oncology*, 5th edn. Eds S. J. Withrow, D. M. Vail and R. L. Page. Elsevier, St. Louis, MO, USA.

59. Mandard, A. M., Petiot, J. F., Marnay, J., et al. (1989) Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases // *Cancer* 63, 1437–1451.
60. Martano, M., Morello, E. & Buracco, P. (2011) Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives // *The Veterinary Journal* 188, 136–141.
61. Matsumine, A., Shintani, K., Kusuzaki, K., et al. (2007) Expression of decorin, a small leucine-rich proteoglycan, as a prognostic factor in soft tissue tumors // *Journal of Surgical Oncology* 96, 411–418.
62. Mayer, M. N. & Larue, S. M. (2005) Soft tissue sarcomas in dogs // *Canadian Veterinary Journal* 46, 1048–1052.
63. Mcknight, J. A., Mauldin, G. N., McEntee, M. C., et al. (2000) Radiation treatment for incompletely resected soft-tissue sarcomas in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 205–210.
64. Mcsporrán, K. D. (2009) Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas // *Veterinary Pathology* 46, 928–933.
65. Miller, E. D., Xu-Welliver, M. & Haglund, K. E. (2015) The role of modern radiation therapy in the management of extremity sarcomas // *Journal of Surgical Oncology* 111, 599–603.
66. Moizhess, T. G. (2008) Carcinogenesis induced by foreign bodies // *Biochemistry (Mosc)* 73, 763–775.
67. Monteiro, B., Boston, S. & Monteith, G. (2011) Factors influencing complete tumor excision of mast cell tumors and soft tissue sarcomas: a retrospective study in 100 dogs // *Canadian Veterinary Journal* 52, 1209–1214.
68. Nurkin, S. J. & Kane Iii, J. M. (2012) Margin status, local recurrence, and survival: correlation or causation? // *Surgical Oncology Clinics of North America* 21, 255–267.
69. Patrikidou, A., Domont, J., Cioffi, A., et al. (2011) Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy // *Current Treatment Options in Oncology* 12, 21–31.
70. Perry, J. A., Culp, W. T. N., Dailey, D. D., et al. (2014) Diagnostic accuracy of pre-treatment biopsy for grading soft tissue sarcomas in dogs // *Veterinary and Comparative Oncology* 12, 106–113.
71. Pervaiz, N., Colterjohn, N., Farrokhyar, F., et al. (2008) A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma // *Cancer* 113, 573–581.
72. Pisters, P. W., Leung, D. H., Woodruff, J., et al. (1996) Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities // *Journal of Clinical Oncology* 14, 1679–1689.
73. Prpich, C. Y., Santamaria, A. C., Simcock, J. O., et al. (2013) Second intention healing after wide local excision of soft tissue sarcomas in the distal aspects of the limbs in dogs: 31 cases (2005–2012) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 244, 187–194.
74. Qureshi, Y. A., Huddy, J. R., Miller, J. D., et al. (2012) Unplanned excision of soft tissue sarcoma results in increased rates of local recurrence despite full further oncological treatment // *Annals of Surgical Oncology* 19, 871–877.
75. Radons, J. (2014a) Inflammatory stress and sarcomagenesis: a vicious interplay // *Cell Stress & Chaperones* 19, 1–13.
76. Radons, J. (2014b) The role of inflammation in sarcoma // *Adv. Exp. Med. Biol.* 816, 259–313.
77. Rayner, E. L., Scudamore, C. L., Francis, I., et al. (2010) Abdominal fibrosarcoma associated with a retained surgical swab in a dog // *Journal of Comparative Pathology* 143, 81–85.
78. Robertson, E. G. & Baxter, G. (2011) Tumour seeding following percutaneous needle biopsy: the real story! // *Clinical Radiology* 66, 1007–1014.
79. Rosenberg, S. A., Tepper, J., Glatstein, E., et al. (1982) The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy // *Annals of Surgery* 196, 305–315.
80. Sampo, M., Tarkkanen, M., Tukiainen, E., et al. (2012) A web-based prognostic tool for extremity and trunk wall soft tissue sarcomas and its external validation // *British Journal of Cancer* 106, 1076–1082.
81. Scarpa, F., Sabattini, S., Marconato, L., et al. (2012) Use of histologic margin evaluation to predict recurrence of cutaneous malignant tumors in dogs and cats after surgical excision // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 240, 1181–1187.
82. Seguin, B. (2002) Feline injection site sarcoma // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 32, 983–995.
83. Selting, K. A., Powers, B. E., Thompson, L. J., et al. (2005) Outcome of dogs with high-grade soft tissue sarcomas treated with and without adjuvant doxorubicin chemotherapy: 39 cases (1996–2004) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 1442–1448.
84. Stefanello, D., Morello, E., Roccabianca, P., et al. (2008) Marginal excision of low-grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996–2006) // *Veterinary Surgery* 37, 461–465.
85. Stefanello, D., Avallone, G., Ferrari, R., et al. (2011) Canine cutaneous perivascular wall tumors at first presentation: clinical behavior and prognostic factors in 55 cases // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 1398–1405.
86. Stockhaus, C., Schoon, H., Grevel, V., et al. (2003) The value of cytology in the diagnosis of soft tissue sarcoma in the dog and cat // *Tierärztliche Praxis Ausgabe K Kleintiere Heimtiere* 31, 148–155.
87. Stojadinovic, A., Leung, D. H., Allen, P., et al. (2002) Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables // *Journal of Clinical Oncology* 20, 4344–4352.
88. Teicher, B. A. (2012) Searching for molecular targets in sarcoma // *Biochemical Pharmacology* 84, 1–10.
89. Tseng, W., Martinez, S. R., Tamurian, R. M., et al. (2012) Histologic type predicts survival in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma // *Journal of Surgical Research* 172, 123–130.
90. Van Der Merwe, L. L., Kirberger, R. M., Clift, S., et al. (2008) *Spirocerca lupi* infection in the dog: a review // *Veterinary Journal* 176, 294–309.
91. Vascellari, M., Melchioni, E., Bozza, M. A., et al. (2003) Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characteristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas // *Journal of Veterinary Medicine, A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* 50, 286–291.
92. Vascellari, M., Melchioni, E. & Mutinelli, F. (2006) Fibrosarcoma with typical features of postinjection sarcoma at site of microchip implant in a dog: histologic and immunohistochemical study // *Veterinary Pathology* 43, 545–548.
93. Williamson, M. M. & Middleton, D. J. (1998) Cutaneous soft tissue tumours in dogs: classification, differentiation, and histogenesis // *Veterinary Dermatology* 9, 43–48.
94. Wodajo, F. M., Wittig, J., Kumar, D., et al. 2001. Successful treatment of high grade soft tissue sarcoma with induction chemotherapy: clinicopathological analysis of thick capsule formation allowing less extensive "marginal" surgical resection. 2001 ASCO Annual Meeting, 2001, American Society of Clinical Oncology 20, (abstr 2912).
95. Woll, P. J., Reichardt, P., Le Cesne, A., et al. (2012) Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial // *The Lancet Oncology* 13, 1045–1054.
96. Yudoh, K., Kanamori, M., Ohmori, K., et al. (2001) Concentration of vascular endothelial growth factor in the tumour tissue as a prognostic factor of soft tissue sarcomas // *British Journal of Cancer* 84, 1610–1615.
97. Zagars, G. K. & Ballo, M. T. (2003) Sequencing radiotherapy for soft tissue sarcoma when re-resection is planned // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 56, 21–27.
98. Zagars, G. K., Ballo, M. T., Pisters, P. W., et al. (2003a) Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 56, 482–488.
99. Zagars, G. K., Ballo, M. T., Pisters, P. W., et al. (2003b) Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy // *Cancer* 97, 2530–2543.

Мягкотканная саркома у собак – часть 2: хирургический край, противоречия и сравнительный обзор

Мягкотканые саркомы составляют неоднородную группу мезенхимных опухолей. Несмотря на высокую распространенность у собак, вопрос о наиболее подходящих методах лечения во многом не определен. Несмотря на улучшение исхода в последнее время, примерно 1 из 5 пациентов умирает в результате своего заболевания. Имеются некоторые данные в пользу того, что иссечение с захватом широкой зоны окружающей здоровой ткани необходимо не в каждом случае мягкотканной саркомы и, наоборот, небрежность при лечении может отрицательно сказаться на исходе у пациентов с агрессивным заболеванием. Цель этого обзора – изучить вопросы, касающиеся лечения мягкотканной саркомы у собак, и оценить медицинскую литературу, чтобы извлечь из нее возможные уроки, которые помогут определить направления лечения собак в будущем. Сравнительные данные о мягкотканной саркоме у людей, которые могут быть важны для лечения собак в будущем, включают: (1) понимание онкогенного потенциала псевдокапсулы для лучшего прогнозирования поведения опухоли и оптимальных границ иссечения, (2) понимание важности плановой мультимодальной терапии для лучшего контроля опухоли, (3) рассмотрение роли удаления всей структурной единицы в месте расположения опухоли и (4) повышение точности анализа опухоли до лечения с целью лучшего прогнозирования ее поведения и оптимальных вариантов лечения.

J. P. Bray

Journal of Small Animal Practice (2017) 58, 63–72

DOI: 10.1111/jsap.12629

Принято: 8 августа 2016 г.

Клинические исследования на животных-компаньонах, руководитель группы исследований животных-компаньонов, IVABS, Университет Массей, Palmerston North 4442, Новая Зеландия

¹ Для переписки: J.P.Bray@massey.ac.nz

ВВЕДЕНИЕ

Мягкотканная саркома (МТС) — термин, использующийся для описания ряда типов опухолей мезенхимного происхождения со сходными гистологическими свойствами и биологическим поведением [22, 23, 26]. Классически они описываются как новообразования с псевдокапсулой и нечеткими границами. Так как злокачественные опухолевые клетки могут проникать через псевдокапсулу, после хирургической резекции, проходящей через эту плоскость, мо-

гут остаться микроскопические патологические изменения *in situ*, приводя к рецидиву опухоли [23]. Ширина зоны окружающих тканей при иссечении, при которой наблюдается такая склонность к рецидивам, не установлена точно.

Локальный рецидив опухоли после операции может развиваться у 17–75 % пациентов, при этом рецидив повышает риск смерти более чем в 5 раз (ОШ 5,2; $p < 0,0001$; 95 % ДИ 3,1–9,0) [10, 15, 58, 88]. Большая частота рецидивов наблюдается при более агрессивных опухолях (высокой степени злокачественности) и (или) при недостаточном захвате здоровой ткани [15, 23, 18, 58, 71, 88]. Как следствие, для лечения МТС традиционно рекомендуется хирургическая резекция с захватом 3 см здоровой ткани с боковых сторон и плоскости глубокой фасции снизу [23, 26]. Общеизвестно, что иссечение с широким захватом здоровой ткани или радикальное иссечение при МТС позволяет добиться хорошего локального контроля опухоли у большинства пациентов. При лечении многие собаки с МТС проживают долго, медиана времени выживания варьирует от 480 до 1796 дней [3, 15, 58, 90]. 1-, 2- и 5-летняя выживаемость оценивается как 94, 86 и 70 % соответственно [15].

Однако иссечение со значительным захватом окружающих тканей не всегда приводит к излечению. До 30 % пациентов в последующем страдают от метастатического заболевания [10, 21, 43, 58, 90, 92], хотя при опухолях высокой степени злокачественности этот процент может быть выше (41 %). Кроме того, иссечь опухоль с широким захватом окружающей ткани возможно, если ее расположение позволяет реконструкцию (например, на туловище), однако более 50 % МТС развивается на конечностях [3, 15, 18, 58]. Резекция с широким захватом окружающих тканей в этом месте повышает риск повреждения жизненно важных нервов, сосудов, мышц и сухожилий, т.е. нежелательной заболеваемости. Полное удаление опухоли по глубокой границе в таких местах также сложнее. Kuntz *et al.* [58] сообщают, что при опухолях конечностей ампутация не повышает время выживания пациентов по сравнению с другими процедурами [58].

Кроме того, недавние исследования, дающие основания полагать, что степень резекции не влияет на безрецидивный интервал или общее время выживания, ослабляют уверенность в необходимости радикальной резекции по Холстеду [15, 18, 71, 92]. Кроме того, исследования показали, что неполное иссечение не обязательно означает неизбежность рецидива

опухоли, что вносит еще большую неясность [58, 71]. Также опухоли могут рецидивировать, несмотря на гистологически «чистый» хирургический край [5, 18, 58, 88, 92].

В ветеринарной литературе нет ответов на многие вопросы, которые могли бы прояснить эти неясности. Однако сходные обсуждения по поводу лечения МТС можно найти и в медицинской литературе [32, 51, 55, 85], и многие сложности при лечении таких опухолей у людей сходны с теми, с которыми сталкиваются ветеринарные хирурги. Цель этого обзора — исследовать проблемы, влияющие на лечение МТС у собак, и оценить медицинскую литературу на наличие полезной информации, которой можно руководствоваться при лечении собак в будущем.

По-прежнему ли важна резекция с захватом широкой зоны окружающей ткани?

Рассматривая границы резекции МТС, важно понимать важность как ширины ободка здоровой ткани относительно псевдокапсулы и окружающей реактивной зоны, так и любых определенных анатомических барьеров вокруг опухоли. Хирурги во всём мире, специализирующиеся на костно-мышечных операциях, применяют разные хирургические протоколы с разной шириной зоны здоровой ткани и (или) тканевыми барьерами при лечении МТС у людей.

Ширина зоны здоровой ткани при иссечении

По степени иссечения МТС классифицируется как не выходящее за границы опухоли, краевое, с широким захватом окружающих тканей или радикальное/ампутация [32]. Ранее ампутация считалась стандартным методом лечения МТС конечностей у людей [32, 51]. Однако в 1958 г. Bowden and Booher предложили план резекции, описанный как «широкое поверхностное рассечение» и удаление мышц цельным блоком в месте их начала и прикрепления [11, 12]. В этом исследовании рецидив опухоли произошел у 5/37 (13,5 %) пациентов. Их результаты не только показали возможность хирургического лечения с сохранением конечности, но и послужили поводом к началу дебатов о том, «насколько широкая» резекция необходима для уверенности в полном удалении локального очага [31, 32, 55, 69]. Значимость достаточно широкого иссечения подтверждается данными, показывающими увеличение времени выживания без симптомов заболевания и общего времени выживания с увеличением ширины здоровой ткани на хирургическом крае [7, 25, 60, 69, 75, 86].

В скандинавской системе определения стадии «достаточной» считается полоска неопухолевой ткани шириной 3 см, в последующем это значение увеличили до 5 см [97]. Японская ортопедическая ассоциация (JOA) определяет границу резекции, не

обходимую для излечения, как расстояние 5 см от реактивной зоны, а широкой границей считается 1–4 см [52].

Тканевые барьеры

Тканевые барьеры — это ткани, устойчивые к прорастанию опухоли, включающие мышцы, фасции, суставную капсулу, хрящ, кость и т.п. [31]. Тканевые барьеры подразделяются на «толстые» и «тонкие». Толстый барьер — физически прочная ткань в виде оболочки, такая как капсула сустава, подвздошно-большеберцовый тракт и т. п., а тонкие барьеры — более слабая ткань в виде мембраны, такая как мышца, фасция, зрелый периост, эпиневр и т.п. О значимости тканевых барьеров говорит то, что растущая МТС обычно не проникает через эти границы и увеличивается преимущественно в пределах структуры органа по пути наименьшего сопротивления [32]. Если опухоль всё же проникает за пределы структуры, в которой она зародилась, обычно это происходит через проникающие сосудистые каналы (или отверстия, сформированные хирургически) на более поздних стадиях заболевания [32]. Резекция с захватом различных тканевых барьеров дает дополнительную уверенность в полноте иссечения.

В системе JOA сделана попытка учесть эффекты различных тканевых барьеров, которые могут повлиять на инфильтрацию опухолью [51, 52]. При определении «границы 5 см» эти барьеры преобразовывали в «эквиваленты нормальной ткани»: таким образом, толстый барьер считали эквивалентным 3 см нормальной ткани, а тонкий барьер — 2 см нормальной ткани. Суставной хрящ считают эквивалентным 5 см нормальной ткани. Если опухоль прикреплена к одной поверхности барьера, но не проникает сквозь него, из эквивалента нормальной ткани вычитают 1 см.

Опубликованные данные о значимости ширины окружающей ткани при иссечении в медицинской литературе противоречивы [32, 51, 55, 85]. В двух исследованиях не было ни одного случая рецидива при иссечении с захватом здоровой ткани более 2 см [25, 75]. В исследовании 559 пациентов, проведенном Скандинавской научной группой по саркоме, рецидив развился у 20 % пациентов после иссечения с широким захватом окружающей ткани (3 см) [97]. Анализ 360 МТС высокой степени злокачественности, иссеченных по системе JOA, показал рецидив опухоли у 14 % пациентов после иссечения с зоной окружающей ткани, достаточной для излечения (5 см), и у 14 % с захватом 2 см здоровой ткани [52]. Другие авторы описали рецидив опухоли примерно в 10 % случаев МТС конечностей, несмотря на чистый хирургический край и ширину зоны здоровой ткани от 2,5 до 4 см [86]. В целом данные из медицинской литературы чаще поддерживают точку зрения, что резекция, основанная исключительно на ширине зоны окружающей ткани, не

приводит к заметному повышению частоты излечения, которое могло бы оправдать связанную с этим повышенную заболеваемость [55, 69, 76, 94]. При хирургическом лечении МТС у людей вопрос о том, «сколько иссекать», можно в значительной мере обойти плановым включением лучевой терапии (адьювантной или неoadьювантной) в контекст «стандартного лечения» [49, 80, 84, 105], и в большинстве последних серий случаев, где применялась такая комбинированная терапия, сообщается об успешном локальном контроле опухоли в более чем 80 % случаев [72].

Подобные споры возникали также по вопросу границ иссечения МТС у собак. Bostock & Dye [10] первыми описали высокую частоту рецидивов после хирургической резекции МТС с частотой локальных рецидивов более 60 % у пациентов с опухолями высокой степени злокачественности [10]. Последующее исследование Kuntz *et al.* [58] дало основания полагать, что достаточный захват окружающих здоровых тканей позволяет добиться хорошего исхода [58]. В этой работе отмечена связь между более узкими границами иссечения и высокой степенью злокачественности опухоли и худшими исходами; другие авторы в последующем подтвердили эти прогностические показатели [3, 43]. Как следствие этих исследований, для лечения МТС традиционно рекомендуется хирургическая резекция с захватом 3 см здоровой ткани с боков, а также плоскости глубокой фасции снизу [23, 26].

Несколько публикаций за последние 10 лет поставили под сомнение эту общую рекомендацию. Stefanello *et al.* [92] сообщили о частоте локальных рецидивов всего 10,8 % (длительность наблюдения 210–2202 дней) у 35 собак с опухолями низкой степени злокачественности из веретенновидных клеток, располагавшихся на конечностях, после только краевого иссечения [92]. В другом проспективном клиническом исследовании Banks *et al.* [5] добились локального контроля заболевания в 100 % случаев и годовичного интервала без симптомов заболевания в 93 % случаев среди 14 собак после иссечения опухоли с захватом 1 см здоровой ткани с боковых сторон и одной фасциальной плоскости под опухолью [5]. Однако в этой работе за пациентами наблюдали всего 12 месяцев, что недостаточно для МТС. По данным двух работ, в которых оценивались исходы у собак с МТС в клинике общего профиля, частота локального рецидива составила 20,8 %, хотя в 59–77 % случаев проводилось краевое иссечение или иссечение с захватом узкой полоски здоровой ткани [15, 18]. Медиана длительности последующего наблюдения в этих работах составила 8755 и 785 дней.

Цель — резекция с чистым хирургическим краем

Независимо от фактического «хирургического края», отсутствие опухолевых клеток на границах иссеченной опухоли считается лучшим прогности-

ческим показателем успешного локального контроля [5, 18, 22, 25, 76, 81, 88, 93]. При лечении рака у людей путем адьювантной лучевой терапии в сочетании с хирургическим удалением границы оцениваются как R0 при отсутствии раковых клеток при микроскопии; их также называют чистыми границами. При неполном иссечении границы можно оценить как R1, если раковые клетки по-прежнему обнаруживаются при микроскопическом исследовании, или R2, если видны макроскопические остатки опухоли.

Согласно общепринятому представлению на основании ветеринарных и медицинских исследований, чистый хирургический край значительно повышает выживаемость и удлиняет безрецидивные интервалы [5, 18, 22, 25, 76, 81, 88, 93]. По данным Kuntz *et al.* [58], при неполном иссечении вероятность рецидива опухоли повышается в 10,5 раз (95 % ДИ 1,33–82,42) [58]. Однако точная ширина чистого края, необходимая для полного исключения риска рецидива, у собак не исследовалась. В одном исследовании не было отмечено случаев рецидива после иссечения опухоли с захватом более 3 см окружающей здоровой ткани по результатам гистологического исследования [92]. К сожалению, в разных исследованиях используются разные критерии определения «чистого» края (от 1 до 10 мм), что осложняет сравнение исходов [22].

Этот же вопрос изучался при МТС у людей. В исследовании 248 пациентов хирургический край оценивали как положительный менее 2 мм, от 2 мм до 2 см и более 2 см [75]. Это исследование показало, что у пациентов с положительным хирургическим краем или шириной здоровой ткани менее 2 мм выше вероятность локального рецидива, однако между пациентами с хирургическим краем от 2 мм до 2 см не было отмечено различий в частоте локального рецидива. В других исследованиях частота рецидива у пациентов с шириной здоровой ткани на границе опухоли менее 1 мм и более 1 мм не различалась [55].

Как ни странно, наличие опухолевых клеток на хирургическом крае не означает неизбежного рецидива. По опубликованным данным, частота рецидива МТС у собак после неполного или краевого иссечения варьирует от всего 17 % (2/12) до 28 % (10/36) [58, 71]. Сходные данные описаны при МТС у людей. В крупной серии случаев (2084 пациентов) у 72 % пациентов с опухолевыми клетками на границе не было отмечено рецидива на протяжении последующего наблюдения в течение 50 месяцев (медиана) [94]. Кроме того, опухоли могут рецидивировать, несмотря на гистологически «чистый» хирургический край. Kuntz *et al.* [58] описали рецидив у 8 % собак с чистым хирургическим краем [58]. Сходным образом другие авторы сообщают о частоте рецидивов от 5 до 22 % у собак с видимо чистым хирургическим краем [5, 18, 58, 88, 92].

В медицинских исследованиях сообщается о частоте рецидива 118 %, несмотря на «чистый» хирургический край после резекции [94].

Такие несогласующихся результаты вызывают важный вопрос: почему исход не всегда соответствует ширине окружающей здоровой ткани на границах иссеченной опухоли?

Некоторые авторы сомневаются в ограничениях и достоверности интерпретации хирургического края при гистологическом исследовании опухолей, что, вероятно, имеет значение [39, 48]. Другие факторы, которые необходимо учитывать, включают неоднородность опухолевой популяции, структуру псевдокапсулы опухоли и вопросы биологии опухоли, которые могут играть такую же большую роль в рецидиве опухоли [6, 66].

Ограничения оценки хирургического края

«Чистый хирургический край» считают конечной целью хирурга-онколога и ключевым фактором поиска правильного баланса при выборе степени агрессивности хирургического лечения, чтобы гарантировать удаление всех опухолевых клеток с поверхности раны [33].

Однако гистологическая оценка хирургического края в качестве показателя полноты иссечения опухоли во всех плоскостях может быть очень несовершенной либо вследствие методологии обработки проб, либо практических реалий коммерческих лабораторных служб [22, 48]. Например, представим удаленную МТС диаметром 1 см с захватом 2 см здоровой ткани по краям опухоли эллиптической формы. В результате получится гистологический образец примерно 3x2x1 см. Чтобы исследовать каждый край этого фрагмента ткани, потребуется сделать около 4000 гистологических срезов толщиной 5 микрон. В большинстве коммерческих ветеринарных лабораторий делают всего 3–6 срезов. Таким образом, гистологам необходимо придерживаться какой-то стратегии при оценке срезов более крупной опухоли [48]. Из-за этих ограничений оценка хирургического края может дать ложноотрицательный результат, поскольку исследовать трехмерный образец полностью невозможно. Из-за деформации ткани во время фиксации также возможны ложноположительные результаты [22, 48]. В литературе опубликованы рекомендации для лучшей унификации обработки гистологических образцов и описания результатов [13, 22, 48], обсуждающиеся в первой обзорной статье из этой серии. Влияние этих сложностей, связанных с подготовкой образцов, на точность гистологической оценки хирургического края активно исследовалось у собак с МТС. В одном недавнем исследовании сообщается о частичном (6/15) или полном (3/15) несогласии между разными диагностическими критериями у двух гистологов, оценивавших мезенхимные опухоли, однако несогласующиеся результаты оценки хирургичес-

кого края (чистый или «грязный») отмечены только в одном случае из 15 [82]. В медицинской литературе опубликован превосходный обзор подобных сложностей [27].

Еще одно ограничение точности оценки границ заключается в способности гистолога идентифицировать некоторые фасциальные ткани как отдельную структуру. Общеизвестно, что фасциальный слой является очень важной структурой при оценке глубокой границы иссечения [23, 58]. Хотя фасциальный слой может быть хорошо виден хирургу, иногда его сложно дифференцировать микроскопически. Мнения анатомов по поводу того, что считать фасцией, различаются [57, 89, 91]. В традиционных анатомических учебниках, например Gray's Anatomy [103], фасции описываются как «...массы соединительной ткани, достаточно крупные, чтобы быть видимыми невооруженным глазом». В 1998 г. Федеративная комиссия по анатомической терминологии (FCAT) предложила новое определение фасций: «...оболочки, пласты или другие делимые структуры из соединительной ткани» [89]. Различие заключается в форме и функции; традиционные системы основаны на анатомических исследованиях, в то время как достижения в визуальной диагностике и трехмерном анализе стали причиной определения фасции как взаимосвязанной растяжимой сети во всем организме с определенными структурными компонентами. Система FCAT считается более точной для гистологического анализа, однако предложенный пересмотр классификации определенных тканей не является общепринятым. Влияние этих различий на барьерную функцию определенных фасциальных тканей неизвестно.

Неоднородность опухоли:

все ли мы лечим одно и то же заболевание?

Многие доказательства, которыми руководствуются при лечении МТС, взяты из публикаций специализированных центров или научных учреждений. Однако в клиниках общего профиля, по-видимому, существует систематическая погрешность в сторону уменьшения степени злокачественности [15, 18]. В работе Bostock and Dye [10] пропорция опухолей низкой степени злокачественности составила 54 %, а опухолей промежуточной и высокой степени злокачественности — 21 и 25 % исследуемой популяции соответственно [10]. Когда была опубликована эта работа, ветеринарная онкологическая хирургия в Великобритании находилась в зачаточном состоянии, и специализированных ветеринарных центров было мало. В более новом исследовании хирургического лечения опухолей в клинике общего профиля в Великобритании, проведенном более 30 лет спустя, 66 % опухолей были отнесены к низкой степени злокачественности и всего 6,3 % — к высокой степени злокачественности [15]. По сравнению с этим в исследованиях, проведенных на базе специа-

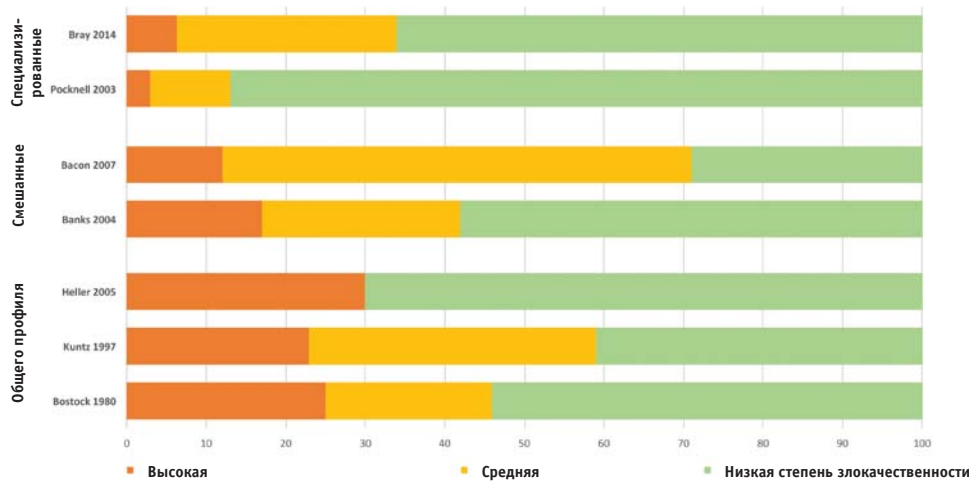


Рис. 1. Многие доказательства, которыми руководствуются при лечении МТС, взяты из публикаций специализированных центров или научных учреждений. В такой «избранной» популяции опухоли высокой степени злокачественности встречаются до 3 раз чаще, чем в популяции клиник общего профиля. Этот график подчеркивает пропорцию опухолей высокой степени злокачественности в исследуемой популяции клиник исключительно общего профиля специализированных клиник [2, 5, 10, 15, 43, 58]

лизованных клиник, опухоли высокой степени злокачественности встречаются втрое чаще (т.е. 17–29 % исследованной популяции) [5, 43, 58]. Такая систематическая погрешность вследствие отбора возможна потому, что животных, имеющих опухоли с более агрессивными клиническими характеристиками (крупный размер, быстрый рост в последнее время или спаянность с подлежащими тканями), чаще направляют для лечения в специализированные центры либо не предлагают хирургического лечения совсем (рис. 1).

Такую систематическую погрешность важно учитывать, поскольку в 2009 г. McSparran показал, что гистологическая степень злокачественности является значимым прогностическим показателем рецидива при краевом иссечении подкожных МТС, при этом частота рецидива составляет 7, 34 и 75 % для опухолей низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности соответственно. Другие авторы показали, что степень резекции сама по себе не является решающим определяющим фактором исхода, особенно при систематической погрешности в сторону опухолей преимущественно низкой степени злокачественности [15, 18, 92]. Медицинские исследования также показали, что при опухолях низкой степени злокачественности хороший исход возможен и при иссечении с незначительным захватом окружающей здоровой ткани [29, 52, 60].

Псевдокапсула

Псевдокапсула — известная особенность МТС, представляющая собой различимую (и вызывающую соблазн использовать ее в качестве границы иссечения) структуру, окружающую опухоль [32]. Изначально псевдокапсула формируется в результате сдавливания и атрофии окружающей ткани по мере роста опухоли во все стороны. По мере продолжающегося роста опухоли может развиваться реакция

между капсулой и нормальной тканью, включающая пролиферацию мезенхимных клеток, привлечение воспалительных клеток, кровоизлияние, отек тканей, образование новых сосудов и другие гранулематозные изменения [32, 63]. Эту область называют реактивной зоной, и иногда она видима невооруженным глазом как область измененного цвета вокруг опухоли.

Небольшие пучки клеток саркомы регулярно выступают из реактивной зоны и образуют мелкие изолированные узелки (узелки-сателлиты или «выскакивающие» метастазы) [32, 54, 63, 98, 101]. Со временем эти отдельные узелки увеличиваются и в конечном итоге сливаются с родительским новообразованием, создавая дольчатый вид. Обычно между зонами сдавливания и реакции образуется видимая граница, которую хочется использовать в качестве плоскости резекции. Тем не менее имеются данные, что эта граница неполная и после иссечения опухоли по ней, скорее всего, останутся микро- или макроскопические фрагменты [26, 32, 62].

В некоторых опухолях отдельные микроскопические скопления клеток могут располагаться на некотором расстоянии от границ псевдокапсулы, отделяясь от нее и реактивной зоны гистологически нормальной тканью. В одном медицинском исследовании в 30 % случаев были обнаружены микроскопические опухолевые узелки на расстоянии 1–4 см от основного новообразования [101]. Узелки-сателлиты чаще наблюдаются при опухолях высокой степени злокачественности; при опухолях низкой степени злокачественности такие узелки почти никогда не выходят за пределы реактивной зоны [1, 32].

Гистологические описания МТС у людей говорят о различиях в целостности псевдокапсулы и проникновении опухолевых клеток, и по мере повышения

степени злокачественности вероятность проникновения опухолевых клеток сквозь псевдокапсулу увеличивается. Исследуя срезы опухолей, Engellau *et al.* [29] описали характер периферического роста МТС как «оттесняющий» (без признаков инфильтрирующего роста) или «инфильтрирующий» (если контуры опухоли нечеткие или присутствуют узелки-сателлиты) [29]. «Оттесняющий» характер роста чаще наблюдается при опухолях низкой степени злокачественности, хотя это характерно и для определенной пропорции (18 %) опухолей высокой степени злокачественности. В исследовании 140 опухолей, проведенном Engellau, ни одна из опухолей с оттесняющим характером роста не рецидивировала, в то время как при инфильтрирующем росте локальный рецидив развился в 23 % случаев (6/26) после краевого иссечения и 23 % (13/56) после иссечения с широким захватом здоровой ткани. В сходном исследовании Lintz *et al.* [60] сообщили о почти 7-кратном увеличении (ОШ = 6,7; $p = 0,005$; 95 % ДИ 1,82–26,13) вероятности локального рецидива опухоли при нечетко очерченных границах (с узелками или без) при гистологическом исследовании [60]. Проводились также сходные исследования МТС собак.

Таким образом, псевдокапсула представляется сложной и аморфной структурой (рис. 2). У некоторых опухолей фиброзная псевдокапсула фактически представляет собой эффективный барьер против опухолевого роста и инфильтрации, однако вероятно, что это относится только к пропорции (в основном) опухолей низкой степени злокачественности [32, 63, 96]. В таких случаях успешный локальный контроль действительно возможен только путем хирургического иссечения опухоли с захватом узкого ободка нормальной ткани, как считают некоторые авторы [15, 18, 92]. Однако при других опухолях реактивная зона, окружающая псевдокапсулу, представляет собой область зарождающейся и развивающейся неопластической активности, с изолированными скоплениями опухолевых клеток и стромальной микросредой, поддерживающей опухолевую инфильтрацию, формирование новых сосудов и миграцию опухоли. В таких случаях выше вероятность рецидива при прохождении плоскости хирургической резекции через эту зону [54, 101]. Описанные случаи изолированных опухолевых узелков на расстоянии нескольких сантиметров от псевдокапсулы могут также объяснить случаи локального рецидива после полного удаления основной опухоли [32, 98, 101]; вероятно, в микросреде опухоли существуют сложные механизмы, определяющие, какие опухоли рецидивируют, а какие — нет [6, 9, 64].

Исследования МТС у людей показали, что магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет непосредственно оценить целостность псевдокапсулы [54, 63, 83, 85]. На T2-взвешенных МРТ-снимках

псевдокапсула может выглядеть как выраженная полоса с сигналом низкой интенсивности. В одном исследовании данная картина значимо коррелировала с гистологической степенью злокачественности МТС в 22/59 (37,3 %) случаев ($p < 0,05$) [63]. В большинстве случаев, когда была видна полоса низкой интенсивности сигнала, напоминающая капсулу, опухоли относились к 1 степени злокачественности, тогда как большинство опухолей без такой особенности относилось к 2–3 степени злокачественности. По мнению некоторых авторов, полоса более выраженного низкого сигнала вокруг опухоли указывает, что псевдокапсула достаточно прочна, чтобы служить эффективным барьером для опухолевой инфильтрации. В таких случаях возможна краевая резекция, которая относительно безопасна [54, 63, 83, 107]. Это наблюдение может быть полезно при планировании хирургической операции, однако оно не оценивалось и не подтверждено у собак.

МТС у собак: будущие направления

Хирургический край при саркоме: качество, а не количество?

Традиционная хирургическая техника резекции саркомы заключается в определении желаемой хирургической границы вокруг опухоли и затем удалении тканей «единым блоком» в установленных границах [23, 34, 46, 61]. Мышцы, пересекающие границу резекции, пересекаются в средней части; нервы или кровеносные сосуды, разветвляющиеся в зону резекции, пересекаются сходным образом по границе резекции. При резекции единым блоком предполагается, что при наличии узелков-сателлитов они удаляются вместе с иссеченным блоком ткани. Поскольку такую степень невозможно прогнозировать достоверно для каждой конкретной опухоли, иссечение с широким захватом окружающей ткани стало стандартным методом лечения любых опухолей, чтобы снизить риск рецидива [10, 26, 58, 62].

В 1980 г. Enneking предложил новую систему классификации для резекции опухолей мышц и скелета у людей [32]. Он утверждал, что локальная резекция с широким захватом окружающей ткани — с произвольным измерением окружающей здоровой ткани — несет пропорциональный риск того, что узелки-сателлиты останутся на месте. Это особенно относится к опухолям высокой степени злокачественности [32]. Вместо этого он выступал в пользу радикальной локальной резекции с удалением всей «единицы» нормальной ткани (например, мышцы или мышечная группа, окружающие центральную опухоль, иссекаются от точки начала до места прикрепления). Такая стратегия резекции гарантирует, что опухоль располагается исключительно в границах прочных анатомических барьеров и после удаления не остается узелков-сателлитов.

Показано, что резекция опухоли с удалением всей «структурной единицы» значительно увеличивает

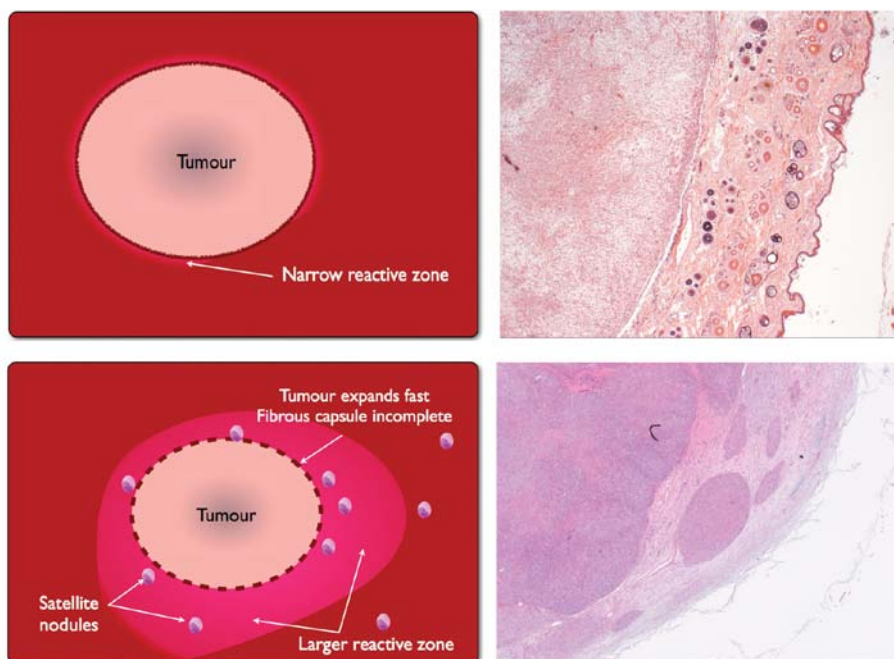


Рис. 2. Строение и состав псевдокапсулы может иметь решающее значение при определении исхода хирургической резекции. При многих новообразованиях низкой степени злокачественности (верхние рисунки) сдавленная фиброзная зона может служить эффективным барьером для опухолевого роста и инфильтрации. При гистологических исследованиях МТС у людей ни одна из опухолей с «оттесняющим» характером роста не рецидивировала локально. Однако многие опухоли высокой степени злокачественности (нижние рисунки) увеличиваются быстрее, чем может сформироваться фиброзная капсула, что ведет к инфильтрации клетками саркомы. Реактивная зона представляет собой область зарождающейся и развивающейся неопластической активности. Клетки саркомы могут обнаруживаться на расстоянии нескольких сантиметров от псевдокапсулы, окруженной нормальной тканью

время выживания пациента и снижает частоту рецидивов по сравнению с традиционным широким локальным иссечением (одним блоком) [1, 30–32, 35, 50, 85, 95].

Один из авторов недавно описал удаление опухоли вместе со всей «структурной единицей» как сдвиг парадигмы от резекции по окружности к продольной резекции, что дает следующие преимущества [17]:

1. Позволяет полностью удалить пораженную мышечную единицу, даже если она поражена опухолью лишь частично, и эффективнее предотвратить возможное распространение метастатических сателлитных микроузлов, располагающихся в пределах нечеткой анатомической границы вокруг опухоли.
2. Позволяет хирургу выполнить радикальную онкологическую резекцию, при этом избежав разрушения здоровых тканей.
3. При визуальном исследовании перед операцией с получением осевых изображений оценка анатомических отношений между опухолью и окружающими тканями улучшает хирургическое планирование и возможности реконструкции, а также может помочь установить истинные анатомические границы опухоли.

Медицинские онкологи, специализирующиеся на опухолях мышц и костей, перестали доверять моде-

ли Enneking по ряду причин, однако главным образом в связи с лучшей осведомленностью о значении адьювантной ЛТ при узелках-сателлитах для улучшения локального контроля опухоли при менее агрессивном хирургическом вмешательстве [72, 80, 84]. Однако в ветеринарной хирургии, где радикальная операция часто является единственным способом лечения, наблюдения Enneking заслуживают дальнейшего внимания. Многие МТС собак развиваются в подкожном пространстве, поэтому эта модель применима не во всех случаях. Однако растущая доступность методов визуальной диагностики перед операцией должна облегчить определение истинных анатомических границ опухоли, чтобы использовать эти данные при разработке плана лечения [14, 16] (рис. 3).

Можно ли стерилизовать псевдокапсулу?

Химиотерапия перед хирургической резекцией опухоли — неoadьювантная терапия — в настоящее время считается общепризнанным протоколом при ряде типов опухолей у людей [37, 40, 45, 59, 102]. Полагают, что при неoadьювантной химиотерапии препарат лучше проникает в ткани, так как капилляры опухоли еще не разрушены операцией. Также отмечены гистологические различия псевдокапсулы у пациентов, получающих и не получающих химиотерапию [38, 102]. В одном исследовании у паци-

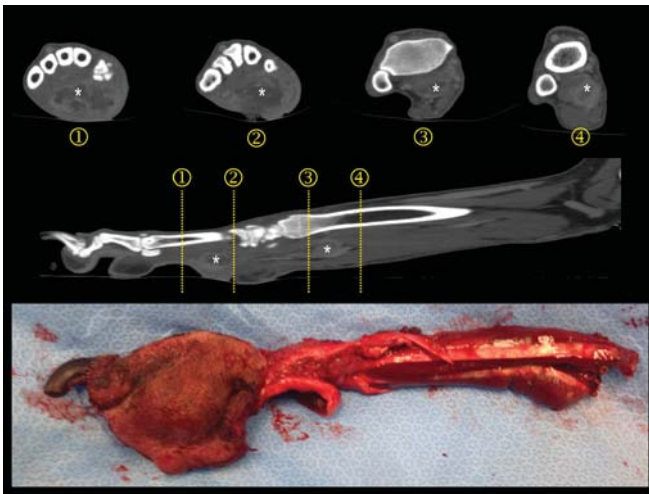


Рис. 3. МТС, развившаяся в пределах мышечных структур, может подлежать иссечению с захватом всей «единицы». В данном случае при КТ обнаружена МТС высокой степени злокачественности в глубоком сгибателе пальца (*). Проведено полное анатомическое иссечение поверхностного и глубокого сгибателей пальца с чистым хирургическим краем и сохранением функции конечности. У собаки не обнаружено признаков опухоли на протяжении 18 месяцев наблюдения

ентов, получавших химиотерапию, псевдокапсула опухоли превратилась в толстую коллагенсодержащую капсулу, не содержащую жизнеспособных опухолевых клеток [102]. Сходные изменения наблюдались после неoadъювантной лучевой терапии [38]. Эти результаты дают основания полагать, что неoadъювантная терапия может помочь сдержать распространение опухоли в более четких границах, тем самым повысив шансы на полное хирургическое иссечение. Данные ветеринарной литературы ограничены [14, 67], однако возможно, что это заслуживает дальнейшего внимания.

Лучевая терапия считается неотъемлемым компонентом локальной терапии МТС у людей [72, 80, 84, 105]. Доказательства важности комбинированной терапии впервые получены в исследовании Национального онкологического института, в котором сравнивались исходы у 43 пациентов с МТС конечностей после ампутации или локальной резекции с широким захватом окружающей ткани и последующей лучевой терапии в дозе 60–70 Гр [84]. Эта стратегия позволила сохранить функцию конечности при сопоставимой частоте успешных случаев локального контроля опухоли и, что важно, без изменений в длительности общего времени выживания без симптомов заболевания. Последующие исследования подтвердили эти наблюдения как для адъювантной, так и для неoadъювантной лучевой терапии (ЛТ), а также для наружной ЛТ и брахитерапии [49, 80, 105].

В ветеринарии несколько исследований подтвердили хорошую эффективность радикальной ЛТ с ежедневным фракционированным облучением общей дозой более 50 Гр [36, 70]. В этих исследовани-

ях лучевую терапию проводили после «незапланированной» резекции, когда на границе разреза оставались опухолевые клетки. У людей с МТС выживаемость пациентов и длительность периода без локального рецидива снижаются даже при полном онкологическом лечении после внепланового удаления МТС конечности [19, 81]. Однако у пациентов с «плановым положительным хирургическим краем» исходы могут быть такими же, как у пациентов с отрицательным хирургическим краем после операции/ЛТ [72, 80]. В проспективном ветеринарном исследовании проводилась плановая краевая резекция с последующей ЛТ четырьмя фракциями раз в неделю (8–9 Гр на фракцию) в общей дозе 32–36 Гр [21]. После операции иссечение оценили как неполное в 100 % случаев. Локальный контроль опухоли был приемлемым, рецидив развился у 10/56 (18 %) собак, а частота рецидива через 1, 3 и 5 лет составила 19, 30 и 35 % соответственно, однако контрольная популяция отсутствовала. Необходимы дальнейшие ветеринарные исследования, чтобы лучше понять, какие пациенты с наибольшей вероятностью выиграют от ЛТ.

Можно ли предсказать рецидив опухоли?

В настоящее время лучшим прогностическим показателем локального рецидива считается хирургический край, свободный от опухолевых клеток [5, 18, 22, 25, 76, 81, 88, 93]. Однако такая оценка возможна только после операции и не позволяет ответить на ключевой вопрос о необходимой ширине зоны нормальной ткани при иссечении опухоли для успешного лечения и предотвращения рецидива.

Способность точно определить, какая опухоль с большей вероятностью метастазирует после хирургической резекции, может сильно повлиять на планирование операции. Известные в настоящее время прогностические показатели при МТС включают степень злокачественности опухоли, митотический индекс и полноту резекции [22]. Малый размер опухоли, медленный рост и отсутствие рецидива также служат суррогатными показателями менее агрессивного поведения [18]. Однако наши возможности точно установить оптимальную степень хирургического иссечения и прогноз для каждого пациента по-прежнему сильно ограничены.

В настоящее время гистологическая степень злокачественности считается наиболее достоверным критерием для прогнозирования исхода после операции у собак [15, 58, 71]. К сожалению, точность определения степени злокачественности при помощи биопсии до операции недостаточна. В одном исследовании при биопсии до операции 29 % результатов оказались заниженными, а 12 % — завышенными по сравнению с окончательным гистологическим диагнозом после резекции опухоли [77]. Эти авторы пришли к заключению, что биопсия до операции — независимо от техники — позволяет

относительно правильно дифференцировать саркому высокой и низкой степени злокачественности, однако интерпретировать результат, указывающий на «низкую» степень, следует с осторожностью.

Сходным образом недостаточная точность оценки степени злокачественности опухоли до операции известна также при МТС у людей [24]. Поскольку знание гистологической степени злокачественности считается крайне важным для поиска подходящих методов лечения конкретного пациента, значительные усилия были направлены на совершенствование возможностей анализа МТС до операции для практикующего хирурга [8, 47, 74]. Результаты исследований МТС у людей дают основания полагать, что толстоигольная биопсия дает надежные результаты, сравнимые с данными открытой биопсии, и позволяют точно дифференцировать опухоли высокой и низкой степени злокачественности в 93 % случаев [4, 44]. Сходная степень достоверности должна стать целью для ветеринарных гистологов.

Рак — эволюционный процесс, включающий соматические, генетические и эпигенетические изменения, в конечном итоге ведущие к клональному размножению опухолевых клеток [42]. Благодаря прогрессивному приобретению или дезактивации важных клеточных механизмов опухолевые клетки получают способность делиться неограниченно. Для развития клинически значимого новообразования необходима тесная кооперация и биохимические взаимодействия с другими опухолевыми клетками, внеклеточным матриксом, гормонами, растворимыми факторами и стромальными тканями в микросреде [78, 79]. В разных МТС совокупный состав цитокинов, гормонов и рецепторов, возникающих в результате различных нарушений генных регуляторных сетей (ГРС), в разной степени влияет на локальные ткани. Предполагается, что некоторые изменения ГРС в большей степени связаны с ключевыми отличительными характеристиками опухоли [99]. В случае саркомы эти характеристики включают (1) способность клеток мигрировать в окружающую ткань; (2) способность к развитию независимого кровоснабжения (образованию новых сосудов) и (3) способность псевдокапсулы служить эффективным барьером против прорастания опухоли. Путем сопоставления характерных генетических особенностей опухоли с ключевыми фенотипическими свойствами, относящимися к прогнозу (например, рецидив после операции, метастазирование, гистологические особенности), можно получить возможность выявить генетические маркеры, позволяющие прогнозировать исход или служащие мишенями для новых методов лечения [99].

Данные геномного анализа МТС собак до настоящего времени очень ограничены. В 2010 г. Mahoney *et al.* попытались установить возможность использования микроматриц кДНК и количественной ПЦР в

реальном времени для оценки генной экспрессии в метастатических и неметастатических МТС [65]. Дифференциальная экспрессия подтверждена для пяти генов, активирующихся в метастатических опухолях, с наибольшей относительной экспрессией Sprouty-2 (в метастатических опухолях экспрессия в 96 раз выше, чем в неметастатических). Chi *et al.* [20] использовали анализ генной экспрессии в сочетании с диффузионно-взвешенной МРТ для установления значимой корреляции между реакциями опухоли и генами, участвующими в сигнализации VEGF, теломеразами, репарацией ДНК и воспалением [20]. Это исследование выявило два четких подтипа опухолей со значимыми различиями в генной экспрессии и ответе на лечение.

Имеющиеся данные дают основания полагать, что успешный исход для пациента определяется не степенью резекции, а биологическим поведением [100]. Это подчеркивает необходимость в разработке более надежных и объективных прогностических маркеров МТС у людей и собак [22, 28, 41, 53, 56, 68, 80, 87, 104, 106]. Возможность установить характерные генетические особенности опухолей с благоприятным или агрессивным поведением позволила бы подобрать более подходящее и целенаправленное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 1981 г. стало известно, что «биологическая агрессивность МТС является ключевым фактором в выборе ширины границы иссечения опухоли, необходимой для локального контроля [32]. Почти полвека спустя мы продолжаем сталкиваться с теми же дилеммами при лечении МТС у собак. Поскольку диагностических методов, которые позволили бы достоверно прогнозировать необходимую ширину здоровой ткани при иссечении конкретной опухоли, не существует, возможно несоответствие между лечением и болезнью: некоторые собаки получают слишком агрессивное лечение для своего заболевания, что приводит к образованию крупных ран, требующих реконструкции или ампутации, хотя было бы достаточно иссечения с меньшим захватом окружающих тканей. Другие собаки получают недостаточное лечение, что приводит к рецидиву опухоли и преждевременной смерти из-за неэффективного начального лечения. Важность комбинированной терапии с применением хирургического лечения и лучевой терапии, в настоящее время общепринятая в медицине, не получила достаточного внимания в ветеринарной литературе.

В этом обзоре не ставилась цель дать ответы на многие вопросы, окружающие лечение таких опухолей. Ясно, что в стратегиях лечения необходимо учитывать особенности поведения каждой конкретной опухоли. Сравнительные уроки, которые можно извлечь из медицинской литературы о МТС и которые могут помочь в лечении собак в будущем, включают

(1) лучшее понимание онкогенного потенциала псевдокапсулы для лучшего прогнозирования поведения опухоли и оптимальной ширины зоны здоровой ткани при иссечении; (2) понимание важности плановой мультимодальной терапии для улучшения контроля опухоли; (3) рассмотрение роли стратегий резекции всей «структурной единицы» и (4) повышение точности анализа опухоли до лечения, чтобы лучше прогнозировать ее поведение и оптимальные возможности лечения.

Конфликт интересов

Ни один из авторов этой статьи не имеет финансовых или личных взаимоотношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

Литература

- Azzarelli, A. (1993) Surgery in soft tissue sarcomas // *European Journal of Cancer* 29A, 618–623.
- Bacon, N. J., Dernell, W. S., Ehrhart, N., et al. (2007) Evaluation of primary reexcision after recent inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999–2004) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230, 548–554.
- Baker-Gabb, M., Hunt, G. B. & France, M. P. (2003) Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery // *Australian Veterinary Journal* 81, 732–738.
- Ball, A., Fisher, C., Pittam, M., et al. (1990) Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut® biopsy // *British Journal of Surgery* 77, 756–758.
- Banks, T., Straw, R., Thomson, M., et al. (2004) Soft tissue sarcomas in dogs: a study correlating optimal surgical margin with tumour grade // *Australian Veterinary Practitioner* 34, 158–163.
- Beacham, D. A. & Cukierman, E. (2005) Stromagenesis: the changing face of fibroblastic microenvironments during tumor progression // *Seminars in Cancer Biology* 15, 329–341.
- Berlin, O., Stener, B., Angervall, L., et al. (1990) Surgery for soft tissue sarcoma in the extremities: a multivariate analysis of the 6-26-year prognosis in 137 patients // *Acta Orthopaedica Scandinavica* 61, 475–486.
- Blay, J. Y., Derbel, O. & Ray-Coquard, I. (2014) The clinician's perspective on sarcoma pathology reporting: impact on treatment decisions? // *Pathology* 46, 121–125.
- Bolouri, H. (2015) Network dynamics in the tumor microenvironment // *Seminars in Cancer Biology* 30, 52–59.
- Bostock, D. E. & Dye, M. T. (1980) Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas // *Veterinary Pathology* 17, 581–588.
- Bowden, L. & Booher, R. J. (1958) The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma // *Surgery* 44, 963–977.
- Bowden, L. & Booher, R. J. (2004) The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. 1958 // *Clinical Orthopaedics and Related Research* 426, 5–10.
- Bray, J. P. (2016) Soft tissue sarcoma in the dog — part 1: a current review // *Journal of Small Animal Practice* 57, 510–519 // doi: 10.1111/jsap.12556.
- Bray, J. & Polton, G. (2016) Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with anatomical resection of feline injection-site sarcoma: results in 21 cats // *Veterinary and Comparative Oncology* 14, 147–160.
- Bray, J., Polton, G., Mcsporrans, K., et al. (2014) Soft tissue sarcoma managed in first opinion practice: outcome in 350 cases // *Veterinary Surgery* 43, 774–782.
- Bray, J. P. (2014) Hemipelvectomy: modified surgical technique and clinical experiences from a retrospective study // *Veterinary Surgery* 43, 19–26.
- Calabrese, L., Giugliano, G., Bruschini, R., et al. (2009) Compartmental surgery in tongue tumours: description of a new surgical technique // *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 29, 259–264.
- Chase, D., Bray, J., Ide, A., et al. (2009) Outcome following removal of canine spindle cell tumours in first opinion practice: 104 cases // *Journal of Small Animal Practice* 50, 568–574.
- Chen, Y., Hao, J., Yang, Y., et al. (2011) Tumor rupture predicts early metastasis and poor prognosis in Stage III soft tissue sarcomas // *World Journal of Surgery* 35, 1002–1009.
- Chi, J. T., Thrall, D. E., Jiang, C., et al. (2011) Comparison of genomics and functional imaging from canine sarcomas treated with thermoradiotherapy predicts therapeutic response and identifies combination therapeutics // *Clinical Cancer Research* 17, 2549–2560.
- Demetriou, J. L., Brearley, M. J., Constantino-Casas, F., et al. (2012) Intentional marginal excision of canine limb soft tissue sarcomas followed by radiotherapy // *Journal of Small Animal Practice* 53, 174–181.
- Dennis, M. M., Mcsporrans, K. D., Bacon, N. J., et al. (2011) Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs // *Veterinary Pathology* 48, 73–84.
- Dernell, W. S., Withrow, S. J., Kuntz, C. A., et al. (1998) Principles of treatment for soft tissue sarcoma // *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 59–64.
- Deyrup, A. T. & Weiss, S. W. (2006) Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world // *Histopathology* 48, 42–50.
- Dickinson, I. C., Whitwell, D. J., Battistuta, D., et al. (2006) Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma // *ANZ Journal of Surgery* 76, 104–109.
- Ehrhart, N. (2005) Soft-tissue sarcomas in dogs: a review // *Journal of the American Animal Hospital Association* 41, 241–246.
- Emmadi, R. & Wiley, E. L. (2012) Evaluation of resection margins in breast conservation therapy: the pathology perspective—past, present, and future // *International Journal of Surgical Oncology* 2012, 9.
- Engellau, J., Bendahl, P. O., Persson, A., et al. (2005) Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern, and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays // *Human Pathology* 36, 994–1002.
- Engellau, J., Samuelsson, V., Anderson, H., et al. (2007) Identification of low-risk tumours in histological high-grade soft tissue sarcomas // *European Journal of Cancer* 43, 1927–1934.
- Enneking, W. F. (2009) History of orthopedic oncology in the United States: progress from the past, prospects for the future // *Cancer Treatment and Research* 152, 529–571.
- Enneking, W. F., Spanier, S. S. & Goodman, M. A. (1980) A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma // *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 153, 106–120.
- Enneking, W. F., Spanier, S. S. & Malawer, M. M. (1981) The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh // *Cancer* 47, 1005–1022.
- Eward, W. C., Mito, J. K., Eward, C. A., et al. (2013) A novel imaging system permits real-time in vivo tumor bed assessment after resection of naturally occurring sarcomas in dogs // *Clinical Orthopaedics and Related Research* 471, 834–842.
- Farese, J. P. & Withrow, S. J. (2013) Surgical oncology // In: Withrow & McEwen's *Small Animal Clinical Oncology* // Eds S. J. Withrow, D. M. Vail and R. L. Page. Elsevier, St. Louis, MO, USA.
- Fisher, C. G., Saravanja, D. D., Dvorak, M. F., et al. (2011) Surgical management of primary bone tumors of the spine: validation of an approach to enhance cure and reduce local recurrence // *Spine (Phila Pa 1976)* 36, 830–836.
- Forrest, L. J., Chun, R., Adams, W. M., et al. (2000) Postoperative radiotherapy for canine soft tissue sarcoma // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 578–582.

37. Fujiki, M., Aucejo, F. & Kim, R. (2011) General overview of neo-adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: necessity or option? // *Liver International* 31, 1081–1089.
38. Gitelis, S., Thomas, R., Templeton, A., et al. (1989) Characterization of the pseudocapsule of soft-tissue sarcomas. An experimental study in rats // *Clinical Orthopaedics and Related Research* 246, 285–292.
39. Giudice, C., Stefanello, D., Sala, M., et al. (2010) Feline injection-site sarcoma: recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique // *Veterinary Journal* 186, 84–88.
40. Gortzak, E., Azzarelli, A., Buesa, J., et al. (2001) A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma // *European Journal of Cancer* 37, 1096–1103.
41. Gustafson, P., Akerman, M., Alvegard, T. A., et al. (2003) Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis—the SIN-system // *European Journal of Cancer* 39, 1568–1576.
42. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2000) The hallmarks of cancer // *Cell* 100, 57–70.
43. Heller, D., Stebbins, M. E., Reynolds, T., et al. (2005) A retrospective study of 87 cases of canine soft tissue sarcoma, 1986–2001 // *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 3, 81–87.
44. Heslin, M. J., Lewis, J. J., Woodruff, J. M., et al. (1997) Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma // *Annals of Surgical Oncology* 4, 425–431.
45. Hohenberger, P. & Wysocki, W. M. (2008) Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: which treatment to choose? // *The Oncologist* 13, 175–186.
46. Huth, J. F. (2010) Management of soft-tissue sarcomas of the extremity. In: *Principles and Practice of Surgical Oncology: Multidisciplinary Approach to Difficult Problems*. Eds H. Silberman and A. W. Silberman. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.
47. Jansen-Landheer, M. L., Krijnen, P., Oostindier, M. J., et al. (2009) Improved diagnosis and treatment of soft tissue sarcoma patients after implementation of national guidelines: a population-based study // *European Journal of Surgical Oncology* 35, 1326–1332.
48. Kamstock, D. A., Ehrhart, E. J., Getzy, D. M., et al. (2011) Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology // *Veterinary Pathology* 48, 19–31.
49. Karakousis, C. P., Emrich, L. J., Rao, U., et al. (1986) Feasibility of limb salvage and survival in soft tissue sarcomas // *Cancer* 57, 484–491.
50. Karakousis, C. P., Kontzoglou, K. & Driscoll, D. L. (1998) Anterior compartment resection of the thigh in soft-tissue sarcomas // *European Journal of Surgical Oncology* 24, 308–312.
51. Kawaguchi, N., Ahmed, A. R., Matsumoto, S., et al. (2004) The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma // *Clinical Orthopaedics and Related Research* 419, 165–172.
52. Kawaguchi, N., Matsumoto, S. & Manabe, J. (1995) New method of evaluating the surgical margin and safety margin for musculoskeletal sarcoma, analysed on the basis of 457 surgical cases // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 121, 555–563.
53. Kilvaer, T. K., Valkov, A., Sorbye, S., et al. (2010) Profiling of VEGFs and VEGFRs as prognostic factors in soft tissue sarcoma: VEGFR-3 is an independent predictor of poor prognosis // *PLoS One* 5, e15368.
54. Kind, M., Stock, N. & Coindre, J. M. (2009) Histology and imaging of soft tissue sarcomas // *European Journal of Radiology* 72, 6–15.
55. King, D. M., Hackbarth, D. A. & Kirkpatrick, A. (2012) Extremity soft tissue sarcoma resections: how wide do you need to be? // *Clinical Orthopaedics and Related Research* 470, 692–699.
56. Kondo, T., Suehara, Y., Kikuta, K., et al. (2013) Proteomic approach toward personalized sarcoma treatment: lessons from prognostic biomarker discovery in gastrointestinal stromal tumor // *Proteomics. Clinical Applications* 7, 70–78.
57. Kumka, M. & Bonar, J. (2012) Fascia: a morphological description and classification system based on a literature review // *The Journal of the Canadian Chiropractic Association* 56, 179–191.
58. Kuntz, C. A., Dernell, W. S., Powers, B. E., et al. (1997) Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986–1996) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211, 1147–1151.
59. Lietman, S. A. (2010) Soft-tissue sarcomas: overview of management, with a focus on surgical treatment considerations // *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 77 (Suppl 1), S13–S17.
60. Lintz, F., Moreau, A., Odri, G. A., et al. (2012) Critical study of resection margins in adult soft-tissue sarcoma surgery // *Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research* 98, S9–S18.
61. Liptak, J. M. (2009) The principles of surgical oncology: surgery and multimodality therapy // *Compendium Continuing Education for Veterinarians* 31, E1–E14.
62. Liptak, J. M. & Forrest, L. J. (2013) Soft tissue sarcomas. In: *Withrow & McEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5th edn. Eds S. J. Withrow, D. M. Vail and R. L. Page. Elsevier, St Louis, MO, USA.
63. Liu, Q. Y., Li, H. G., Chen, J. Y., et al. (2008) Correlation of MRI features to histopathologic grade of soft tissue sarcoma // *Ai Zheng* 27, 856–860.
64. Lu, P., Weaver, V. M. & Werb, Z. (2012) The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression // *Journal of Cell Biology* 196, 395–406.
65. Mahoney, J. A., Fisher, J. C., Snyder, S. A., et al. (2010) Feasibility of using gene expression analysis to study canine soft tissue sarcomas // *Mammalian Genome* 21, 577–582.
66. Martano, M., Morello, E. & Buracco, P. (2011) Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives // *The Veterinary Journal* 188, 136–141.
67. Martano, M., Morello, E., Ughetto, M., et al. (2005) Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases // *Veterinary Journal* 170, 84–90.
68. Matsumine, A., Shintani, K., Kusuzaki, K., et al. (2007) Expression of decorin, a small leucine-rich proteoglycan, as a prognostic factor in soft tissue tumors // *Journal of Surgical Oncology* 96, 411–418.
69. McKee, M. D., Liu, D. F., Brooks, J. J., et al. (2004) The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma // *Journal of Surgical Oncology* 85, 68–76.
70. McKnight, J. A., Mauldin, G. N., McEntee, M. C., et al. (2000) Radiation treatment for incompletely resected soft-tissue sarcomas in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 205–210.
71. McSporran, K. D. (2009) Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas // *Veterinary Pathology* 46, 928–933.
72. Miller, E. D., Xu-Welliver, M. & Haglund, K. E. (2015) The role of modern radiation therapy in the management of extremity sarcomas // *Journal of Surgical Oncology* 111, 599–603.
73. Mukherjee, S. (2010) *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*. Scribner, New York, NY, USA.
74. Noujaim, J., Thway, K., Sheri, A., et al. (2016) Histology-driven therapy: the importance of diagnostic accuracy in guiding systemic therapy of soft tissue tumors // *International Journal of Surgical Pathology* 24, 5–15.
75. Novais, E. N., Demiralp, B., Alderete, J., et al. (2010) Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas? // *Clinical Orthopaedics and Related Research* 468, 3003–3011.
76. Nurkin, S. J. & Kane Iii, J. M. (2012) Margin status, local recurrence, and survival: correlation or causation? // *Surgical Oncology Clinics of North America* 21, 255–267.
77. Perry, J. A., Culp, W. T. N., Dailey, D. D., et al. (2014) Diagnostic accuracy of pre-treatment biopsy for grading soft tissue sarcomas in dogs // *Veterinary and Comparative Oncology* 12, 106–113.

78. Pickup, M. W., Mouw, J. K. & Weaver, V. M. (2014) The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer // *EMBO Reports* 15, 1243–1253.
79. Pietras, K. & Ostman, A. (2010) Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma // *Experimental Cell Research* 316, 1324–1331.
80. Pisters, P. W., Leung, D. H., Woodruff, J., et al. (1996) Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities // *Journal of Clinical Oncology* 14, 1679–1689
81. Qureshi, Y. A., Huddy, J. R., Miller, J. D., et al. (2012) Unplanned excision of soft tissue sarcoma results in increased rates of local recurrence despite full further oncological treatment // *Annals of Surgical Oncology* 19, 871–877.
82. Regan, R. C., Rassnick, K. M., Malone, E. K., et al. (2015) A prospective evaluation of the impact of second-opinion histopathology on diagnostic testing, cost and treatment in dogs and cats with cancer // *Veterinary and Comparative Oncology* 13, 102–116.
83. Richards, T. L. (2011) A method for characterizing sarcoma tumor boundary scanned with T2-weighted MRI // *Journal of Biomedical Graphics and Computing* 1, p1.
84. Rosenberg, S. A., Tepper, J., Glatstein, E., et al. (1982) The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy // *Annals of Surgery* 196, 305–315.
85. Rydholm, A. & Rooser, B. (1987) Surgical margins for soft-tissue sarcoma // *The Journal of Bone and Joint Surgery* 69, 1074–1078.
86. Sampo, M., Tarkkanen, M., Huuhtanen, R., et al. (2008) Impact of the smallest surgical margin on local control in soft tissue sarcoma // *British Journal of Surgery* 95, 237–243.
87. Sampo, M., Tarkkanen, M., Tukiainen, E., et al. (2012) A web-based prognostic tool for extremity and trunk wall soft tissue sarcomas and its external validation // *British Journal of Cancer* 106, 1076–1082.
88. Scarpa, F., Sabattini, S., Marconato, L., et al. (2012) Use of histologic margin evaluation to predict recurrence of cutaneous malignant tumors in dogs and cats after surgical excision // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 240, 1181–1187.
89. Schleip, R., Jager, H. & Klingler, W. (2012) What is 'fascia'? A review of different nomenclatures // *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 16, 496–502.
90. Selting, K. A., Powers, B. E., Thompson, L. J., et al. (2005) Outcome of dogs with high-grade soft tissue sarcomas treated with and without adjuvant doxorubicin chemotherapy: 39 cases (1996–2004) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 1442–1448.
91. Stecco, C. (2014) Why are there so many discussions about the nomenclature of fasciae? // *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 18, 441–442.
92. Stefanello, D., Morello, E., Roccabianca, P., et al. (2008) Marginal excision of low-grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996–2006) // *Veterinary Surgery* 37, 461–465.
93. Stojadinovic, A., Leung, D. H., Allen, P., et al. (2002) Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables // *Journal of Clinical Oncology* 20, 4344–4352.
94. Stojadinovic, A., Leung, D. H., Hoos, A., et al. (2002) Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas // *Annals of Surgery* 235, 424–434.
95. Stotter, A., Fallowfield, M., Mott, A., et al. (1990) Role of compartmental resection for soft tissue sarcoma of the limb and limb girdle // *British Journal of Surgery* 77, 88–92.
96. Takahashi, M., Sato, K. & Miura, T. (1993) MR imaging of musculoskeletal sarcomas: the clinical significance of peritumoral low signal intensity lines in planning surgical margins // *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 67, 881–896.
97. Trovik, C. S. (2001) Local recurrence of soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Project // *Acta Orthopaedica Scandinavica. Supplementum* 72, 1–31.
98. Voros, D., Theodorou, D., Ventouri, K., et al. (1998) Retroperitoneal tumors: do the satellite tumors mean something? // *Journal of Surgical Oncology* 68, 30–33.
99. Wang, E., Zaman, N., Mcgee, S., et al. (2015) Predictive genomics: a cancer hallmark network framework for predicting tumor clinical phenotypes using genome sequencing data // *Seminars in Cancer Biology* 30, 4–12.
100. Weitz, J., Antonescu, C. R. & Brennan, M. F. (2003) Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time // *Journal of Clinical Oncology* 21, 2719–2725.
101. White, L. M., Wunder, J. S., Bell, R. S., et al. (2005) Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, and Physics* 61, 1439–1445.
102. Wodajo, F. M., Wittig, J., Kumar, D., et al. (2001) Successful treatment of high grade soft tissue sarcoma with induction chemotherapy: clinicopathological analysis of thick capsule formation allowing less extensive "Marginal" surgical resection. Proceedings of 2001 ASCO Annual Meeting, American Society of Clinical Oncology 20: 2001 (abstr 2912).
103. Wrigley, C. (2008) Integrating cells into tissues. In: *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Eds S. Standring and H. Gray. Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh, UK, pp 28–41.
104. Yudoh, K., Kanamori, M., Ohmori, K., et al. (2001) Concentration of vascular endothelial growth factor in the tumour tissue as a prognostic factor of soft tissue sarcomas // *British Journal of Cancer* 84, 1610–1615.
105. Zagars, G. K., Ballo, M. T., Pisters, P. W., et al. (2003) Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 56, 482–488.
106. Zagars, G. K., Ballo, M. T., Pisters, P. W., et al. (2003) Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy // *Cancer* 97, 2530–2543.
107. Zhao, F., Ahlawat, S., Farahani, S. J., et al. (2014) Can MR imaging be used to predict tumor grade in soft-tissue sarcoma? // *Radiology* 272, 192–201.

Применение быстрой техники ВББК (ТАА RAPID) для лечения несостоятельности крестовидной связки коленного сустава у собак: кратко- и долговременные результаты

Цели: оценить осложнения, кратко- и долговременные исходы после лечения хромоты, связанной с недостаточностью краниальной крестовидной связки у собак, при помощи быстрой техники ВББК.

Методы: ретроспективно рассматривали истории болезни пациентов двух ветеринарных клиник с целью сбора данных о животных, получавших лечение за 21-месячный период. Для оценки долговременного результата (не менее чем через 6 месяцев) использовали анкеты, которые отправляли владельцам по почте, и клинический метрологический инструмент (Ливерпульскую шкалу оценки остеоартрита у собак).

Результаты: в целом, два хирурга выполнили 152 процедуры 141 собаке. Значительные осложнения, требующие дополнительного вмешательства, выявлены у 11 (7 %). У девяти из этих собак возникли «поздние» травмы менисков, а у двух произошел перелом большеберцовой кости после операции; одной потребовалась внутренняя фиксация, а второй — совмещение отломков с внешней фиксацией. Через три месяца результат был оценен как удовлетворительный после 99 % из 135 процедур, в то время как среднесрочный результат (в среднем через 16 месяцев) был удовлетворительным в 86 % (108 собак).

Клиническая значимость: быстрая техника ВББК дает возможность лечения коленных суставов с недостаточностью краниальной крестовидной связки с хорошим кратко- и среднесрочным результатом. В наших случаях частота осложнений была низкой.

S. J. Butterworth*¹ and D. M. Kydd[†]

Journal of Small Animal Practice (2017) 58, 35–41

DOI: 10.1111/jsap.12610

Принято: 6 октября 2016 г.

* Специализированный ветеринарный центр Weighbridge, Kemys Way, Swansea, SA6 8QF

[†] Kydd & Kydd Vets, Уимблдон, Лондон, SW19 7BB

¹ Для переписки: orthosaurus1@yahoo.co.uk

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания краниальной крестовидной связки — распространенная причина хромоты на тазовые конечности у взрослых собак, и для лечения этого нарушения применяется множество хирургических техник. В последние годы больше внимания уделяется техникам, изменяющим биомеханику коленного сустава. Их целью является либо устранение краниального смещения большеберцовой кости при опоре на конечность путем выравнивающей остеотомии плато большеберцовой кости (ВОПБК), впервые описанной Slocum & Slocum [14], либо нейтрализации такого краниального смещения путем выдвигания вперед бугристости большеберцовой кости (ВББК), впервые описанного Montavon *et al.* [11]; клинические результаты этой процедуры впервые описали Hoffmann *et al.* [8]. Модифицированная упрощенная техника ВББК («быстрая ВББК») описана Samoy *et al.* [13], при этом у 96 % из 50 собак, исследованных через три месяца после операции, результаты были удовлетворительными. Целью настоящей работы была оценка исходов в большем числе последовательных случаев, когда операции выполняли два опытных хирурга, недавно начавшие применять эту технику, чтобы установить воспроизводимость результатов. Кроме того, она проведена для оценки исходов через более длительный период (не менее шести месяцев после операции) при помощи клинического метрологического инструмента — Ливерпульской шкалы оценки остеоартрита у собак (LOAD), чтобы установить, сохраняются ли начальные результаты через длительное время.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За 21 месяц два автора провели 152 операции ВББК по быстрой технике для лечения 141 собаки с хромотой на тазовые конечности в результате заболевания/несостоятельности краниальной крестовидной связки. Это были первые 152 процедуры ВББК по быстрой технике, выполненные авторами, каждый из которых имеет более чем 25-летний опыт в ортопедии мелких животных. Регистрировали такие данные о животных, как порода, возраст (лет), пол, мас-

са тела (с точностью до 0,1 кг), пораженная конечность и длительность хромоты (в неделях).

Необходимую степень ВББК измеряли методом измерения анатомической оси большеберцовой кости. Хирургическое лечение заключалось в ВББК по быстрой технике, как описано Samoy *et al.* [13], с использованием специальных сетчатых имплантатов производства RitaLeibinger (Германия). Единственными различиями в этой технике были: (1) животным с неповрежденным мениском его не освобождали и (2) паста из нанокристаллов гидроксиапатита (Nanopaste, Veterinary Instrumentation, Великобритания) не использовалась при пяти процедурах, при которых применялись сетчатые имплантаты 4,5 мм. Регистрируемые данные во время операции включали: наличие значительной травмы мениска, ширину используемой сетки и любые осложнения во время операции, связанные с хирургической техникой.

Регистрируемые послеоперационные данные включали результаты рентгенографии [вертикальное расстояние от проксимальной границы места остеотомии большеберцовой кости до проксимальной границы сетчатого имплантата (с точностью до 0,5 мм), трещины (с точностью до миллиметра) или переломы, неправильная установка винта] и любые признаки раневой инфекции. Ранний результат оценивали в первые три месяца после операции для 146 процедур. Три собаки оказались недоступны для оценки, а еще три подверглись эвтаназии по причинам, не связан-

ным с хромотой. Делали рентгеновские снимки (141 процедура, так как пять владельцев отказались от контрольной рентгенографии), чтобы зафиксировать признаки заживления или каких-либо осложнений (не всегда проявляющихся клинически), а также осматривали пациентов на признаки хромоты без маскировки данных для наблюдателя (хромота оценивалась субъективно по шкале от 0 до 10 баллов; 0 — отсутствие хромоты, 10 — хромота с невозможностью опоры на конечность). Рентгенографическое заживление определяли как губчатое костное вещество, заполняющее распил после остеотомии, и оценивали, как показано на рис. 1.

Среднесрочные осложнения, в частности повреждение мениска, оценивали по записям в истории болезни. Для оценки среднесрочного результата (не ранее чем через 6 месяцев после операции) владельцам отправляли по почте анкету, таким образом, период последующего наблюдения составил от 6 до 26 месяцев. В использовавшуюся анкету внесли незначительные изменения (в некоторых случаях определяющие слова были заменены с «нет эффекта» на «хромоты нет»); анкета разработана и утверждена Ливерпульским университетом для оценки подвижности собак с клиническим остеоартритом (анкета LOAD) [7, 16]. Информация, полученная с помощью первой части анкеты LOAD и зарегистрированная в целях исследования, показана в табл. 1. Вторая часть анкеты состояла из 13 вопросов с выбором пяти возможных ответов. Каждый

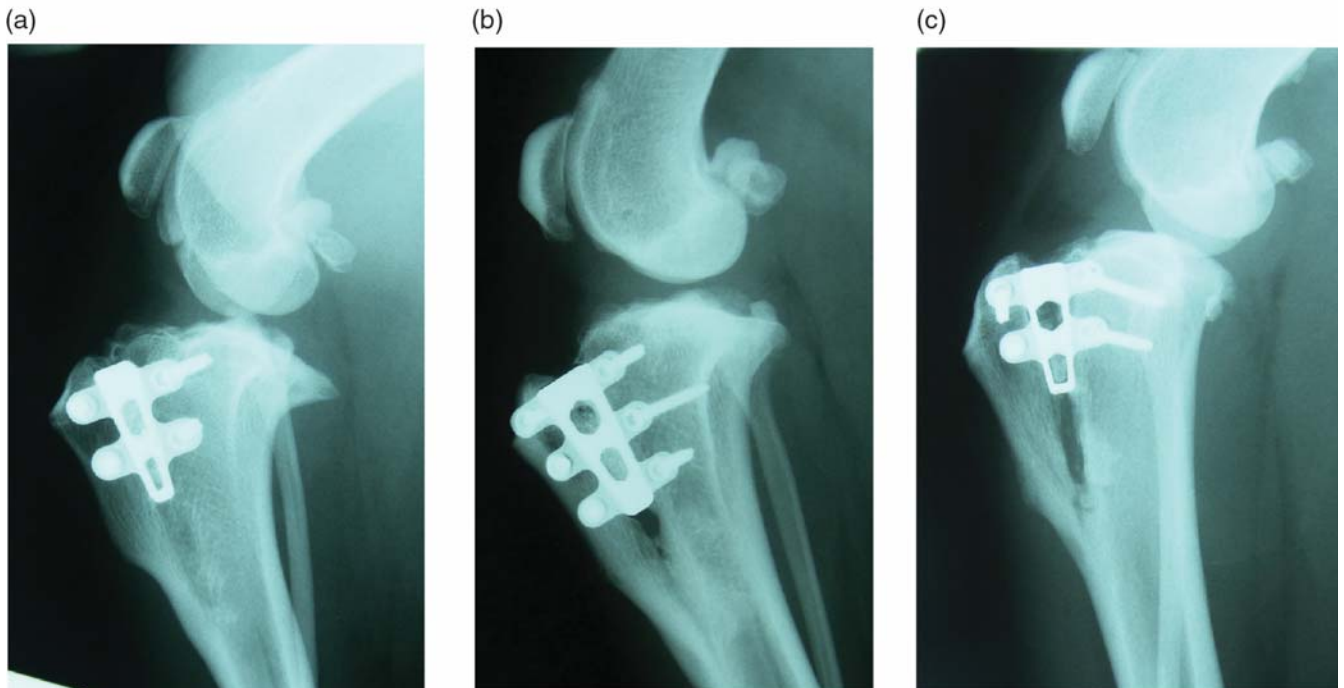


Рис. 1. Рентгенографические признаки заживления после остеотомии большеберцовой кости. (а) 0 баллов — полное заживление. (б) 1 балл — клиническое сращение, костное вещество заполняет по меньшей мере 50 % длины распила. (с) 2 балла — частичное сращение, костное вещество присутствует, но заполняет менее 50 % длины распила. 3 балла — отсутствие признаков сращения. Поскольку таких случаев не было, иллюстрация отсутствует

Таблица 1. Информация, полученная из первой части анкеты LOAD

Оценка хромоты 1 балл		Оценка хромоты 2 балла		Стиль жизни	
Отмечали ли вы у вашей собаки хромоту на оперированную конечность?		Если хромота сохранилась, насколько она сильная?		Какое среднее расстояние в день проходило ваше животное за последнюю неделю?	
Описание	Оценка	Описание	Оценка	Расстояние (км)	Оценка
Нет	0	Хромоты нет	0	0–1	0
Очень редко	1	Легкая	1	1–2	1
Иногда	2	Умеренная	2	2–3	2
Часто	3	Сильная	3	3–4	3
Большую часть времени	4	Очень сильная	4	> 4	4
Всегда	5				

ответ оценивали по шкале от 0 (лучший результат) до 4 (худший результат). Затем вычисляли общий балл по 13 вопросам, максимально возможная оценка 52. Этот итоговый результат записывали в качестве оценки подвижности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Породы 141 собаки (152 коленных сустава) показаны в табл. 2. Возраст собак варьировал от 13 месяцев до 11 лет (среднее 5,96 лет; медиана 5 лет). Среди них было 79 кастрированных сук, 14 некастрированных сук и 10 некастрированных кобелей. Масса тела пациентов варьировала от 5,8 до 65 кг (среднее 27,7 кг; медиана 27,0 кг). Из 152 оперированных конечностей 80 были левыми и 72 — правыми. Длительность хромоты варьировала от одного дня до двух лет (среднее 9,42 недель, медиана 4 недели). Необходимую степень ВББК вычисляли по рентгеновским снимкам, сделанным до операции. По этим данным подбирали размер сетчатого имплантата, обычно на размер больше вычисленной степени выдвижения. Размеры сетчатых имплантатов были следующими: 3,0 (7), 4,5 (17), 6,0 (7), 7,5 (37), 9,0 (53), 10,5 (27) и 12,0 мм (4), среднее 8,06 и медиана 9,0 мм. Требуемая ширина имплантата в процентах от ширины большеберцовой кости варьировала от 11 до 39 % (среднее 23,7 %, медиана 24 %).

Во время операции в 44 суставах (29 %) обнаружены повреждения медиального мениска, требовавшие частичного удаления мениска. Поврежденный латерального мениска не обнаружено. Сообщается о трех случаях осложнений во время операции. В одном случае произошел полный перелом гребня большеберцовой кости, но без отрыва периоста. Сетчатый имплантат устанавливали с помощью заостренных редуцированных щипцов для удерживания гребня большеберцовой кости в нужном положении. После надежного закрепления имплантата устанавливали костный винт 2,7 мм через гребень большеберцовой кости, а также в диафиз большеберцовой кости примерно на середине расстояния между имплантатом и дистальной границей гребня большеберцовой кости. В трех случаях головка сверла сломалась, и ее дистальный фрагмент оставили на месте вместо костного винта без каких-ли-

бо дальнейших осложнений. В одном случае остеотомию сделали слишком краниально, что затруднило установку краниального винта. Функция конечности у этого пациента восстановилась медленно, но удовлетворительно. Оценка снимков, сделанных сразу после операции, показала, что вертикальное расстояние от проксимального края остеотомического распила большеберцовой кости до проксимального края сетчатого имплантата варьировала от 1 до 8 мм (среднее 3,9 мм, медиана 4 мм). Трещины классифицировали по категории в зависимости от направления: краниальные, продолжающиеся в корковое вещество, дистальные, продолжающиеся вниз к диафизу большеберцовой кости, и каудальные, продолжающиеся к каудальному корковому веществу (рис. 2). На послеоперационных снимках 45 (30 %) пациентов не было обнаружено трещин. Краниальные трещины обнаружены в 38 (25 %) случаях, их длина варьировала от 1 до 10 мм (среднее 3,22 мм, медиана 2 мм). В двух этих случаях трещи-

Таблица 2. Породы собак в исследовании (141 собака)

Лабрадор-ретривер	27
Метис	24
Стаффордширский бультерьер	11
Золотистый ретривер	11
Уэст-хайленд-уайт-терьер	6
Бигль	5
Боксер	5
Английский спрингер-спаниель	5
Ротвейлер	4
Бордер-колли	3
Кокер-спаниель	3
Немецкая овчарка	3
Бульмастиф	2
Кане-корсо	2
Далматин	2
Хаски	2
Акита-ину	2
Метис лабрадора и пуделя	2
Лерчер	2

Следующие породы были представлены по одному разу: австралийская пастушья собака, бородастая колли, бернская горная собака, бишон-фриз, бурбуль, бордер-терьер, английский бульдог, кавалер-кинг-чарльз-спаниель, английский бультерьер, прямошерстный ретривер, фоксхаунд, лхасский апсо, цвергшнауцер, ньюфаундленд, северная инуитская собака, патердейл-терьер, ирландский сеттер, веймаранер, вельш-спрингер-спаниель, йоркширский терьер (всего 20)

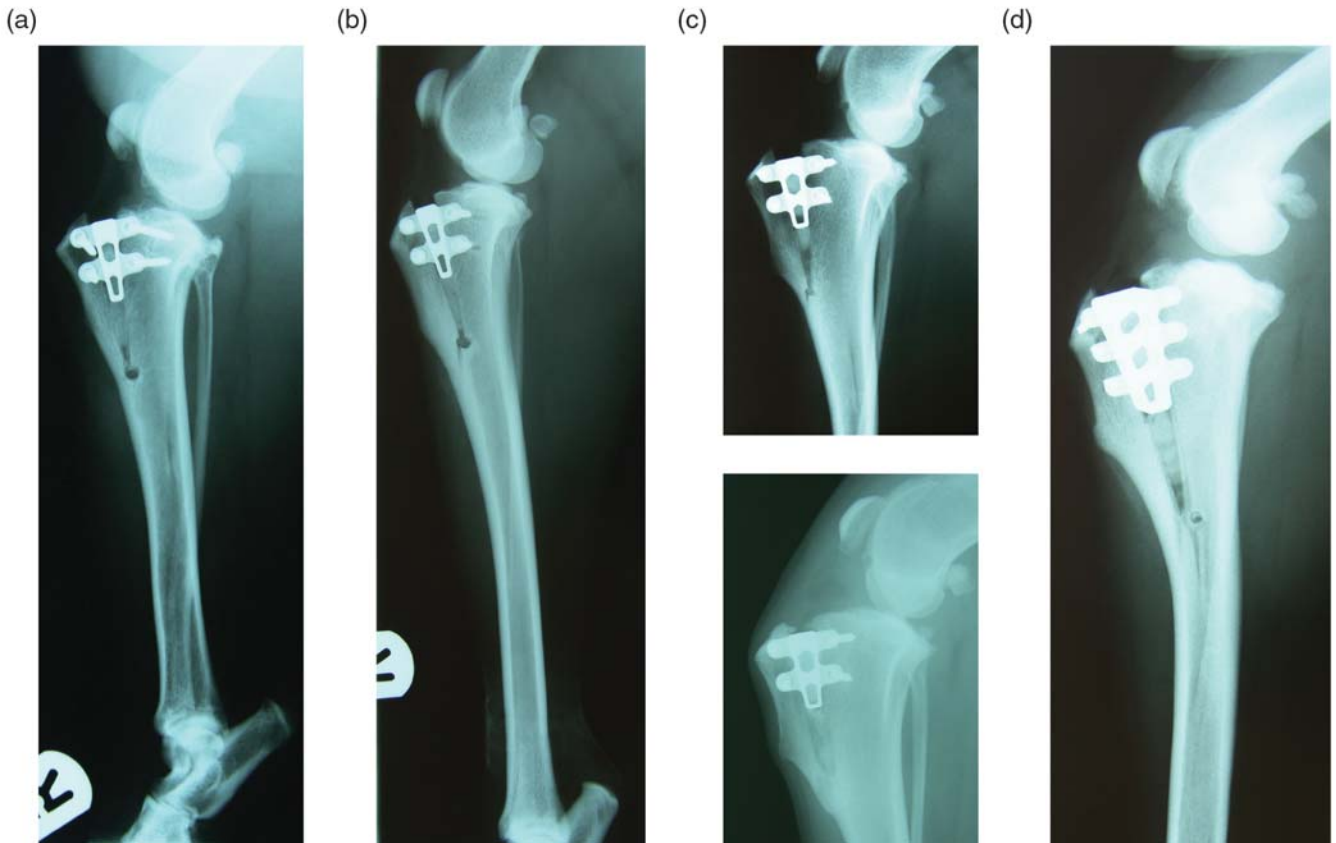


Рис. 2. Вид трещин на послеоперационных рентгеновских снимках. (а) Трещин, идущих от отверстия на дистальной границе остеотомии, нет. (б) Краниальная трещина, продолжающаяся в корковое вещество. Заживление прошло без особенностей. (с) (1) Краниальная трещина, продолжающаяся в корковое вещество. (2) Через 2 месяца очевидно, что гребень большеберцовой кости отделился в какой-то момент, но затем последовало сращение без осложнений. (d) Дистальная трещина, продолжающаяся до диафиза большеберцовой кости. Сращение прошло без особенностей. Единственный случай каудальной трещины показан на рис. 3с

на проходила через корковое вещество и была связана с проксимальным смещением ВББК на 2 и 3 мм соответственно. Выздоровление обоих животных прошло без особенностей, функция конечности восстановилась хорошо. Дистальные трещины отмечены в 72 (47 %) случаях длиной от 1 до 22 мм (среднее 5,62 мм, медиана 5 мм). Обнаружена всего одна каудальная трещина длиной 2 мм. В трех случаях обнаружены как краниальные, так и дистальные трещины, а в одном случае каудальная трещина сопутствовала краниальной. Среди прочих осложнений отмечены только слишком длинные винты, установленные в самое проксимо-каудальное отверстие в двух случаях. Один винт заменили в связи с появлением крепитации, а другой, выступающий в межмышечковую вырезку бедренной кости, оставили на месте, поскольку крепитация отсутствовала и восстановление прошло нормально.

Выявленные ранние послеоперационные осложнения включали инфекцию хирургической раны (ИХР) в трех случаях и переломы большеберцовой кости в результате незначительной травмы в трех случаях (рис. 3). Все три случая ИХР лечили правильно с помощью курса антибиотиков широкого спектра действия. Один из переломов затронул дисталь-

ный участок прикрепления гребня большеберцовой кости, и для лечения применили внешнюю фиксацию. Во втором случае возник перелом без смещения, начинающийся от высверленного отверстия для маркировки дистальной границы остеотомии. Для поддержки большеберцовой кости применили наружную фиксацию. В третьем случае возник смещенный перелом, проходящий через дистальный участок прикрепления ВББК и каудо-проксимально через диафиз большеберцовой кости. В этом случае применили внутреннюю фиксацию.

Для первой послеоперационной оценки делали рентгеновские снимки для оценки сращения участка остеотомии большеберцовой кости (табл. 3). Всего оценили 146 процедур через 4–12 недель (среднее 7,94 недель, медиана 7 недель). Оценки хромоты различались от 0/10 до 7/10 (медиана 0). В случае с оценкой 7/10 гребень большеберцовой кости был разрезан слишком тонко, и возник перелом бугристости. Владелец оценил окончательный результат в этом случае как удовлетворительный (оценка подвижности: 4/52). Еще в 8 случаях обнаружены рентгенографические признаки перелома гребня большеберцовой кости в дистальном участке прикрепления и последующего сращения с минимальным сме-

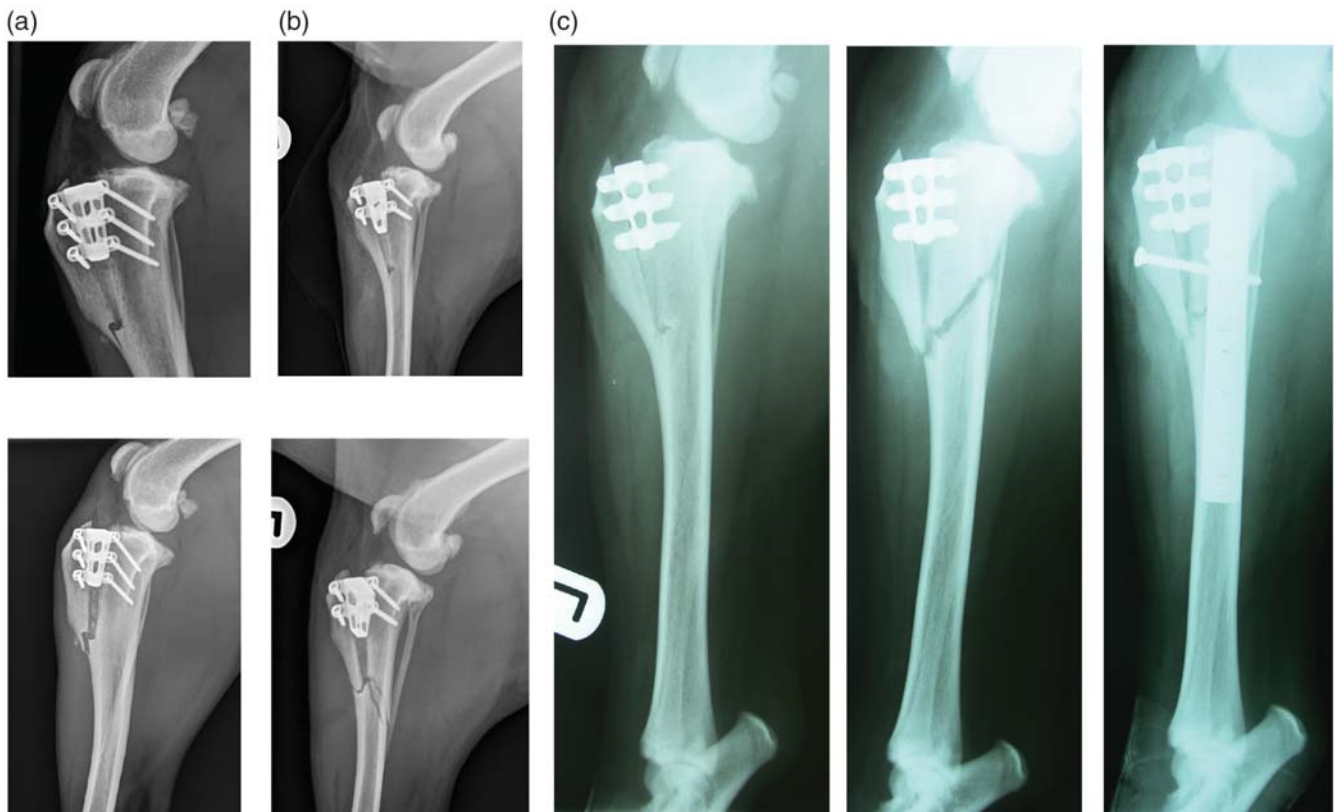


Рис. 3. Послеоперационные переломы большеберцовой кости. (а) 4-летний метис уиппета. (1) Сразу после операции и (2) через 4 дня после того, как собака прыгнула с кровати. Перелом большеберцовой кости прошел через дистальную зону прикрепления гребня большеберцовой кости. Сращение после внешней фиксации прошло без особенностей. (б) 7-летний стаффордширский бультерьер. (1) Сразу после операции и (2) через 10 дней после энергичного бега за другой собакой (владелец не выполнял данные ему устные инструкции!). Перелом большеберцовой кости прошел через дистальный участок прикрепления гребня большеберцовой кости и каудально через диафиз. Сращение после наружной фиксации прошло без особенностей. (с) 8-летний золотистый ретривер. (1) Сразу после операции (обратите внимание: трещины захватывают краниальное корковое вещество, и одна идет в каудальном направлении) и (2) через 7 дней после того, как собака споткнулась на ступеньке. Перелом большеберцовой кости прошел через дистальный участок прикрепления гребня большеберцовой кости и каудально через диафиз. Хирургическая ревизия включала внутреннюю фиксацию переломов. Сращение проходило медленнее, чем ожидалось, однако функция восстановилась хорошо

щением. Рентгенографические признаки сращения распила после остеотомии во всех случаях оценили на 0–2 балла (медиана 1). Единственным осложнением, связанным с имплантатами, был перелом двух «хомутиков» сетчатого имплантата в одном из случаев, клинически незначимый. Окончательная послеоперационная оценка проводилась для 135 процедур (табл. 4) через период от 7 до 21 недели после операции (среднее 13,3 недели, медиана 13 недель). Оценка хромоты на этой стадии варьировала от 0/10 до 7/10 (медиана 0). Результат у животных с оценкой хромоты 0 (превосходный) и оценкой 1 или 2 (хороший) классифицирован как удовлетворительный, т.е. всего 133/135 (99 %). В случае с оценкой 7/10 обнаружена поздняя травма мениска. У одного из пациентов с постоянной хромотой диагностирован гипoadренкортицизм, и хромота исчезла после соответствующего лечения этого состояния.

Среднесрочные осложнения в виде поздних травм мениска, отсутствовавших при операции, обнаружены в 9 коленных суставах из 108 (8 %). Время от опе-

рации до появления хромоты, связанной с поздней травмой мениска, варьировало от 3 до 18 месяцев (среднее 7 месяцев, медиана 5 месяцев).

Данные среднесрочного наблюдения доступны для 114 процедур у 108 собак. В случаях с двухсторонней операцией период последующего наблюдения вычисляли как время со второй процедуры. Длительность последующего наблюдения варьировала от 6 до 28 месяцев (среднее 16,04 месяца; медиана 16 месяцев). Медиана случаев хромоты с оценкой 1 (частота наблюдаемой хромоты; табл. 5) составила 1 (для 114 конечностей). Если частоту проявления хромоты оценивали как «никогда», «очень редко» или «иногда», исход по этому параметру считали удовлетворительным, всего 111/114 (97 %) случаев. Медиана оценки хромоты 2 (тяжесть хромоты; табл. 6) составила 0 (для 114 конечностей). Исход по этому параметру считали удовлетворительным, если хромота отсутствовала или была легкой, всего 103/114 (90 %). Оценка пройденного расстояния за день (108 собак; табл. 7) показала среднее 2,74 км и

Таблица 3. Первый контрольный осмотр — клиническое обследование и рентгенография

Оценка хромоты	Число процедур	Заживление раны после остеотомии	Описание	Число процедур
0	90	0	Полное клиническое сращение	49
1	17	1	Клиническое сращение более 50 %	82
2	27	2	Частичное сращение менее 50 %	10
3	7	3	Сращения нет	0
3	7			
4	4			
5	0			
6	0			
7	1			
Всего	146			141

Таблица 4. Окончательное клиническое обследование

Оценка хромоты (/10)	Классификация	Число процедур	Исход
0	Превосходно	111	Удовлетворительный (99 %)
1	Хорошо	16	
2		6	
3	Удовлетворительно	0	Неудовлетворительный (1 %)
4		0	
5	Плохо	1	
6		0	
7		1	
Всего		135	

Таблица 5. Оценка хромоты (1) — «частота»

Описание	Оценка	Число процедур	Исход
Никогда	0	53	Удовлетворительный (97 %)
Очень редко	1	33	
Иногда	2	25	
Часто	3	2	Неудовлетворительный (3 %)
Большую часть времени	4	1	
Всегда	5	0	
Всего		114	

Таблица 6. Оценка хромоты (1) — «тяжесть»

Описание	Оценка	Число процедур	Исход
Хромоты нет	0	65	Удовлетворительный (90 %)
Легкая	1	38	
Умеренная	2	11	Неудовлетворительный (10 %)
Сильная	3	0	
Крайне сильная	4	0	
Всего		114	

медиану 2–3 км. Оценка подвижности 108 собак (табл. 8) показала медиану 9. При заполнении анкет пять владельцев указали, что подвижность их животных ухудшилась из-за проблемы, не связанной с результатом операции на крестовидной связке, включая хромоту на грудную конечность (2) и остеоартрит тазобедренного сустава (3). Подвижность этих собак оценили как 8, 11, 12, 15 и 20 (среднее 13,2) балла, что могло исказить результаты оценки

исхода операции на крестовидной связке. Если считать удовлетворительным результатом оценку подвижности не более 15, этот результат достигнут у 93/108 (86 %) собак.

ОБСУЖДЕНИЕ

Быстрая техника ВББК, применявшаяся для лечения недостаточности крестовидной связки в этом исследовании, была впервые описана Samoy *et al.* [13]; в этой работе требуемую степень ВББК определяли с помощью техники общей касательной (ТОК), описанной Dennler *et al.* [4] и разработанной исходя из предположения, что смещение большеберцовой кости нейтрально, если сухожилие коленной чашки перпендикулярно плато большеберцовой кости [11] и допущения, что это достигается при угле коленного сустава 135°, имитирующем положение в средней фазе цикла движения [9]. В настоящей серии случаев используется ТОК, хотя происхождение и основы этой техники представляются несколько неопределенными. Преимущества ТОК над другими методами включают отсутствие необходимости в размещении коленного сустава под углом 135° для рентгенографии и отсутствие неточности вследствие подвывиха большеберцовой кости, как показали Bielecki *et al.* [1]. При ТОК не учитываются породные или индивидуальные различия в угле коленного сустава в средней фазе движения, однако это относится и к стандартным методам вычисления требуемой степени ВББК и фактически угла плато большеберцовой кости, к которому следует стремиться при процедурах ВОПБК. Интересно, что среднее и медиана размеров сетчатых имплантатов в нашей серии случаев (8,06 мм и 9 мм) близко соответствуют размерам имплантатов, использовавшихся для 50 собак, описанных Samoy *et al.* [13] (8,35 и 9 мм), когда они использовали ТОК при вычислении требуемого ВББК. Масса тела 50 собак в этой работе варьировала от 6,5 до 65 кг (среднее 27,7 кг) и, таким образом, сходна с описанной в нашей серии (диапазон 5,8–65 кг, среднее 27,7 кг).

Выражение необходимой степени выдвигания в процентах от ширины большеберцовой кости — новая концепция. Интуитивно можно ожидать, что чем больше процент, тем труднее будет добиться необходимой степени выдвигания. Тем не менее наши результаты не говорят о каком-либо влиянии этого показателя на частоту осложнений или исход.

Техники ВББК, в которых применяется модификация процедуры Макета (Maquet) (например, быстрая техника выдвигания бугристости), не перемещают бугристость большеберцовой кости в чисто краниальном направлении перпендикулярно оси большеберцовой кости. Поскольку остеотомия большеберцовой кости неполная, бугристость поворачивается в кранио-дорсальном направлении, что уменьшает краниальное перемещение [5]. Кроме то-

Таблица 7. Пройденное расстояние за день

Описание (км)	Оценка	Число собак
0–1	0	7
1–2	1	26
2–3	2	31
3–4	3	22
> 4	4	22
Всего		108

Таблица 8. Подвижность (LOAD)

Оценка	Описание	Число собак	Исход
0–5	Превосходно	25	Удовлетворительный (86 %)
6–10	Очень хорошо	46	
11–15	Хорошо	22	
16–30	Удовлетворительно	15	Неудовлетворительный (14 %)
> 30	Плохо	0	
Всего		108	

го, в хирургической технике, описанной Samouy *et al.* [13], рекомендуемое расстояние от проксимальной границы остеотомии до сетчатого имплантата составляет 3–5 мм. При размещении имплантата таким способом его проксимальная граница часто лежит проксимальнее места прикрепления сухожилия коленной чашки. Так как размер сетчатого имплантата связан с его шириной в кранио-дорсальном направлении у проксимальной границы, его расположение таким способом (который рекомендуется для снижения вероятности перелома проксимальной части бугристости) приведет к тому, что ВББК будет меньше, чем размер сетчатого имплантата в месте прикрепления сухожилия коленной чашки. В большинстве случаев оба эти недостатка в некоторой степени компенсируются тем фактом, что вычисленная степень ВББК округляется до следующего размера имплантата [13]. Хотя рекомендованное расстояние между проксимальной границей остеотомии и сетчатым имплантатом составляет 3–5 мм [13], это было достигнуто только при 120 процедурах из 152 (79 %), в то время как в 20 случаях (13 %) это расстояние было менее 3 мм, а в 12 (8 %) — более 5 мм. Эта «ошибка» не имела видимых последствий при оценке осложнений или исхода. Отверстие на дистальной границе остеотомии формируется для уменьшения напряжения в кости и, следовательно, снижения вероятности трещин при растяжении зоны остеотомии. Однако трещины разной длины и направления отмечены всего в 107/152 (70 %) случаев. В основном они не имели последствий. Две из них сопровождалась отделением в дистальной зоне прикрепления на рентгеновских снимках. Признаки такого отделения на последующих контрольных рентгеновских снимках обнаружены еще в 8 случаях. Все 10 трещин зажили без каких-либо клинических осложнений. Это дает основания полагать, что система, применяющаяся при быстрой технике ВББК, способна удерживать гребень большеберцовой кости в нужном положении

при потере дистального прикрепления. В трех случаях трещины требовали дополнительного лечения. В одном случае произошел отрыв гребня большеберцовой кости после незначительной травмы, потребовавший внешней фиксации. В двух других случаях произошел перелом большеберцовой кости, потребовавший внутренней или внешней фиксации; это осложнение описано ранее после применения модифицированной процедуры Макета [12]. Интересно отметить, что во всех трех случаях, требовавших дополнительного лечения, были краниальные трещины на рентгеновских снимках, сделанных сразу после операции, однако в остальных 35 случаях краниальных трещин и во всех 69 случаях с дистальными трещинами животные восстановились нормально. Появление таких трещин привело к изменению процедуры; теперь отверстие в конце зоны остеотомии не формируют и делают распил длиннее [Yves Samouy, личная переписка]. Однако в серии случаев, опубликованной Ramirez *et al.* [12], в которой применялась техника остеотомии без формирования отверстия в конце распила, впервые описанная Brunel *et al.* [2], в одном случае произошел перелом большеберцовой кости. Они фиксировали сетчатый имплантат всего двумя костными винтами, и возможно, что при быстрой технике ВББК его стабильность получается выше. Перелом гребня большеберцовой кости описан после классической техники ВББК [3]. Мы не сталкивались с этим осложнением, возможно, потому, что при установке имплантата в гребне большеберцовой кости создается меньше отверстий.

Осложнения, связанные с имплантатом, обнаружены всего в трех случаях. Два из них были ошибками хирурга в виде выбора слишком длинных винтов. Самый проксимо-каудальный винт — единственный, способный нарушить функцию коленного сустава; возможно, это имеет особенное значение при крутом угле большеберцовой кости, так как каудальная граница плато может лежать дистальнее проксимального конца сетчатого имплантата. В третьем случае произошел перелом двух каудальных «хомутиков» сетки, что позволяет предположить подвижность в зоне остеотомии, но без каких-либо клинических последствий. случаев инфицирования имплантатов не отмечено.

Через три месяца после операции исход 99 % процедур оценили как удовлетворительный, что согласуется с результатами, описанными при этой технике Samouy *et al.* [13] и при сходной технике [12]. «Поздние» травмы мениска были самым распространенным осложнением, требовавшим дополнительного вмешательства (8 % коленных суставов). Это согласуется с данными из других публикаций (от 6 до 14 %), описывающих разные хирургические техники [8, 10, 15].

Оценка среднесрочного результата немного варьировала в зависимости от рассматриваемого параметра

ра. При оценке по частоте хромоты результат был удовлетворительным в 97 % случаев. При оценке по тяжести хромоты удовлетворительный результат получен в 90 % случаев. При оценке подвижности, если считать удовлетворительным результат не выше 15, удовлетворительный среднесрочный результат получен в 86 % случаев. Сложно сказать, подходит ли такая оценка подвижности для того, чтобы судить об удовлетворительном результате, так как сравнимых исследований с таким метрологическим инструментом для оценки исходов хирургического лечения не проводилось. Forster *et al.* [6] использовали анкету LOAD для оценки подвижности пациентов до и после установки эндопротеза тазобедренного сустава. Средняя оценка до операции составила 18,4/54, таким образом, можно предположить, что средний владелец считает нарушение подвижности в суставе достаточным для того, чтобы рассматривать хирургическое вмешательство на нем. Таким образом, верхний предел удовлетворительного исхода 15/52 представляется обоснованным. В этом исследовании послеоперационные оценки подвижности сравнивали с предоперационными. Предоперационная оценка в представленных здесь случаях была бы неприменимой, так как подвижность большинства собак ограничивали искусственно, поэтому они находились не в «стабильном состоянии» применительно к подвижности.

Это исследование показывает, что быстрая техника ВББК позволяет получить хорошие результаты при лечении собак с хромотой, вызванной недостаточностью краниальной крестовидной связки, как в кратко-, так и в среднесрочной перспективе. Число осложнений в этом исследовании было невелико, а возникшие осложнения обычно хорошо поддавались лечению. Будет интересно сравнить быструю технику ВББК с другими техниками, оценив их на протяжении более длительного времени с использованием сходных метрологических инструментов.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить Elanco за разрешение использовать анкету LOAD в этом исследовании. Кроме того, они хотели бы поблагодарить персонал обеих клиник за помощь в сборе данных для этого исследования, особенно Рут Джонс и Викторию Тадд.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Литература

- Bielecki, M. J., Schwandt, C. S. & Scharvogel, S. (2014) Effect of tibial subluxation on the measurements for tibial tuberosity advancement in dogs with cranial cruciate ligament deficiency // *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 27, 470–477.
- Brunel, L., Etchepareborde, S., Barthelemy, N., *et al.* (2013) Mechanical testing of a new osteotomy design for tibial tuberosity advancement using the modified Maquet technique // *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 26, 47–53.
- Calco, I., Aisa, J., Chase, D., *et al.* (2014) Tibial tuberosity fracture as a complication of tibial tuberosity advancement // *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 27, 148–154.
- Denner, R., Kipfer, N. M., Tepic, S., *et al.* (2006) Inclination of the patellar ligament in relation to flexion angle in stifle joints of dogs without degenerative joint disease // *American Journal of Veterinary Research* 67, 1849–1854.
- Etchepareborde, S., Mills, J., Busoni, V., *et al.* (2011) Theoretical discrepancy between cage size and efficient tibial tuberosity advancement in dogs treated for cranial cruciate ligament rupture // *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 24, 27–31.
- Forster, K. E., Wills, A., Torrington, A. M., *et al.* (2012) Complications and owner assessment of canine total hip replacement: a multicenter internet based survey // *Veterinary Surgery* 41, 545–550.
- Hercoc, C. A., Pinchbeck, G., Giejda, A., *et al.* (2009) Validation of a client-based clinical metrology instrument for the evaluation of canine elbow osteoarthritis // *Journal of Small Animal Practice* 50, 266–271.
- Hoffmann, D. E., Miller, J. M., Ober, C. P., *et al.* (2006) Tibial tuberosity advancement in 65 canine stifles // *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 19, 219–227.
- Hottinger, H. A., DeCamp, C. E., Olivier, N. B., *et al.* (1996) Non-invasive kinematic analysis of the walk in healthy large-breed dogs // *American Journal of Veterinary Research* 57, 381–388.
- Metelman, L. A., Schwarz, P. D., Salman, M., *et al.* (1995) An evaluation to three different cranial cruciate ligament surgical stabilization procedures as they relate to postoperative meniscal injuries; a retrospective study of 665 stifles // *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 8, 118–123.
- Montavon, P. M., Damur, D. M. & Tepic, S. (2002) Advancement of the tibial tuberosity for the treatment of the cranial cruciate ligament deficient stifle. Proceedings of the 1st World Orthopaedic Veterinary Congress. September 5 to 8, 2002, Munich, Germany. p 152.
- Ramirez, J. M., Barthelemy, N., Noel, S., *et al.* (2015) Complications and outcome of a new modified Maquet technique for treatment of cranial cruciate ligament rupture in 82 dogs // *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 28, 339–346.
- Samoy, Y., Verhoeven, G., Bosmans, T., *et al.* (2015) TTA Rapid: description of the technique and short term clinical trial results of the first 50 cases // *Veterinary Surgery* 44, 474–484.
- Slocum, B. & Slocum, T. D. (1993) Tibial plateau leveling osteotomy for repair of cranial cruciate ligament rupture in the canine // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 23, 777–795.
- Thieman, K. M., Tomlinson, J. L., Fox, D. B., *et al.* (2006) Effect of meniscal release on rate of subsequent meniscal tears and owner-associated outcome in dogs with cruciate disease treated with tibial plateau leveling osteotomy // *Veterinary Surgery* 35, 705–710.
- Walton, B. M., Cowderoy, B., Lascelles, D., *et al.* (2013) Evaluation of construct and criterion validity for the “Liverpool osteoarthritis in dogs” (LOAD) clinical metrology instrument and comparison to two other instruments // *PLoS One* 8, e58125.

Эффекты дексмететомидина у собак при введении в точку иглоукалывания GV20 по сравнению с внутримышечным введением

Цель: сравнить седативные эффекты дексмететомидина у собак после внутримышечного введения и введение в точку иглоукалывания GV20 (управляющий меридиан 20).

Материалы и методы: для седации шести собак использовали дексмететомидин в дозе 125 мкг/м², который вводили внутримышечно в ягодичные мышцы или подкожно в точку иглоукалывания, а также в произвольном порядке. Седацию и обезболивание оценивали слепым способом до и после введения через регулярные интервалы в течение 90 минут или до полного восстановления собак. Длительность и качество седации оценивали при помощи числовой шкалы оценки седации и динамической и интерактивной визуальной аналоговой шкалы. Кроме того, обезболивание оценивали по числовой шкале. Записывали частоту сердечных сокращений и частоту дыхания, а также ректальную температуру.

Результаты: оценки седации и обезболивания были значительно выше при введении дексмететомидина в точку GV20 по сравнению с обычным внутримышечным введением. Длительность седации в группе инъекции в точку иглоукалывания была выше, чем в группе внутримышечного введения (93 ± 38 и 41 ± 16 минут). Брадикардия была значительно выраженнее после введения в точку иглоукалывания, чем при внутримышечном введении, в то время как частота дыхания и ректальная температура не различались между путями введения.

Клиническая значимость: введение в точку иглоукалывания GV20 (управляющий меридиан 20) повышало длительность и степень седации и обезболивающие эффекты дексмететомидина по сравнению с внутримышечным способом.

A. Pons*, S. Canfran†, J. Benito‡, R. Cediel-Algovia† and I. A. Gomez de Segura†,1

Journal of Small Animal Practice (2017) 58, 23–28

DOI: 10.1111/jsap.12601

Принято: 10 августа 2016 г.;

опубликовано онлайн: 14 ноября 2016 г.

* Ветеринарный центр los Delfines, Мадрид 28822, Испания

† Кафедра ветеринарной терапии и хирургии, ветеринарный факультет, Мадридский университет Комплутенсе, Мадрид 28040, Испания

‡ Кафедра клинических наук, ветеринарный факультет, Университет Монреалья, Сент-Иасент, QC J2S 2M2, Канада

¹ Для переписки: iagsegura@vet.ucm.es

ВВЕДЕНИЕ

Введение иглы в определенные анатомические точки может дать седативный и анксиолитический эффект [9, 13, 15, 23, 31], возможно, затрагивающий опиоидную и адренергическую системы [14, 26], а также высвобождение эндогенного нейромедиатора [9, 14]. Стимуляция точек иглоукалывания управляющего меридиана 20 (GV20) и Инь-тан может вызвать седацию у людей [14, 20, 23]. Точка иглоукалывания GV20 располагается на дорсальной средней линии черепа в месте пересечения с фронтальной линией,

А



В

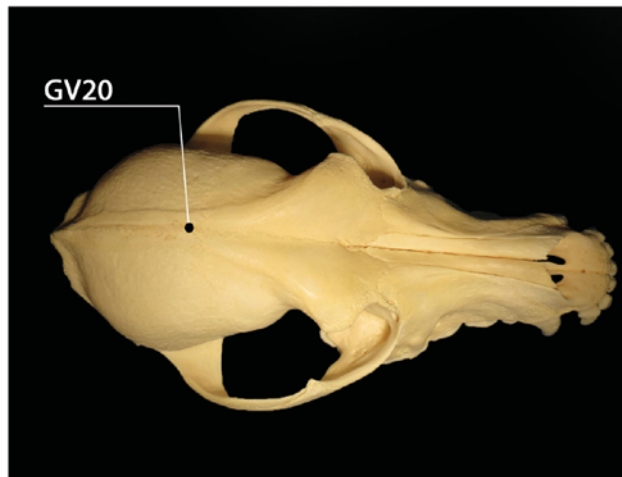


Рис. 1. Точка иглоукалывания «управляющий меридиан 20» (GV20) для инъекции у собак. Вид сбоку и сверху

соединяющей ростральные части оснований обоих ушей, у рострального конца наружного сагиттального гребня [11] (рис. 1), тогда как точка иглоукальвания Инь-тан расположена на середине расстояния между медиальными концами бровей [14]. Возможно, седативный эффект, создаваемый воздействием на точки иглоукальвания GV20 и Инь-тан у собак, опосредован активацией α_2 -адренорецепторов, поскольку его можно обратить атипамезолом, специфическим антагонистом α_2 -рецепторов, но не антагонистом опиоидов налоксоном [14]. Эти точки иглоукальвания описаны также у лошадей (GV1) [21], и электроакупунктура в точках GV20 и Инь-тан вызывает успокоение у собак [15].

Лекарства в точки иглоукальвания вводят с целью повышения их эффективности; такой способ применяется для людей [6] и животных [3, 4, 21, 29]. У собак низкая доза ксилазина 0,1 мг/кг, введенная в точку Инь-тан, вызывает соответствующую седацию [3]. Мы предположили, что та же доза агониста α_2 -адренергических рецепторов дексметомидина [2, 8], введенная в точку иглоукальвания GV20, должна обеспечить более высокую степень седации, чем при внутримышечном введении (в/м). Это исследование проведено для сравнения седативных эффектов дексметомидина, вводимого собакам и кошкам в/м или в точку GV20.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это исследование было одобрено местной комиссией учреждения по уходу и использованию животных (CSEEA-NCVC 09/2014).

Животные

Для исследования взяли шесть кобелей породы бигль (Isoquimen; Sant Feliu de Codines, Испания) весом $13,8 \pm 0,9$ кг (диапазон 12,6–15,0 кг) и возрастом 58 ± 5 месяцев (диапазон 54–65 мес.). Животные содержались группами и были признаны здоровыми после клинического осмотра и стандартных анализов крови (клинический и биохимический анализ). Упитанность всех собак была больше 5 по шкале 1–9 [17, 22]. Корм и воду давали неограниченно; за 12 часов до экспериментальных процедур убирали корм, но оставляли воду.

План исследования

Проведено проспективное, рандомизированное перекрестное, слепое экспериментальное исследование. Каждая собака получила 125 мкг/м² дексметомидина^a (Дексомитор; Esteve), который вводили в две анатомические точки двумя способами: (1) в группе в/м введения — в ягодичные мышцы и (2) в группе GV20 — подкожно в точку иглоукальвания GV20 с интервалом не менее одной недели между введениями. Доза 125 мкг/м² соответствует примерно 5 мкг/кг для средней собаки массой 20 кг. Со-

Таблица 1. Субъективные критерии, использовавшиеся для оценки седации и обезболивания (на основе [10])

Оценка седации (0–9)	
0	Норма
1	Собака выглядит уставшей, но стоит
2	Собака лежит, может перевернуться на грудь
3	Собака лежит, поднимается с трудом
4	Неспособность встать
Реакция на шум (хлопок в ладоши)	
0	Чувствительная или нормальная
1	Слабая
2	Отсутствует
Мышечный тонус челюсти и языка	
0	Нормальный
1	Слегка ослаблен, язык не удается вытянуть, или он вытягивается, но с трудом
2	Слабый, язык можно вытянуть, но собака способна убрать его
3	Очень слабый, язык легко вытягивается, и собака не может убрать его
Оценка обезболивания (0–3)	
Реакция отдергивания конечности при щипке межпальцевого пространства	
0	Гиперчувствительность или норма
1	Слегка ослаблена
2	Очевидно слабая
3	Отсутствует

баки распределяли на группы случайным образом (www.randomization.com) для назначения первого из двух способов введения; три собаки сначала получили препарат в/м. Перед инъекцией каждую собаку помещали в тихую комнату с контролируемым климатом и оставляли на 15 минут для привыкания. Инъекции всегда делал один исследователь (AP). В/м инъекции в среднюю ягодичную мышцу делали в точку на середине расстояния между большим вертелом бедренной кости и крылом подвздошной кости, иглу вводили перпендикулярно коже при положении собаки стоя [2]. Инъекции в точку иглоукальвания GV20 (рис. 1) делали в точке пересечения дорсальной средней линии черепа и фронтальной линии, соединяющей ростральные края оснований обоих ушей, у рострального конца наружного сагиттального гребня [11]. Для введения препаратов использовали иглу 22G 0,7 мм, подкожно в группе GV20 и в/м в группе в/м введения, в обоих случаях иглу вводили перпендикулярно коже; убедившись, что игла не попала в кровеносный сосуд, быстро делали инъекцию с помощью шприца 1 мл. Средний введенный объем в обеих группах составил 0,6 мл. После инъекции собак оставляли в тихой комнате и оценивали седацию через определенные промежутки времени; оценку проводил один наблюдатель (SC), которому была неизвестна схема рандомизации. Все эксперименты проводили в одной и той же комнате. Седацию и обезболивание оценивал один и тот же сотрудник; рефлекс отдергивания оценивали сразу после оценки седации через каждый период времени.

Таблица 2. ЧСС и ЧД, среднее ± СО у собак в разное время (Т0 — Т135, минут) после введения 125 мкг/м² дексметомидина в/м или п/к в точку иглокальвания GV20

Время (минут)	ЧСС (уд/мин)		ЧД (в минуту)	
	GV20	в/м	GV20	в/м
0 (начало)	110,0 ± 33,0	112,3 ± 29,6	21,0 ± 6,8	26,4 ± 2,2
5	65,3 ± 15,1	88,7 ± 27,2	18,4 ± 4,6	22,0 ± 5,2
10	60,0 ± 12,4	82,0 ± 20,2	20,0 ± 5,7	22,0 ± 2,3
15	49,0 ± 6,4	80,3 ± 25,8	17,3 ± 4,1	24,0 ± 8,8
30	48,0 ± 5,7	75,3 ± 24,6	18,0 ± 4,9	14,7 ± 3,3
45	46,0 ± 11,5	70,7 ± 22,3	16,0 ± 5,1	18,7 ± 3,3
60	48,0 ± 8,0	63,3 ± 11,4	16,7 ± 6,4	20,0 ± 4,4
75	58,7 ± 19,5	69,3 ± 14,5	22,0 ± 13,3	19,0 ± 5,6
90	58,7 ± 17,1	73,3 ± 14,0	15,2 ± 3,3	19,2 ± 4,4
105	53,5 ± 18,0		16,0 ± 5,7	
120	60,0 ± 6,9		16,0 ± 4,0	
135	74,7 ± 6,1		17,3 ± 4,6	

Таблица 3. Ректальная температура, среднее ± СО, у собак через разные промежутки времени (от Т0 до Т135) после инъекции дексметомидина (125 мкг/м²) в/м или подкожно в точку иглокальвания GV20

Время (минут)	GV20	в/м
0 (начало)	38,7 ± 0,2	38,7 ± 0,2
90	37,3 ± 0,8	38,1 ± 0,1

GV20 — управляющий меридиан 20, в/м — внутримышечное введение.

Оценки и сбор данных

Степень седации оценивали через каждый промежуток времени при помощи описанной ранее числовой шкалы оценки седации (NRS) [10], а также динамической и интерактивной визуальной аналоговой шкалы (DIVAS). При каждой оценке по DIVAS ставили метку на 100-мм шкале без делений; левый конец (0) соответствовал «отсутствию седации», а правый конец (100 мм) — «наибольшей возможной седации» [18]. Обезболивание оценивали с помощью числовой шкалы по рефлексу отдергивания задней конечности при щипке межпальцевого пространства вместе с осознанной реакцией (табл. 1) [10]. Соответствие между оценкой и реакцией было следующим: 0 — четкое и быстрое отдергивание пальца, собака смотрит на палец; 1 — медленное отдергивание пальца, собака может смотреть на палец или нет; 2 — медленное и неполное отдергивание пальца, собака не смотрит вниз; 3 — собака не отдергивает палец и не смотрит вниз. Также описывали длительность седации и обезболивания. Длительность седации определяли как время, на протяжении которого оценки превышали 0 (седация по шкалам NRS и DIVAS, обезболивание по шкале NRS). Кроме того, оценивали и записывали частоту сердечных сокращений (ЧСС; измеряли путем аускультации), частоту дыхания (ЧД), ректальную температуру (РТ) и температуру в комнате (КТ).

Данные (NRS и DIVAS, оценки обезболивания, ЧСС, ЧД) у всех собак записывали в 0 момент времени (исходный), затем через 5, 10, 15 минут и в последующем через каждые 15 минут вплоть

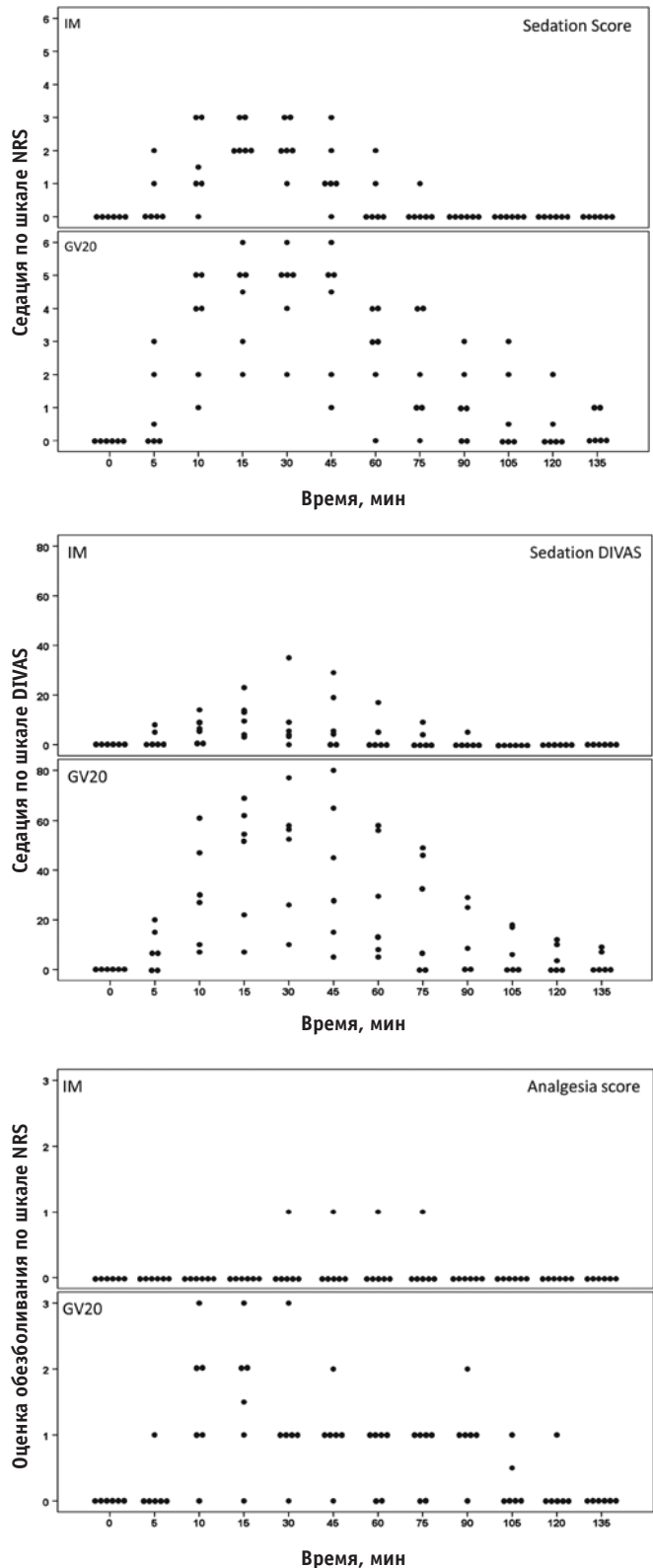


Рис. 2. Точечная диаграмма седации при оценке по часовой шкале (NRS) (А), по динамической и интерактивной визуальной шкале (В) и обезболивания по шкале NRS (С) у шести собак, которым вводили 125 мкг/м² дексметомидина подкожно в точку иглокальвания GV20 либо внутримышечно (в/м) в ягодичные мышцы

до 90 минут после введения препарата (9 временных точек, включая исходную) или до полного восстановления (NRS и DIVAS = 0, что соответствует отсутствию седации) через 15-минутные интервалы, если требовалось (максимум до 135 минут). Для каждой собаки в каждой группе вычисляли общую оценку по оценкам через все временные периоды по шкалам NRS, DIVAS и обезболивания. РТ всех собак и КТ записывали в исходный момент и через 90 минут либо на момент последней записи. Также записывали любые нежелательные явления.

Статистический анализ

В предыдущих исследованиях вводили более высокие дозы медетомидина при оценке седации [10]. Так как рассматривались более низкие дозы, вычисление размера выборки было основано на предварительных данных с $n = 3$ животных, т.е. исследование на шести собаках должно было иметь статистическую мощность 80 % и значение альфа 0,05. Вариабельность в контрольной группе составила 0,6 (СО; среднее 2,7), а ожидаемое увеличение 1,1 (величина эффекта) при оценке седации через 30 минут после введения считалось статистически значимым (изменение 40 %). Размер выборки определяли при помощи статистической программы (Statgraphics centurion 17, Statpoint Technologies). Исследуемая гипотеза заключалась в том, что разные способы введения должны дать различные оценки седации по шкалам NRS и DIVAS, а также оценки обезболивания. Числовые данные исследовали на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Параметрические данные (среднее \pm СО, частота сердечных сокращений, ЧД и температура) и непараметрические данные [медиана (диапазон); длительность и общая оценка седации по шкалам NRS, DIVAS и обезболивания по шкале NRS] при обоих способах введения сравнивали (попарно) с помощью дисперсионного анализа повторных измерений и знакового рангового критерия Уилкоксона соответственно. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Для статистического анализа использовали стандартную программу (IBM SPSS Statistics V22.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая оценка седации по шкалам NRS и DIVAS и общая оценка обезболивания по шкале NRS в группе GV20 была значительно выше, чем в группе в/м введения ($p < 0,05$). Обезболивающий эффект (оценка выше нуля) обнаружен у пяти собак в группе GV20, в то время как в группе в/м введения всего одна собака имела оценку выше нуля. Длительность седации и обезболивания в группе GV20 была выше, чем в группе в/м введения (NRS: 93 ± 38 и 41 ± 16 минут соответственно; $p = 0,028$; DIVAS: 93 ± 35

и 40 ± 30 минут соответственно; $p = 0,028$. Обезболивание: 67 ± 44 и 8 ± 18 минут соответственно, $p = 0,042$) (рис. 2).

Максимальная выраженность седации отмечена через 15–30 минут после введения обоими способами. Максимальное медианное значение NRS отмечено через 30 минут в группе GV20 (оценка 5,0) и через 15–30 минут в группе в/м введения (оценка 2,0). Максимальное значение по шкале DIVAS получено через 15 минут как в группе GV20 (54,5 мм), так и в группе в/м введения (10,3 мм).

Дексмететомидин уменьшал ЧСС в обеих группах, но в большей степени в группе GV20 (минимальные значения ЧСС 46 ± 12 и 63 ± 11 уд/мин в группах GV20 и в/м введения соответственно; $p = 0,044$). ЧД снизилась, но значительно не различалась между группами ($p = 0,304$) (табл. 2). Исходная РТ была сходной в обеих группах ($38,7 \pm 0,2$ °C и $38,7 \pm 0,2$ °C в группах GV20 и в/м введения соответственно) и была сниженной к концу исследования без различий между группами введения ($p = 0,156$) (табл. 3). КТ была одинаковой в обеих группах ($22,0 \pm 0,4$ °C и $21,8 \pm 0,4$ °C в группах GV20 и в/м введения соответственно; $p = 0,971$) (табл. 2). И наконец, у двух собак в группе GV20 возникла рвота через 5 минут после введения препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Введение дексмететомидина в точку иглоукальвания GV20 повышает его седативное и обезболивающее действие, а также длительность действия по сравнению с в/м введением. Таким образом, введение в точку GV20 можно рассматривать как способ достижения большей интенсивности и (или) длительности седации у здоровых собак при одинаковых дозах дексмететомидина.

Введение ксилазина в точку Инь-тан также вызывает седацию у собак. Степень седации была немного ниже, чем после в/м введения, хотя тот факт, что доза для введения в точку Инь-тан составляла всего 1/10 от внутримышечной дозы (1 мг/кг), дает основания полагать усиление действия препарата при введении в точку иглоукальвания [3]. Хотя при введении в определенные точки иглоукальвания возможные усиление седативного действия в некоторой степени, вероятно, что дозы различаются менее чем в 10 раз. В настоящем исследовании использовались идентичные дозы дексмететомидина, и максимальная медианная выраженность седации при введении в точку GV20 была в 2,5 (оценка седации) и 5,0 (DIVAS) раз выше, чем при в/м введении. Сходным образом длительность седации удваивалась при введении в точку GV20.

Ожидалось, что усиление эффектов дексмететомидина при введении в точку GV20 должно снизиться, если ввести препарат в любую другую точку головы, не относящуюся к точкам иглоукальвания.

Насколько известно авторам, в литературе нет публикаций, подтверждающих усиление действия седативного препарата при подкожном введении в голову по сравнению с другими частями тела. Однако добавление еще одной группы с введением препарата близко к точке GV20, но за ее пределами, прояснило бы фактический эффект введения препарата в конкретную точку иглоукальвания.

Показано, что и стимуляция точки GV20, и введение дексмедетомидина вызывает торможение нейронов голубого пятна [7, 14]. Помимо нескольких других функций, голубое пятно участвует в циклах сна и бодрствования, а также обезболивания [25, 28]. У собак иглоукальвание в точках GV20 и Инь-тан вызывало седацию, возможно, связанную с α_2 -адренергической системой [14]. Дексмедетомидин может действовать за счет связывания α_2 -адренергических рецепторов в этих точках иглоукальвания [7], и опиоиды также могут действовать на этом уровне [1, 25]. У собак иглоукальвание в точке GV20 вызывает 20-минутную седацию, которую определяли по электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [13], а у свиней способствовало сну [29]. Наблюдаемое усиление действия дексмедетомидина при введении в точку иглоукальвания GV20 дает основания предполагать аддитивное или превышающее аддитивное седативное и обезболивающее действие. Однако стимуляция точки иглоукальвания GV20 у крыс повышала двигательную активность [5], что дает основания предполагать видоспецифичное действие. Возможно, что обезболивающие эффекты включают модуляцию субъединиц 1 типа рецептора N-метил-D-аспартата в гиппокампе [19].

Оценки обезболивания также были выше при введении дексмедетомидина в точку иглоукальвания GV20, что дает основания предполагать повышение эффекта. В качестве суррогатного показателя обезболивания использовали рефлекс отдергивания [10], так как обезболивающее действие дексмедетомидина и медетомидина опосредовано преимущественно спинальными реакциями [12]. Этот метод описан в качестве способа оценки обезболивающего действия агонистов α_2 -адренорецепторов [10, 16, 24]. Тем не менее эти препараты способны также влиять на спинальные рефлексы, и, таким образом, рефлекс отдергивания может быть не самым достоверным способом оценки обезболивания при применении седативного средства, и возможно, что для этой цели лучше подойдут альтернативные болевые раздражители, такие как электрическое раздражение кожи [30].

При введении дексмедетомидина в точку иглоукальвания GV20 ЧСС снижалась в большей степени, и это наблюдение согласуется с наблюдаемым более высоким седативным и обезболивающим эффектом. Если сходные эффекты наблюдались у со-

бак при введении ксилазина в точку иглоукальвания Инь-тан или в/м введении, отмечен также сходный эффект в виде брадикардии [3]. Однако ЧД не изменилась в этой и предыдущих работах [3, 21], как и температура тела. Таким образом, остается неясным, может ли потенциация более низких доз этих препаратов фактически снизить нежелательные явления [21].

У собак агонисты α_2 -рецепторов могут индуцировать рвоту за счет стимуляции хеморецепторной триггерной зоны, которая расположена в непосредственной близости к голубому пятну мозга [27]. Введение дексмедетомидина в точку иглоукальвания GV20 усиливало седативное и обезболивающее действие, а также побочные явления, такие как брадикардия и рвота. Этот последний эффект не отмечен в сходном исследовании, в котором ксилазин вводили в точку иглоукальвания Инь-тан [3], хотя в нем внутримышечно вводили в 10 раз большую дозу, что может объяснить более высокую частоту рвоты. Более низкая доза дексмедетомидина, введенная в точку иглоукальвания GV20, могла снизить частоту рвоты.

Цель настоящего исследования — оценить, усиливает ли путь введения эффекты дексмедетомидина. Таким образом, собирали основные данные о сердечной деятельности и дыхании, а также температуре тела, однако измерение артериального давления, пульс-оксиметрию или капнографию не использовали. Кроме того, число животных в этом исследовании было малым и, возможно, недостаточным для установления различий в температуре тела.

В заключение, подкожное введение дексмедетомидина собакам в точку иглоукальвания GV20 усиливало седативное и обезболивающее действие по сравнению с такой же дозой, введенной в/м. Брадикардия также усиливалась, что дает основания предполагать усиление эффектов этого препарата при введении в точку иглоукальвания.

Благодарность

Авторы благодарят д-ра Хорхе Кристобаля из компании Escuphar Animal Healthcare за поддержку этого исследовательского проекта.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с публикацией этой работы. Исследование проведено на базе Мадридского университета Комплутенсе при финансировании компании Escuphar Animal Healthcare. Финансирование заключалось в предоставлении седативного препарата дексмедетомидина и средств на редактирование и литературную правку конечной рукописи. В остальном это не влияло на план исследования, сбор и анализ данных и интерпретацию результатов.

Литература

1. Bie, B., Fields, H. L., Williams, J. T., et al. (2003) Roles of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia // *The Journal of Neuroscience* 23, 7950–7957.
2. Carter, J. E., Lewis, C. & Beths, T. (2013) Onset and quality of sedation after intramuscular administration of dexmedetomidine and hydromorphone in various muscle groups in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 243, 1569–1572.
3. Cassu, R. N., Melchert, A., Canoa, J. T., et al. (2014) Sedative and clinical effects of the pharmacopuncture with xylazine in dogs // *Acta Cirurgica Brasileira* 29, 47–52.
4. Chang, I. A. & Namsung, U. (2013) Induction of regenerative responses of injured sciatic nerve by pharmacopuncture therapy in rats // *Journal of Acupuncture and Meridian Studies* 6, 89–97.
5. Chang, Y. H., Hsieh, M. T. & Cheng, J. T. (1996) Increase of locomotor activity by acupuncture on Bai-Hui point in rats // *Neuroscience Letters* 211, 121–124.
6. Cheon, S., Zhang, X., Lee, I. S., et al. (2014) Pharmacopuncture for cancer care: a systematic review // *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2014, 804746.
7. Chiu, T. H., Chen, M. J., Yang, Y. R., et al. (1995) Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurones: intracellular recording in vitro // *European Journal of Pharmacology* 285, 261–268.
8. Congdon, J. M., Marquez, M., Niyom, S., et al. (2011) Evaluation of the sedative and cardiovascular effects of intramuscular administration of dexmedetomidine with and without concurrent atropine administration in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 239, 81–89.
9. Fassoulaki, A., Paraskeva, A., Patris, K., et al. (2003) Pressure applied on the extra 1 acupuncture point reduces bispectral index values and stress in volunteers // *Anesthesia and Analgesia* 96, 885–890 (table of contents).
10. Granholm, M., McKusick, B. C., Westerholm, F. C., et al. (2007) Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole // *Veterinary Record* 160, 891–897.
11. Hwang, Y. & Limehouse, J. (2001) Canine acupuncture atlas. In: *Veterinary Acupuncture, Ancient Art to Modern Medicine*. 2nd edn. Ed A. M. Schoen. Mosby, St. Louis, MO, USA, pp 127–148.
12. Kalso, E. A., Poyhia, R. & Rosenberg, P. H. (1991) Spinal antinociception by dexmedetomidine, a highly selective alpha 2-adrenergic agonist // *Pharmacology & Toxicology* 68, 40–43.
13. Kim, M. S. & Nam, T. C. (2006) Electroencephalography (EEG) spectral edge frequency for assessing the sedative effect of acupuncture in dogs // *Journal of Veterinary Medical Science* 68, 409–411.
14. Kim, M. S. & Seo, K. M. (2007) Effects of atipamezole and naloxone on electroencephalographic spectral edge frequency 95 in dogs sedated by acupuncture at GV20 and Yintang point // *Journal of Veterinary Medical Science* 69, 577–579.
15. Kim, M. S., Soh, K. S., Nam, T. C., et al. (2006) Evaluation of sedation on electroencephalographic spectral edge frequency 95 in dogs sedated by acupuncture at GV20 or Yintang and sedative combination // *Acupuncture and Electro-Therapeutics Research* 31, 201–212.
16. Kuusela, E., Raekallio, M., Anttila, M., et al. (2000) Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23, 15–20.
17. Laflamme, D. (1997) Development and validation of a body condition score system for dogs // *Canine Practice* 22, 10–15.
18. Lascelles, B. D., Cripps, P. J., Jones, A., et al. (1998) Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy // *Veterinary Surgery* 27, 568–582.
19. Li, Q., Yue, N., Liu, S. B., et al. (2014) Effects of chronic electroacupuncture on depression- and anxiety-like behaviors in rats with chronic neuropathic pain // *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2014, 158987.
20. Litscher, G. (2004) Effects of acupressure, manual acupuncture and Laserneedle acupuncture on EEG bispectral index and spectral edge frequency in healthy volunteers // *European Journal of Anaesthesiology* 21, 13–19.
21. Luna, S. P., Angeli, A. L., Ferreira, C. L., et al. (2008) Comparison of pharmacopuncture, aquapuncture and acepromazine for sedation of horses // *Evidencebased Complementary and Alternative Medicine* 5, 267–272.
22. Mawby, D. I., Bartges, J. W., d'Avignon, A., et al. (2004) Comparison of various methods for estimating body fat in dogs // *Journal of the American Animal Hospital Association* 40, 109–114.
23. Paraskeva, A., Melemini, A., Petropoulos, G., et al. (2004) Needling of the extra 1 point decreases BIS values and preoperative anxiety // *American Journal of Chinese Medicine* 32, 789–794.
24. Poree, L. R., Guo, T. Z., Kingery, W. S., et al. (1998) The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral alpha2-adrenoceptors // *Anesthesia and Analgesia* 87, 941–948.
25. Samuels, E. R. & Szabadi, E. (2008) Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation // *Current Neuropharmacology* 6, 235–253.
26. Sher, L. (1998) The role of the endogenous opioid system in the effects of acupuncture on mood, behavior, learning, and memory // *Medical Hypotheses* 50, 475–478.
27. Sinclair, M. D. (2003) A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice // *Canadian Veterinary Journal* 44, 885–897.
28. Stenberg, D. (1989) Physiological role of alpha 2-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine // *Acta Veterinaria Scandinavica. Supplement* 85, 21–28.
29. Takeishi, K., Horiuchi, M., Kawaguchi, H., et al. (2012) Acupuncture improves sleep conditions of minipigs representing diurnal animals through an anatomically similar point to the acupoint (GV20) effective for humans // *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2012, 472982.
30. Vainio, O., Vaha-Vahe, T. & Palmu, L. (1989) Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 12, 225–231.
31. Yi, P. L., Tsai, C. H., Lin, J. G., et al. (2004) Effects of electroacupuncture at 'Anmian (Extra)' acupoints on sleep activities in rats: the implication of the caudal nucleus tractus solitarius // *Journal of Biomedical Science* 11, 579–590.

Применение вакцины «Онцепт» против меланомы для лечения 69 собак со злокачественной меланомой ротовой полости в Великобритании

Цель: прогноз при злокачественной меланоме ротовой полости от неблагоприятного до осторожного в связи с инвазивным ростом и высокой вероятностью метастазирования. Вакцина против меланомы «Онцепт» лицензирована для лечения собак с локализованной меланомой ротовой полости II или III стадии; это ретроспективное исследование проведено для оценки выживаемости больных собак, получающих вакцину, в Великобритании.

Материалы и методы: рассматривали истории болезни собак со злокачественной меланомой ротовой полости, подтвержденной гистологически, получавших вакцину в рамках своего лечения. Проводили анализ выживаемости с потенциальными прогностическими факторами.

Результаты: в исследование включили 69 собак; медиана времени выживания 56 собак со стадией от I до III, ранее получавших терапию местно-распространенного заболевания, составила 455 дней (95 % ДИ 324–586 дней). На основании анализа выживаемости Каплана-Мейера со связанной оценкой лог-рангового критерия в данной популяции не обнаружено значимых прогностических показателей. Из 13 пациентов с макроскопическими признаками заболевания, получавших лечение только вакциной или комбинированную терапию, клинический ответ отмечен у 8. Три пациента со злокачественной меланомой ротовой по-

лости IV стадии прожили 171, 178 и 288 дней с постановки диагноза.

Клиническая значимость: время выживания пациентов, получавших лечение вакциной против меланомы в нашем исследовании, было сходно с таковым у аналогичных пациентов, получавших вакцину в США. У пациентов с макроскопическими признаками заболевания наблюдался ответ на лечение, таким образом, вакцину можно рассматривать в качестве паллиативного средства для собак с заболеванием IV стадии.

S. Verganti^{*1}, D. Berlato^{*}, L. Blackwood[†], I. Amores-Fuster[‡], G. A. Polton[‡], R. Elders^{*}, R. Doyle[§], A. Taylor[¶] and S. Murphy^{*}

Journal of Small Animal Practice (2017) 58, 10–16

DOI: 10.1111/jsap.12613

Принято: 10 октября 2016 г.

^{*} Animal Health Trust, Kentford, Newmarket CB8 7UU

[†] Ветеринарная школа, Ливерпульский университет, Ливерпуль, Merseyside L3 5DA

[‡] Специализированная ветеринарная служба North Downs, Bletchingley, Redhill RH1 4QP

[§] Специализированная ветеринарная служба Davies, Higham Gobion, Hitchin SG5 3HR

[¶] Королевский Ветеринарный колледж, Kings Cross, London NW1 0TU

¹ Для переписки: sara.verganti@aht.org.uk

ВВЕДЕНИЕ

Меланома — самая распространенная злокачественная опухоль ротовой полости у собак [24, 27]. Обычно характеризуется агрессивным локальным ростом и высокой способностью к метастазированию на раннем этапе, особенно в региональные лимфатические узлы и легкие [7, 18]. Однако отдельные опухоли могут различаться по поведению, поскольку опубликованные данные о времени выживания широко варьируют [21]. Кроме того, некоторая часть опухолей ротовой полости хорошо дифференцирована при гистологическом исследовании, что связано с хорошим прогнозом после хирургического лечения без других дополнительных методов [11, 28].

Без лечения собаки со злокачественной меланомой ротовой полости (ЗМРП) умирают из-за прогрес-

сирования болезни (ПБ) и (или) метастазирования через два месяца (медиана) [15]. После традиционного лечения [хирургическое удаление, лучевая терапия (ЛТ) и/или химиотерапия] медиана времени выживания (МВВ) составляет от 4,8 до 12 месяцев [1, 5, 8, 12, 16, 19, 23, 29, 32]. Хирургическое лечение и ЛТ позволяют контролировать локальное распространение опухоли, и недавно было показано, что радикальная операция продлевает время выживания [31].

Тем не менее метастатическое поражение часто становится причиной смерти пациентов со ЗМРП [5, 19, 29]. Несколько исследований по оценке традиционной химиотерапии как адьювантной не смогли показать значительных преимуществ для выживания [9, 10, 19, 23, 25].

Меланома — очень иммуногенная опухоль [18]. Вакцина «Онцепт» (Merial, Далут, Джорджия,

США) произведена при помощи гена тирозиназы, встроенного в плазмидную ДНК; этот гликопротеин необходим для синтеза меланина и, как известно, усиленно экспрессируется в меланомах [3]. После многообещающих результатов исследования I фазы [4] Департамент сельского хозяйства США в 2007 г. выдал условную лицензию на эту вакцину как препарат для лечения местнораспространенной ЗМРП II/III у собак с контролируемым заболеванием. В проспективном клиническом исследовании 58 собак с ЗМРП II/III стадии с контролируемым местно-региональным распространением применение этой вакцины значительно увеличило время выживания по сравнению с историческими контролями [13]. В ретроспективном исследовании не удалось показать преимуществ применения вакцины для выживаемости в сходной выборке собак [21]. После лицензирования в США вакцину против меланомы начали использовать несколько специализированных ветеринарных центров в Великобритании для лечения собак с ЗМРП. Недавно было проведено ретроспективное исследование на 32 собаках в Великобритании с ЗМРП от I до III стадии, которых лечили вакциной против меланомы, при этом медиана времени выживания составила 355 дней; прогностических показателей не найдено [30]. Тем не менее в целом информация по этой теме остается скудной. Это ретроспективное исследование проведено для оценки времени выживания собак с ЗМРП, получавших вакцину против меланомы, в Великобритании, а также установления возможных прогностических показателей, способных влиять на выживание, и описания применения вакцины против меланомы для лечения пациентов с макроскопическими признаками болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Рассматривали истории болезни собак с ЗМРП, поступивших в пять специализированных ветеринарных центров Великобритании с января 2009 г. по декабрь 2012 г. (вакцина против меланомы стала доступна в Великобритании с января 2009 г.). Критериями включения был гистологический и (или) иммуногистохимический диагноз ЗМРП и применение вакцины против меланомы в рамках лечения. Собак с диагнозом хорошо дифференцированной меланомы ротовой полости или меланомы на покрытой шерстью части губы исключали из исследования в связи с более благоприятным прогнозом при данных типах по сравнению с меланомой, поражающей слизистую оболочку ротовой полости или губ [11, 26]. Также исключали пациентов с неполной информацией о стадии заболевания.

Таблица 1. Система определения стадии опухолей ВОЗ для собак со ЗМРП

Клиническая стадия	
I.	Опухоль диаметром менее 2 см
II.	Опухоль диаметром от 2 до 4 см
III.	Опухоль диаметром более 4 см и (или) признаки поражения региональных лимфатических узлов
IV.	Опухоль любого размера, любое состояние лимфатических узлов, признаки метастазов в отдаленные органы

Таблица 2. Характеристики 69 собак со ЗМРП, получавших вакцину против меланомы

Категория	Переменная	n (%)	
Порода	Чистопородные	47 (68,1)	
	Золотистый ретривер	15 (21,7)	
	Лабрадор-ретривер	5 (7,3)	
	Метисы	22 (31,9)	
Пол	Кобели кастрированные некастрированные	51 (73,9) 33 (47,8) 18 (26,1)	
	Суки кастрированные некастрированные	18 (26,1) 16 (23,2) 2 (2,9)	
	Расположение	Десна верхняя челюсть нижняя челюсть	22 (31,9) 18 (26,1)
		Губа (слизистая оболочка)	19 (27,5)
Язык		5 (7,3)	
Твердое нёбо		3 (4,4)	
Ротолотка		2 (2,9)	
Проведенные обследования до вакцинации	Клинический осмотр	69 (100)	
	Анализ крови	57 (82,6)	
	Рентген грудной клетки	40 (57,8)	
	Рентген брюшной полости	13 (18,8)	
	КТ грудной клетки брюшной полости	29 (42,0) 14 (20,3)	
	УЗИ брюшной полости	17 (24,6)	
	Оценка региональных лимфатических узлов	58 (84,1)	
	Цитология	50 (72,5)	
	Гистология	11 (15,9)	
Клиническая стадия	I	18 (26,1)	
	II	25 (36,2)	
	III	23 (33,3)	
	IV	3 (4,4)	
Способ лечения	Хирургическое полное иссечение Неполное иссечение Биопсия	69 (100) 15 (21,7) 52 (75,4) 2 (2,9)	
	Лучевая терапия первичного очага первичного очага и региональных лимфатических узлов	21 (30,4) 4 (5,8) 17 (24,6)	
	Системное лечение	28 (37,8)	
	НСПВП	17 (24,6)	
	Химиотерапия	12 (17,4)	
	Контроль локально-регионального распространения перед вакцинацией	Да	56 (81,2)
		Нет	13 (18,8)
остаточное первичное новообразование региональные лимфатические узлы		7 (10,1) 6 (8,7)	
Легкие		3 (4,4)	

КТ — компьютерная томография; НСПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 3. Протоколы лучевой терапии и химиотерапии для 69 пациентов с ЗМРП

Лучевая терапия		п (%)	Химиотерапия/ИТК		п (%)
Число пролеченных пациентов		21 (30,4)	Число пролеченных пациентов		12 (17,4)
Тип лечения			Тип лечения		
Адьювантная терапия в дополнение к операции		18 (26,1)	Адьювантная терапия в дополнение к операции и/или ЛТ		6 (8,7)
Основное лечение		1 (1,5)	В месте локального рецидива и/или		10 (14,5)
В месте локального рецидива		2 (2,9)	Развитие метастатического заболевания		
По отношению к вакцине против меланомы			По отношению к вакцине против меланомы		
До вакцины		11 (15,9)	До вакцины		5 (7,3)
Одновременно с вакциной		9 (13,0)	Одновременно с вакциной		4 (5,8)
После вакцины		1 (1,5)	После вакцины		11 (15,9)
Протокол			Протокол		
4 фракции x 8 Гр		16 (23,2)	Карбоплатин		5 (7,3)
4 фракции x 8,5 Гр		1 (1,5)	Карбоплатин и митоксантрон		1 (1,5)
4 фракции x 9 Гр		4 (5,8)	Метрономная терапия хлорамбуцилом/НСПВП		3 (4,4)
Обработка региональных лимфатических узлов		16 (23,2)	Метрономная терапия циклофосфамидом/НСПВП		4 (5,8)
Профилактически		10 (14,5)	Тоцераниба фосфат		3 (4,4)
Лимфатический узел (узлы) с метастазами		6 (8,7)			

Гр — грей; НСПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ЛТ — лучевая терапия; ИТК — ингибитор тирозинкиназы.

В каждом случае собирали следующую информацию: порода, пол, возраст, дата постановки диагноза, размер опухоли и местоположение в ротовой полости, состояние лимфатических узлов, проведенное обследование для определения стадии, степень контроля локального и регионального распространения непосредственно перед вакцинацией (определяемая как отсутствие видимых очагов в месте иссечения и в случаях метастатического поражения региональных лимфатических узлов — оперативное удаление узлов или ЛТ перед вакцинацией). Кроме того, записывали даты начальной вакцинации, число доз вакцины, нежелательные явления и другие препараты, кроме вакцины. Из результатов гистологического исследования извлекали следующую информацию: процент пигментированных опухолевых клеток, митоти-

ческий индекс (МИ) и степень захвата окружающей ткани при хирургическом иссечении. Иссечение считали полным, если ширина полоски здоровой ткани в самом узком месте была более 2 мм. Стадию опухоли определяли в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по характеру опухоли, поражению лимфатических узлов и метастазам (табл. 1). Для собак с макроскопическими признаками опухоли ответ оценивали ретроспективно по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) [20]. Вакцину вводили с помощью трансдермального устройства Vetjet по инструкциям производителя, как описано ранее [13]. «Индукционный курс» состоял из четырех доз с интервалом 14 дней; ревакцинацию проводили примерно раз в 6 месяцев. Встречались незначительные отклонения в графике вакци-

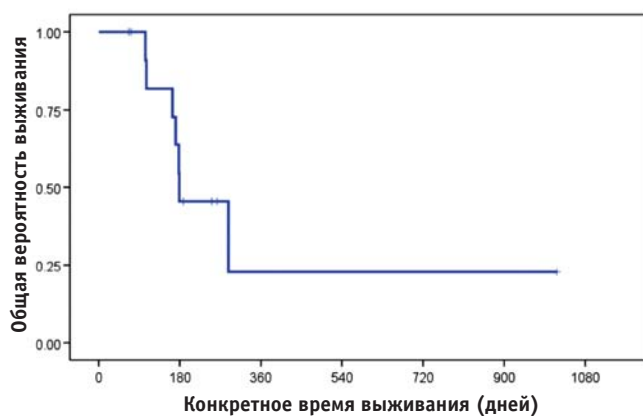


Рис. 1. График Каплана-Мейера, показывающий медиану времени выживания 56 пациентов с контролируемым локально-региональным распространением опухоли перед вакцинацией (стадии I–III). Общее время выживания составило 455 дней (95 % ДИ 324–586 дней). Крестики обозначают цензурированные данные

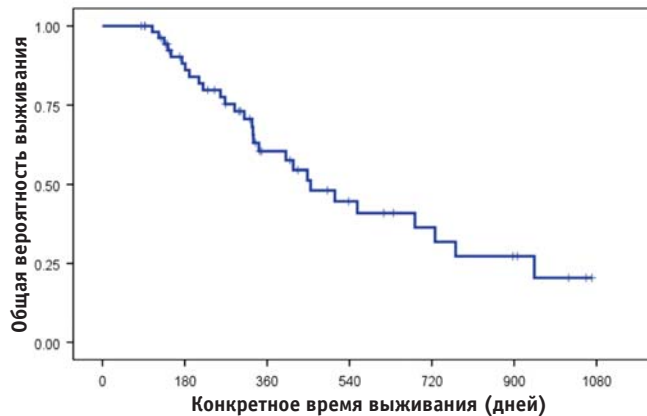


Рис. 2. График Каплана-Мейера, показывающий безрецидивный интервал у 56 пациентов с контролируемым локально-региональным распространением опухоли перед вакцинацией (стадии I–III). Общий безрецидивный интервал составил 222 дня (95 % ДИ 175–269 дней). Крестики обозначают цензурированные данные

нации, чтобы учесть пожелания владельцев. Информация о причинах смерти и наличии/отсутствии макроскопического или метастатического заболевания у пациентов, живых к концу исследования, оценивали по результатам клинического осмотра и (или) визуальной диагностики в клинике общего профиля или специализированном центре, если такие данные были доступны.

Анализ данных

Основными мерами результата были общее время выживания (ОВВ), определяемое как время от операции до смерти или эутаназии, и интервал без симптомов заболевания (ИБС), определяемый как время от операции до рецидива или развития метастатического заболевания или смерти. События определяли как смерть или эутаназия вследствие ЗМРП. Цензурировали собак, умерших или подвергшихся эутаназии по причинам, не связанным с меланомой, живых к концу исследования или недоступных для последующего наблюдения. Исследовали влияние на ОВВ следующих переменных: МИ (< 4/10 или \geq 4/10 митозов в поле зрения на большом увеличении), процент пигментации при гистологическом исследовании (< 50 % или > 50 % пигментированных опухолевых клеток), хирургический край (полное или неполное иссечение), стадия по критериям ВОЗ и состояние региональных лимфатических узлов (наличие или отсутствие метастазов). При статистическом анализе лимфатические узлы нормального размера, но не исследованные цитологически, считали не пораженными метастазами. Для построения графиков ОВВ в зависимости от возможных категориальных факторов риска использовали оценки выживаемости Каплана-Мейера, а лог-ранговый критерий использовали для сравнения влияния категориальных переменных на выживание. Значения $p < 0,05$ считали значимыми. Статистический анализ проводили с помощью коммерческой программы (IBM SPSS Statistics версия 20.0). В статистический анализ включали данные пациентов, у которых удалось добиться контроля локально-регионального распространения опухоли перед вакцинацией (стадии I–III), тогда как собаки с макроскопическими признаками заболевания рассматривались отдельно. В связи с малым числом пациентов в последней группе оценки выживаемости Каплана-Мейера использовали только для графика ОВВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Критериям включения соответствовали 69 собак; у 56 пациентов был достигнут контроль локально-регионального распространения опухоли до вакцинации, в то время как у 13 собак были макроскопические признаки опухоли. Медиана воз-

раста во всей популяции составила 10,9 лет (диапазон 5,2–15,4 лет). Данные о породе, поле, возрасте, клинической стадии, лечении и контроле локально-регионального распространения опухоли перед вакцинацией показаны в табл. 2. Отчеты о гистологическом исследовании были доступны для рассмотрения в 67 случаях. 59 опухолей (88,1 %) имели МИ \geq 4/10 полей зрения на высоком увеличении (медиана 35,0/10 полей зрения на высоком увеличении, диапазон 4–150/10 полей зрения), а в 24 (35,8 %) обнаружено менее 50 % пигментированных клеток. В табл. 3 показаны сведения о протоколах ЛТ и химиотерапии.

В 13 случаях вакцину против меланомы использовали в присутствии макроскопических признаков опухоли. У 8 собак наступил рецидив опухоли после операции (\pm ЛТ), и в трех из этих случаев обнаружено сопутствующее поражение региональных лимфатических узлов. Три из восьми пациентов одновременно получали нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), а один — ЛТ. В оставшихся случаях вакцину использовали в качестве паллиативного средства лечения метастатического заболевания с макроскопическими очагами в отдаленных органах (три случая) и первичной опухоли после инцизионной биопсии (один случай). У одной собаки вакцину начали применять до операции. Стадии опухоли у пациентов в группе с макроскопическими признаками заболевания распределились следующим образом: четыре животных со стадией I и по три животных со стадиями II–IV.

Было введено 307 доз вакцины против меланомы (среднее 4,5, медиана 4), начальную дозу вводили через (медиана) 42 дня после постановки диагноза (диапазон 4–409 дней). Большинство собак (76,8 %) получили 4 дозы вакцины; 16 (23,2 %) собак получили 1–5 последующих вакцинаций (в среднем 1,9, медиана 1). Все пациенты завершили индукционный курс вакцины, однако у одной собаки в группе с макроскопическими признаками заболевания болезнь начала прогрессировать после начала применения вакцины, и на этом этапе была проведена операция. Применение вакцины возобновили после завершения операции и лечения. Нежелательные явления, предположительно связанные с вакциной, описаны у 12 собак (17,4 %) и включали: боль в месте инъекции (4), вялость (2), локальное покраснение (2), локальное изменение цвета шерсти (2) и по одному случаю следующих явлений: анорексия, подкожное кровоизлияние в месте инъекции и беспокойство. Большинство нежелательных явлений были временными (менее 48 часов) и имели место после первой или второй вакцинации; после ревакцинации случаев таких явлений не описано. Кроме того, у одной собаки развился плоскоклеточный рак (ПКР) в месте вакцинации.

Исходы

Ко времени анализа 50 % (28/56) собак со ЗМРП стадии I–III ЗМРП умерли или подверглись эвтаназии по причинам, связанным с ЗМРП: 10 (17,9 %) из-за локального рецидива в месте хирургического удаления или ЛТ (у пяти были также поражены региональные лимфатические узлы), 16 (28,6 %) из-за метастазов (в том числе в региональные лимфатические узлы, легкие, печень, головной мозг, миндалины и кожу), и 2 по неизвестной причине (но предположительно связанной с меланомой исходя из клинических наблюдений). МВВ для собак со стадией I–III составила 455 дней (95 % ДИ 324–586 дней; рис. 1) и медиана БРП — 222 дня (95 % ДИ 175–269 дней; рис. 2). МВВ с начала вакцинации составила 422 дня (95 % ДИ 255–589 дней).

Восемь собак (14,3 %) со стадиями от I до III прожили менее 6 месяцев; 62,5 % из них имели менее 50 % пигментированных опухолевых клеток. Одиннадцать собак (19,6 %) прожили длительное время (615–1070 дней), 6 из них были живы к концу исследования, 8 из этих 11 пациентов имели опухоли с меланином, а 3 — безмеланиновые. У 8 собак хирургический край был чистым. У 3 из 11 собак, проживших долго, была I стадия, у пяти — II стадия и у 3 — III стадия при первичном поступлении; 6 была проведена операция до вакцинации, четырем проведена операция + ЛТ (трем до и одной после индукционного курса вакцины), а одной — операция + химиотерапия.

В цензурированной группе 22 собаки (39,3 %) были живы и у 18 отсутствовали обнаружимые признаки заболевания (в 11 случаях на основании клинического обследования; в остальных 7 случаях визуальная диагностика подтвердила ремиссию). Среди оставшихся четырех собак у трех был подтвержден локальный рецидив (у двух также был поражен региональный лимфатический узел), а у одной собаки возникло подозрение на метастаз в легких по результатам КТ. Из 18 собак без признаков заболевания у девяти была стадия I, у четырех — стадия II и у пяти — стадия III при первичном поступлении. Медиана длительности последующего наблюдения за цензурированными собаками составила 300 дней (диапазон 72–1070 дней). Одна собака оказалась недоступна для наблюдения через 615 дней после первичной постановки диагноза, при этом визуальная диагностика не показала признаков заболевания. Шесть собак умерли или подверглись эвтаназии по причинам, не связанным с ЗМРП (10,7 %), включая второе злокачественное новообразование (многоцентровая лимфома, остеосаркома, гемангиосаркома, расширение/заворот желудка, тромбоз легочной артерии и гиперандрогенемия).

График выживания Каплана-Мейера и связанный лог-ранговый критерий дают основания полагать, что МИ ($p = 0,47$), степень пигментации ($p =$

$0,09$), хирургический край ($p = 0,27$), стадия по ВОЗ ($p = 0,19$) и состояние лимфатических узлов ($p = 0,68$) не являются статистически значимыми прогностическими показателями.

Из 13 пациентов с макроскопическими признаками опухоли ко времени первой вакцинации у трех собак зафиксирован полный ответ (ПО) первичной опухоли во время индукционного курса вакцины. Два из этих пациентов не получали какого-либо другого лечения, и у них развился локальный рецидив через 125 и 139 дней после первой вакцинации; третья собака получала фирококсиб, и клиническое обследование не показало признаков рецидива через 232 дня после первой вакцинации. У одного пациента с локальным заболеванием и поражением регионального лимфатического узла до вакцинации наступил частичный ответ (ЧО) во время индукционного курса, однако ко времени первой ревакцинации ответ стал полным; эта собака получала мелоксикам, была жива, и при клиническом осмотре через 232 дня после первой вакцинации не было обнаружено признаков заболевания. У другой собаки отмечен ЧО, хотя для лечения опухоли также применяли ЛТ. Из трех собак со стабильным заболеванием (СЗ) одна получала мелоксикам, однако через 162 дня заболевание прогрессировало; две другие собаки получали только вакцину, и их состояние оставалось стабильным на дату последнего наблюдения. У оставшейся части пациентов, в том числе всех собак с IV стадией меланомы, болезнь прогрессировала. МВВ пациентов в группе с макроскопическими признаками болезни составила 179 дней с постановки диагноза (95 % ДИ 95–263 дня; рис. 3). Три пациента с IV стадией меланомы прожили 171, 178 и 288 дней с постановки диагноза и 129, 130 и 241 день с вакцинации. Ни один из этих пациентов не получал другого лечения, кроме хирургического и вакцины против меланомы.

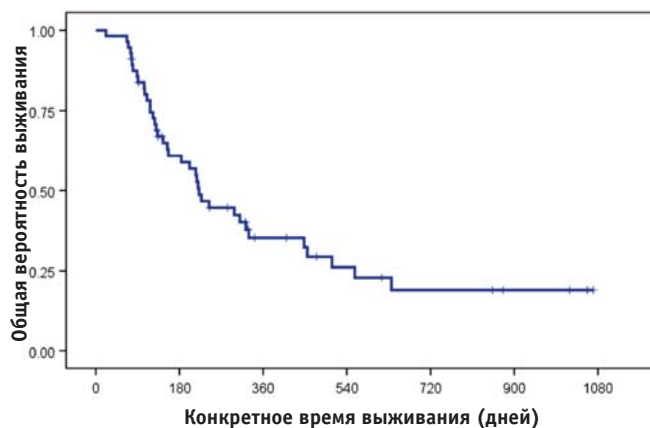


Рис. 3. График выживания Каплана-Мейера, показывающий время выживания 13 пациентов с макроскопическими признаками опухоли перед вакцинацией. Общая медиана времени выживания составила 178 дней (95 % ДИ 95–263 дня). Крестики обозначают цензурированные данные

ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование проведено с целью ретроспективной оценки времени выживания собак с ЗМРП в Великобритании, получавших вакцину против меланомы, и, возможно, установления связанных прогностических показателей ответа на лечение. Дополнительной целью было описание ответа пациентов с макроскопическими признаками заболевания на вакцину. Вакцина «Онцепт» применяется для лечения меланомы собак в специализированных ветеринарных центрах Великобритании после приобретения условной лицензии FDA в 2007 г., однако число публикаций, описывающих оценку ее эффективности, ограничено. Кроме того, два крупнейших исследования по оценке вакцины дали несогласующиеся результаты [13, 21]. Общая МВВ, описанная в нашем исследовании (455 дней) для пациентов с заболеванием I–III стадии, была сходна с описанной Ottnod et al. [21]; в этой работе МВВ вакцинированных собак составила 477 по сравнению с 491 днем у исторических «контролей». Однако наше исследование включало 14 пациентов (25 %) с заболеванием I стадии, что могло положительно повлиять на выживание по сравнению с исследованиями, в которых вакцину применяли только для лечения ЗСРП II и III стадии. И наоборот, если сравнить наши данные с результатами недавнего исследования в Великобритании, в которое были включены стадии I–III [30], время выживания будет больше. В некоторых исследованиях обнаружена связь между степенью пигментации меланомы собак и выживанием [2, 11]; однако другие не смогли показать какой-либо корреляции [14, 15, 24]. Хотя это не было статистически значимо в исследованной нами популяции, МВВ при опухолях с 50 % и более пигментированных опухолевых клеток составило 508 дней по сравнению с 310 днями при опухолях с менее 50 % пигментированных опухолевых клеток. Наши результаты подтверждают предположение о возможно более агрессивном клиническом поведении менее пигментированных опухолей, однако это требует дальнейшей формальной проверки в исследованиях с большим числом случаев. В нашей популяции собак с ЗМРП стадии I–III у 13 пациентов иссечение опухоли было полным (23,2 %). Всего 19 собак (44,1 %) с неполным иссечением получали адъювантную лучевую терапию. В нашем исследовании полнота иссечения не была статистически значимым прогностическим показателем. Это сходно с результатами, описанными Grosenbaugh et al. [13] и Ottnod et al. [21], у которых наличие опухолевых клеток на хирургическом крае не коррелировало с выживанием. Тем не менее четыре наших пациента с полностью иссеченными опухолями не достигли МВВ, и среднее время выживания составило 628 дней (95 % ДИ 388–869 дней) по сравнению с МВВ 417 дней [95 % ДИ 266–568 дней; среднее 477 дней (95 % ДИ 378–575 дней)] для пациентов с непол-

ным иссечением. Возможно, что недостаточная значимость в этом исследовании также обусловлена ошибкой II рода или отсутствием гистологического подтверждения чистоты хирургического края.

В нашем исследовании не обнаружено значимой связи между стадией опухоли по критериям ВОЗ и выживанием ($p = 0,19$). Однако пациенты с I стадией заболевания не достигли МВВ, в то время как среднее время выживания составило 687 дней (95 % ДИ 462–912 дней). Интересно отметить, что у собак со II стадией МВВ была короче, чем у пациентов с III стадией [269 дней (95 % ДИ 118–421 дней) и 342 дня (95 % ДИ 214–470 дней) соответственно]. Этому могло способствовать несколько факторов. Например, у 10/22 собак с заболеванием II стадии были беспигментные опухоли (45,4 %), в то время как среди животных с III стадией их число составило 5/20 (25 %). Кроме того, опухоль удалось иссечь полностью у 20 % пациентов с III стадией и 9 % пациентов со II стадией. Что касается других методов лечения (например, ЛТ и химиотерапии) и времени отсроченной вакцинации, они были сходны в обеих группах. Если мы сравним наши результаты с данными недавнего исследования вакцины против меланомы в Великобритании [30], в нашей популяции со II стадией время выживания было короче, в то время как у собак с заболеванием I и III стадии оно оказалось выше. Оба исследования ретроспективные, и таким результатам могли способствовать несколько факторов, вносящих неясность. Кроме того, собаки в этом исследовании получали комбинированное лечение, включая хирургическое, ЛТ, химиотерапию и НСПВП. Из-за малого числа пациентов в каждой подгруппе статистический анализ для оценки влияния разных методов лечения на выживание не проводили. Однако нельзя исключить возможной роли химиотерапии и НСПВП в контроле роста опухоли. Установлено, что в ткани меланомы собак экспрессируется ЦОГ-2, особенно в агрессивных ЗМРП [22]. Тем не менее два предыдущих исследования [6, 19] показали, что использование НСПВП при меланоме собак не приводит к биологической реакции и не дает преимуществ для выживания.

Интересно, что в нашем исследовании 50 % пациентов с заболеванием I–III стадии умерли из-за локального рецидива (с поражением региональных лимфатических узлов или без; 17,9 %) или из-за метастатического поражения (29,6 %); описанные области метастазирования включали лимфатические узлы, легкие, печень, мозг, миндалины и кожу. Это дает основания полагать, что вакцина против меланомы может быть эффективна не для всех пациентов либо ее эффект может быть временным.

Одиннадцать собак (19,6 %) с опухолями I–III стадии прожили долго (615–1070 дней), шесть из них были всё еще живы к концу исследования. Этому результату могли способствовать несколько

факторов, включая присутствие пигментированных опухолей у 8 пациентов, а также чистый хирургический край у большинства из них (72,7 %).

Как описано ранее Hahn et al. [14] и Proulx et al. [23], метастазы в региональные лимфатические узлы, по-видимому, не влияли на выживание в исследованной нами популяции. Однако 7 пациентам с нормальными при пальпации лимфатическими узлами не брали образцы из лимфатических узлов при первичном определении стадии опухоли. Возможно, это привело к недооценке числа случаев с поражением региональных лимфатических узлов, так как до 40 % внешне нормальных лимфатических узлов могут содержать метастазы [33]. Тем не менее ни у одного из пациентов не появилось обнаружимых метастатических очагов в лимфатических узлах за период исследования.

Время от постановки диагноза до вакцинации в нашем исследовании очень широко варьировало (от 4 до 409 дней). Это связано с тем, что вакцина против меланомы была недоступна в Великобритании до 2009 г. Медиана времени первой вакцинации составила 43 дня после операции (диапазон 4–364 дней) для пациентов с опухолями I–III стадии и 33 дня (диапазон 11–409 дней) для собак с макроскопическими признаками опухоли. Большинство собак с опухолями I–III стадии (71,4 %) получили первую дозу вакцины против меланомы в течение двух месяцев с постановки диагноза. Хотя четких рекомендаций относительно времени начала применения вакцины нет, рекомендуется ранняя вакцинация, чтобы дать организму время на построение иммунного ответа. Таким образом, задержка вакцинации могла отрицательно сказаться на исходе у некоторых наших пациентов. Однако у пациентов, получивших вакцину на более поздней стадии, опухоли могли быть менее агрессивными. Статистического анализа, чтобы установить, является ли задержка вакцинации значимым прогностическим показателем, в нашей популяции, не проводилось; однако МВВ пациентов со стадиями I–III от постановки диагноза и вакцинации были сходны (455 и 422 дней соответственно).

Вакцина против меланомы хорошо переносилась. Владельцы сообщали о минимальных нежелательных явлениях, большинство из которых исчезали самопроизвольно; частота нежелательных реакций снижалась на протяжении курса вакцинации. У одной собаки развился ПКР в месте вакцинации через 9 месяцев после первого введения вакцины, диагностированный цитологически. Неясно, связано ли это с вакциной.

Эффект вакцины при заболевании с макроскопическими изменениями описан в этой работе впервые. В целом у 8 из 13 пациентов отмечен клинический ответ. Однако 4 из них получали другие формы лечения одновременно с вакциной, в том числе ЛТ (1) и НСПВП (3). Общая частота ответа у 9 пациентов с макроскопическими признаками заболевания, получивших только вакцину, составила

всего 44,4 %. Из четырех животных, отвечавших на лечение, у двух был ПО и у двух — ЧО. Интересно, что у трех собак ответ установлен во время индукционного курса вакцины. Ранний ответ в этом исследовании был неожиданным, поскольку, по опубликованным данным, гуморальный ответ обнаруживается в течение 3–9 месяцев после завершения индукционного курса вакцины против меланомы [17]. По-видимому, в нашей популяции у пациентов ответ смог развиваться гораздо быстрее. Тем не менее в большинстве случаев ответ был кратковременным (менее 4,5 месяцев).

Три пациента с IV стадией заболевания, получавшие хирургическое лечение и вакцину, прожили всего 5,6–9,5 месяцев с постановки диагноза. Хотя в конечном итоге у этих пациентов болезнь прогрессировала, нельзя исключить потенциальной роли вакцины в замедлении прогресса. На основании этих предварительных данных и переносимости лечения, вакцину против меланомы можно рассматривать как средство паллиативного лечения пациентов с макроскопическими признаками заболевания, если хирургическое лечение или лучевая терапия не подходят, или для пациентов с поздней стадией заболевания (IV). Тем не менее ответ крайне вариабелен, и необходимы дополнительные исследования для оценки роли вакцины при наличии макроскопической опухоли.

В связи со своей ретроспективной природой это исследование имеет несколько ограничений. Вскрытие не проводилось ни в одном случае; о причине смерти часто судили по результатам клинического осмотра врачом, направившим животное или принявшим его по направлению, и стандартных диагностических обследований. Результаты гистологического исследования двух собак были недоступны, и образцы опухоли не рассматривали, поэтому возможна вариабельность данных о гистологических признаках злокачественности у разных гистологов. Контрольной группы не было, что ограничивает возможность оценки влияния вакцины на выживание. Кроме того, ограниченное число собак в некоторых подкатегориях могло стать причиной систематической погрешности. И наконец, животных лечили разные исследователи с помощью разных методов лечения, время вакцинации также варьировало.

В заключение, наше исследование вакцины «Онцепт» против меланомы для лечения собак с ЗМРП показало МВВ, сходную с описанной Otnod et al. [21]. Кроме того, время выживания наших пациентов с III стадией было выше, чем в недавнем исследовании собак, которых лечили вакциной, в Великобритании [30]. Однако учитывая ограничения этого исследования, отсутствие контрольной группы и разные способы лечения каждого пациента, неясно, привела ли вакцина к улучшению выживаемости в нашей популяции. Ни один из прогностических факторов, проанализированных в настоящем исследова-

нии, не был статистически значимым. Хотя возможно, что этот результат соответствует истине, нельзя исключить ошибки II рода в связи с малым числом пациентов в каждой подкатегории и ограничениями ретроспективного исследования.

Тем не менее это первое исследование, описывающее применение вакцины для собак с макроскопическими признаками заболевания. Частота ответа на вакцину у пациентов с макроскопическими опухолями составила 44,4 %, а МВВ собак с IV стадией — 178 дней. Таким образом, учитывая очень хорошую переносимость, вакцину против меланомы можно рассматривать в качестве паллиативного средства для пациентов с поздней стадией заболевания (например, стадией IV) или собак с макроскопическими опухолями при отсутствии возможности лечения другими методами.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Литература

- Bateman, K. E., Catton, P. A., Pennock, P. W., et al. (1994) 0-7-21 Radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8, 267–272.
- Bergin, I. L., Smedley, R. C., Esplin, D. G., et al. (2011) Prognostic evaluation of Ki67 threshold value in canine oral melanoma // *Veterinary Pathology* 48, 41–53.
- Bergman, P. J. & Wolchok, J. D. (2008) Of mice and men (and dogs): development of a xenogeneic DNA vaccine for canine oral malignant melanoma // *Cancer Therapy* 6, 817–826.
- Bergman, P. J., McKnight, J., Novosad, A., et al. (2003) Long-term survival of dogs with advanced malignant melanoma after DNA vaccination with xenogeneic human tyrosinase: a phase I trial // *Clinical Cancer Research* 9, 1284–1290.
- Blackwood, L. & Dobson, J. M. (1996) Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 98–102.
- Boria, P. A., Murry, D. J., Bennett, P. F., et al. (2004) Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinomas in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224, 388–394.
- Bostock, D. E. (1979) Prognosis after surgical excision of canine melanomas // *Veterinary Pathology* 16, 32–40.
- Boston, S. E., Lu, X., Culp, W. T. N., et al. (2014) Efficacy of systemic adjuvant therapies administered to dogs after excision of oral malignant melanomas: 151 cases (2001–2012) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 245, 401–407.
- Brockley, L. K., Cooper, M. A. & Bennett, P. F. (2013) Malignant melanoma in 63 dogs (2001–2011): the effect of carboplatin chemotherapy on survival // *New Zealand Veterinary Journal* 61, 25–31.
- Dank, G., Rassnick, K. M., Sokolovsky, Y., et al. (2014) Use of adjuvant carboplatin for treatment of dogs with oral malignant melanoma following surgical excision // *Veterinary and Comparative Oncology* 12, 78–84.
- Esplin, D. G. (2008) Survival of dogs following surgical excision of histologically well-differentiated melanocytic neoplasms of the mucous membranes of the lips and oral cavity // *Veterinary Pathology* 45, 889–896.
- Freeman, K. P., Hahn, K. A., Harris, F. D., et al. (2003) Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy (1987–1997) // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 96–101.
- Grosenbaugh, D. A., Leard, T., Bergman, P. J., et al. (2011) Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor // *American Journal of Veterinary Research* 72, 1631–1638.
- Hahn, K. A., DeNicola, D. B., Richardson, R. C., et al. (1994) Canine oral malignant melanoma: prognostic utility of an alternative staging system // *Journal of Small Animal Practice* 35, 251–256.
- Harvey, H. J., MacEwen, E. G., Braun, D., et al. (1981) Prognostic criteria for dogs with oral melanoma // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 178, 580–582.
- Kosovsky, J. K., Matthiesen, D. T., Marretta, S. M., et al. (1991) Results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 142 dogs // *Veterinary Surgery* 20, 397–401.
- Liao, J. C., Gregor, P., Wolchok, J. D., et al. (2006) Vaccination with human tyrosinase DNA induces antibody responses in dogs with advanced melanoma // *Cancer Immunity* 21, 6–8.
- Modiano, J. F., Ritt, M. G. & Wojcieszyn, J. (1999) The molecular basis of canine melanoma: pathogenesis and trends in diagnosis and therapy // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 163–174.
- Murphy, S., Hayes, A. M., Blackwood, L., et al. (2005) Oral malignant melanoma — the effect of coarse fractionation radiotherapy alone or with adjuvant carboplatin therapy // *Veterinary and Comparative Oncology* 3, 222–229.
- Nguyen, S. M., Thamm, D. H., Vail, D. M., et al. (2015) Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document // *Veterinary and Comparative Oncology* 13, 176–183.
- Ottner, J. M., Smedley, R. C., Walshaw, R., et al. (2013) A retrospective analysis of the efficacy of Oncept vaccine for the adjunct treatment of canine oral malignant melanoma // *Veterinary and Comparative Oncology* 11, 219–229.
- Pires, I., Garcia, A., Prada, J., et al. (2010) COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumours // *Journal of Comparative Pathology* 143, 142–149.
- Proulx, D. R., Ruslander, D. M., Dodge, R. K., et al. (2003) A retrospective analysis of 140 dogs with oral melanoma treated with external beam radiation // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 44, 352–359.
- Ramos-Vara, J. A., Beissenherz, M. E., Miller, M. A., et al. (2000) Retrospective study of 338 canine oral melanomas with clinical, histologic, and immunohistochemical review of 129 cases // *Veterinary Pathology* 37, 597–608.
- Rassnick, K. M., Ruslander, D. M., Cotter, S. M., et al. (2001) Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma: 27 cases (1989–2000) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218, 1444–1448.
- Smedley, R. C., Spangler, W. L., Esplin, D. G., et al. (2011) Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a comparative review of the literature and goals for future investigation // *Veterinary Pathology* 48, 54–72.
- Smith, S. H., Goldschmidt, M. H. & McManus, P. M. (2002) A comparative review of melanocytic neoplasms // *Veterinary Pathology* 39, 651–678.
- Spangler, W. L. & Kass, P. H. (2006) The histologic and epidemiologic bases for prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia // *Veterinary Pathology* 43, 136–149.
- Theon, A. P., Rodriguez, C. & Madewell, B. R. (1997) Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210, 778–784.
- Treggiari, E., Grant, J. P. & North, S. M. (2016) A retrospective review of outcome and survival following surgery and adjuvant xenogeneic DNA vaccination in 32 dogs with oral malignant melanoma // *Journal of Veterinary Medical Science* 78, 845–850.
- Tuohy, J. L., Selmic, L. E., Worley, D. R., et al. (2014) Outcome following curative-intent surgery for oral melanoma in dogs: 70 cases (1998–2011) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 245, 1266–1273.
- Wallace, J., Matthiesen, D. T. & Patnaik, A. K. (1992) Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs // *Veterinary Surgery* 21, 337–341.
- Williams, L. E. & Packer, R. A. (2003) Association between lymph node size and metastases in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987–2001) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222, 1234–1236.



НАЦИОНАЛЬНАЯ
ВЕТЕРИНАРНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ



LOS RiBOLiTOS
IN THE GOOD
OLD TiMES

18-19-20
ОКТАБРЯ 2017
МОСКВА. CROCUS EXPO

☑ RGSTR
до 3 СЕНТЯБРЯ
4500
рублей

100%
GLUTEN
FREE

Коллегия ветеринарных специалистов приглашает вас на Пятую Национальную ветеринарную конференцию (NVC2017), которая пройдет 18-20 октября в Москве, в выставочном центре Крокус Экспо

PURINA
PRO PLAN

Генеральный спонсор конференции



ROYAL CANIN

Официальный партнер конференции



+7 (495) 984 3390

info@nvc.moscow

www.nvc.moscow

Применение рекомбинантного интерферона «Фелиферон» новорожденным котят при искусственном вскармливании

Е.А. Елизарова, к.б.н., доцент, доцент кафедры «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни», ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», Нижний Новгород, Россия

В настоящее время одной из актуальнейших проблем практически во всех областях клинической ветеринарной медицины является необходимость использования препаратов, восстанавливающих нарушенный иммунный ответ, в первую очередь иммуномодуляторов. Если в гуманитарной медицине на мировом фармацевтическом рынке предлагается более 100 коммерческих препаратов с иммуностимулирующей активностью, то для ветеринарного применения в нашей стране выпущено не более 20 лекарственных препаратов, часть которых копирует медицинские оригинальные лекарства (иммунофан, ронколейкин) [4–6].

Структура и механизм действия большинства цитокинов охарактеризованы достаточно полно. Обычно интерфероны максимально активны лишь в клетках того вида животных, от которых они получены, но благодаря использованию методов генной инженерии и современной биотехнологии многие цитокины в настоящее время производятся в виде рекомбинантных препаратов, идентичных эндогенным молекулам, в количестве, достаточном для их клинического применения [1].

Использование рекомбинантных цитокинов, обеспечивающих адекватную и целенаправленную медикаментозную коррекцию иммунных дисфункций, повышает эффективность иммунотерапии и лечения в целом. Вводимые в организм цитокины восполняют дефицит эндогенных регуляторных молекул и полностью воспроизводят их эффекты. Это особенно важно в условиях тяжелой или хронической патологии, когда применение традиционных иммуномодуляторов или индукторов синтеза цитокинов бесполезно из-за истощения компенсаторных воз-

можностей иммунной системы [4, 7]. В настоящее время терапия рекомбинантными цитокинами является одним из наиболее перспективных и постоянно расширяющихся направлений иммунофармакологии, поэтому актуальнейшей темой становится поиск и апробация новых иммуномодуляторов, имеющих хорошую активность, слабые побочные действия и широкую область применения. Одним из таких, безусловно перспективных препаратов является «Фелиферон» — первый российский препарат интерферона кошки [8].

Ранее нами были опубликованы результаты исследований по применению «Фелиферона» в комплексной терапии остропротекающих вирусных инфекций кошек [4, 7], новая серия экспериментов проводилась на новорожденных котят, оставшихся без кошки-кормилицы и находящихся на искусственном

вскармливании. Целью исследования было установить, как будет влиять рекомбинантный интерферон на новорожденных животных.

В опыте участвовали 40 котят, как беспородные, так и от племенных производителей. Во всех случаях хозяева были максимально заинтересованы в сохранении котят, выполняли все требования ветеринарных врачей и проводили совместные с ветврачами ежедневные осмотры экспериментальных животных. Всех новорожденных котят в пределах одного помета разбивали по типу пар-аналогов, и начиная с первого дня жизни опытным котяткам подкожно вводили «Фелиферон» в дозе 200 000 МЕ один раз в день на протяжении пяти дней. Подкожный путь введения «Фелиферона» применен из-за трудности исполнения и высокого риска травматизма новорожденных котят при внутримышечном использовании

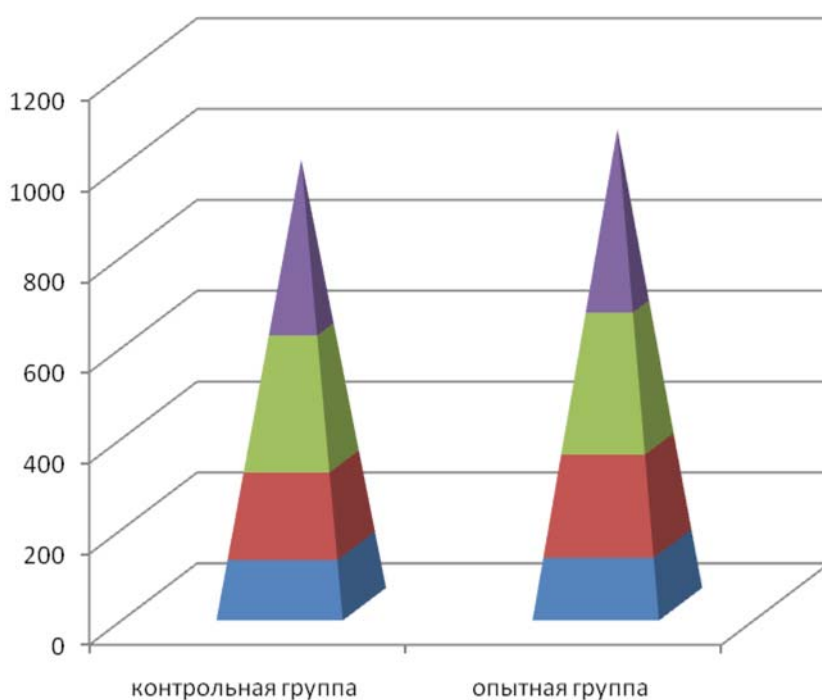


Таблица. Динамика среднесуточных приростов живой массы новорожденных котят					
	Вес при рождении	5-й день	10-й день	15-й день	Средний ежесуточный привес
<i>Контрольная группа</i>					
Кот полосатый	76	125	174	223	9,8
Кошка черно-белая	74	125	176	227	10,2
Кошка черная	68	125	182	233	11,4
<i>Опытная группа</i>					
Кот черный	69	171	273	375	20,4
Кошка черепаховая	72	161	250	339	17,8
Кошка черепаховая	61	150	240	330	18,0

препарата, указанном в инструкции по применению. Все компоненты препарата, по данным Европейской фармакопеи, пригодны для подкожного введения. Ежедневно отслеживался вес котят и субъективно оценивалось состояние и активность животных. Котята ежедневно осматривались до 15-го дня жизни, по результатам прибавки веса были составлены сравнительные таблицы. Наиболее показательно в данном эксперименте оказались два помета: кошка породы мейн-кун, первые роды, многоплодие, плановое кесарево сечение. Кошка после операции оставлена в стационаре. Родились 10 котят, три кота, семь кошек. Котята выкармливаются Babycat Milk фирмы Royal Canin каждые 3 часа. Животные распределены по пять в контрольную и опытную группы, в опытной группе котят подкожно вводился «Фелиферон®» с первого дня жизни в течение 5 дней в дозе 200 000 МЕ. Результаты среднего веса по группе на 1, 5, 10 и 15-й дни жизни отражены в диаграмме.

Как видно из представленной диаграммы, вес котят в опытной группе рос быстрее, чем в контрольной. Кроме того, животные опытной группы были более активны и на всём протяжении эксперимента ни один котенок не страдал кишечным расстройством в отличие от котят контрольной группы.

Второй исследованный помет получен от полукровной кошки (метис с британской), не вакцинированной, вторые самостоятельные роды, за две недели до родов переболела калицивирозом. В лечении успешно применяли «Фелиферон». Сами роды затяжные, 28 часов, котята слабые, рефлекс

сы заторможены. Кошка угнетена. Кошке назначили внутривенные растворы, антибиотики и симптоматическую терапию. Родилось 8 котят, три кота, пять кошек. Один кот и одна кошка с врожденными уродствами. Оставшиеся 6 животных распределены по три в контрольную и опытную группы, в опытной группе котят подкожно вводился «Фелиферон» с первого дня жизни в течение 5 дней в дозе 200 000 МЕ.

В данном эксперименте вся контрольная группа котят начиная с третьего дня сильно поносит, в опытной группе у кошек понос наблюдался с 3-го по 6-й дни, черный кот из опытной группы поносил до 8-го дня. При этом котята контрольной группы выглядели более вялыми, слабее сосали. Котята опытной группы набирали вес, отталкивали других котят при сосании, громко мяукали, если теряли сосок, и были более активны. Помет отслеживался нами до двухмесячного возраста. Животные опытной группы в данном помете к 8-недельному возрасту значительно отличались от контрольных по весу, внешнему виду и активности.

Выводы

Подкожное введение рекомбинантного интерферона «Фелиферон» в дозе 200 000 МЕ один раз в день на протяжении первых пяти дней жизни у котят, находящихся на искусственном вскармливании, способствует лучшему росту и развитию животных в ранний неонатальный период, а также облегчает течение кишечной инфекции.

Впервые апробирован подкожный путь введения «Фелиферона»

новорожденным котят в беспрерывной схеме, в течение 5 дней, в средней терапевтической дозе. Применение препарата подкожно не вызывало патологических изменений в месте инъекции за весь период наблюдения. Для котят и взрослых кошек, наряду с внутримышечным, рекомендуется и подкожный путь введения «Фелиферона» по применяемым терапевтическим схемам.

Применение в раннем неонатальном периоде препарата «Фелиферон» не вызывает токсичного влияния на организм новорожденного котенка.

Литература

1. Ананько Е.А., Бажан С.И., Белова О.Е., Кель А.Э. Механизмы регуляции транскрипции интерферон-индуцируемых генов: описание в информационной системе TRRD // Молекулярная биология. — 1997. — № 31. — С. 701–713.
2. Елизарова Е.А., Великанов В.И. Эффективность Фелиферона® при калицивирусной инфекции кошек // Vetpharma. — 2016. — № 4 (32). — С. 50–53.
3. Елизарова Е.А., Елизарова А.Р., Великанов В.И. Использование рекомбинантного интерферона «Фелиферон» в комплексной терапии калицивирусной инфекции кошек // Мат-лы Международного конгресса организаций стран — участниц ЕАЭС GreenTech — 2016. — Тамбов: Тамбовский гос. ун-т им. Г.Р. Державина, 2016. — С. 29.
4. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов // Успехи современной биологии. — 1999. — Т. 119, № 5. — С. 461–474.
5. Наставление по применению лекарственных препаратов в ветеринарии. Раздел «иммуностимуляторы» Ветеринарная фармацевтическая компания БИОТЕХ-ФАРМ [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.biotech-pharm.ru/rferon.php?page=recoferon_ifn.
6. Справочник лекарственных средств. VIDAL [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.vidal.ru>.
7. Харитонов Г.Н. Механизм действия интерферонов в норме и патологии // Биология и медицина: сб. статей по естественным наукам [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://medbiol.ru/medbiol/immunology/000690e5.htm#00195c2a.htm>.
8. Фелиферон — интерферон нового поколения [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://medbiol.ru/medbiol/immunology/000690e5.htm#00195c2a.htm>.



ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ PURINAPARTNERS

Москва. 8-9 сентября 2017 года

Центр Международной Торговли

Наша площадка сертифицирована по стандартам Международной Ассоциации Конгрессов (AIPC).

Россия, Москва, Краснопресненская набережная, д. 12

Друзья, коллеги! Компания **Nestle Purina** в рамках проекта **Purinapartners** совместно с сетью ветеринарных центров «**МЕДВЕТ**» проводит в Москве первую крупномасштабную конференцию по ветеринарной хирургии.

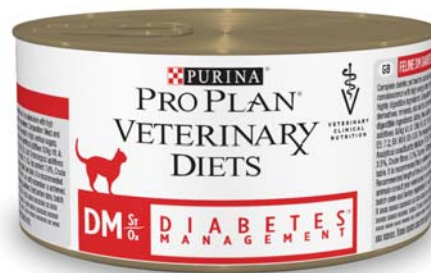
В течение 2 дней лучшие зарубежные и отечественные врачи – хирурги, стоматологи, неврологи, реабилитологи и анестезиологи – будут читать лекции и делиться своим опытом. **Элдо Веззони, Слободан Тепич, Жиль Дюпре, Брайн Биль, Илья Вилковыский, Наталья Уланова, Владимир Сотников, Михаил Карелин, Дмитрий Гаранин, Антон Лапшин, Евгений Корнюшенков, Любовь Соломахина...** Вот далеко не полный список наших лекторов, которые уже подтвердили свое участие. Они — признанные лидеры в своей специализации, и мы уверены, что вы не упустите шанс посетить Международную ветеринарную хирургическую конференцию Purinapartners!

Особенность нашей конференции, выгодно отличающая её от многих, в том, что участвовать врачи в ней будут **БЕСПЛАТНО!**

Помимо конференции, на базе СВЦ «МЕДВЕТ» с 7 по 12 сентября будут проведены **АВТОРСКИЕ МАСТЕР-КЛАССЫ** на различные темы, касающиеся ветеринарной хирургии, с участием мировых лидеров.

Сахарный диабет кошек.

Клинический случай ремиссии с применением инсулинотерапии и диетотерапии Purina® Pro Plan® Veterinary Diets DM



О.О. Смирнова, ветеринарный врач, канд. биол. наук, ветеринарная клиника неврологии, травматологии и интенсивной терапии

Сахарный диабет — одно из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний у кошек среднего и старшего возраста. В целом сахарный диабет — это группа патологических нарушений, вызывающих неспособность организма регулировать метаболизм глюкозы. При заболевании сахарным диабетом любого из типов глюкоза неспособна транспортировать из крови внутрь цитоплазмы клеток. Как следствие, развивается внеклеточная гипергликемия. Подавляющему большинству кошек для контроля гипергликемии требуется инсулинотерапия и диетотерапия независимо от типа диабета. Также в лечении кошек, больных сахарным диабетом, немаловажен вопрос профилактики избыточного веса. Таким образом, диетотерапия является одним из основополагающих факторов при лечении кошек, больных сахарным диабетом. По некоторым данным, ремиссия болезни возможна при этом до 50 % случаев заболевания. Так было и в случае с котом Васей, владельцы которого обратились в клинику, когда ему было 12 лет. Анамнез и физикальные данные пациента соответствовали предполагаемому диагнозу. В течение нескольких последних месяцев жизни (со слов владельца, примерно 5–6 месяцев) кот потерял в весе примерно 1 кг. При этом на момент первичного обращения он весил 5,5 кг при упитанности 5/5 баллов. Таким образом, можно сделать вывод о том, что кот страдал ожирением. Повышение объема выпиваемой воды, а также объема мочи первоначально не стали для владельцев очевидным фактом и обратили на себя внимание только тогда, когда кот начал выпивать более 600 мл в течение суток, что приводило к необходимости регулярной и частой смены воды в мисках, а наполнитель в лотке приходилось менять ежедневно. В течение жизни кот получал полноценный сбалансированный рацион в соответствии с возрастом Pro Plan®, на момент обращения — для пожилых кошек старше 7 лет Pro Plan®

Adult 7+. Для Василия никогда не было характерно выпрашивание и поедание еды со стола, но в последние месяцы пищевое поведение на фоне заболевания изменилось, и владельцы жаловались на воровство человеческой еды, а также нехарактерно быстрое для кота поедание насыпанного в миску корма.

Описанный владельцем анамнез болезни вполне соответствует ожидаемому при диабете. Данные физикального осмотра также можно назвать характерными. Качество шерсти значительно ухудшилось в последние месяцы и на приеме были отмечены признаки сухой себореи. Кот плохо ухаживал за собой, шерсть начала сваливаться, и внешний вид был неопрятным. Даже несмотря на снижение 1 кг в весе, при первичном осмотре можно было сказать об избыточном весе пациента. Стоит отметить, что на приеме кот вел себя вполне активно, со стороны владельца также не было жалоб на изменение ментального статуса или проявление общего недомогания.

Проведенная лабораторная диагностика и использованные методы визуальных исследований позволили поставить дефинитивный диагноз «сахарный диабет». Примечательными в полученных результатах стали гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, повышение содержания фруктозамина в сыворотке крови, а также глюкозурия. При проведении ультрасонографии брюшной полости были выявлены изменения паренхимы печени, характерные для липидоза. Обнаруженная на приеме гипергликемия была подтверждена также в спокойных домашних условиях.

Как упоминалось выше, исходя из правил лечения сахарного диабета, не сопровождающегося осложнениями, пациенту были рекомендованы инсулинотерапия, диетотерапия и профилактика набора избыточной массы тела.

Инсулинотерапия проводилась с использованием человеческого инсулина

гларгина, который использовался 2 раза в сутки (1 раз в 12 часов), начиная со стартовой дозы по 2 ЕД на 1 инъекцию. Подбор дозы занял 4 недели. Конечная доза по истечении этого периода времени составила 3 ЕД на 1 инъекцию (6 ЕД в сутки). Симптомы диабета при подборе дозы гларгина регрессировали, полиурия и полидипсия не проявлялись, полифагия также купировалась. Но через 2 месяца от начала применения инсулина в подобранной конечной дозе владельцы кота начали отмечать периоды снижения концентрации глюкозы крови менее чем через 5–6 часов от введения препарата: глюкоза крови составляла от 4,5 до 5,5 ммоль/л ежедневно на протяжении недели. После снижения дозировки до 2,5 ЕД на инъекцию 2 раза в день по истечении нескольких дней применения инсулина в новой дозе владельцы отметили эпизод гипогликемии. Кот стал вялым, глюкоза крови на момент ухудшения состояния составила 2,0 ммоль/л, в связи с чем доза инсулина на одну инъекцию была снижена до 2 ЕД. В дальнейшем эпизоды гипогликемии повторялись, и дозировка была планомерно снижена до 0,5 ЕД гларгина 2 раза в день. В связи с нормогликемией на протяжении 7 дней (глюкоза крови не поднималась выше 5,5 ммоль/л) на фоне применения последней минимальной дозы было принято решение отменить инсулин. После отмены инсулина в течение двух недель владельцы не зафиксировали ни полиурии, ни полидипсии, ни гипергликемии. Таким образом, можно говорить о развитии ремиссии на фоне инсулинотерапии и диетотерапии. После отмены инсулина Василий продолжал есть специальный рацион для кошек, болеющих сахарным диабетом Purina® PPVD DM. Несмотря на ремиссию, он получает диетический корм до сих пор. На протяжении полугода после развития ремиссии рецидива болезни не отмечалось. Вес Василия стабилизировался на показателе 6 кг, упитанность — 6/5 баллов. Дальнейшего набора веса зарегистрировано не было.

*Pro Plan® Veterinary Diets DM — диетический рацион для кошек при сахарном диабете.
© Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).

Профилактика передачи *Babesia canis* клещами *Dermacentor reticulatus* собакам, получавшим внутрь жевательные таблетки флулаланера (Бравекто™)

J. Taenzler^{1,§}, J. Liebenberg², R. Roepke¹, A. Heckerroth¹

¹ MSD Animal Health Innovation GmbH, ZurPropstei, 55270 Schwabenheim, Germany

² ClinVet International, Uitsigweg, Bainsvlei, 9338 Bloemfontein, Free State, South Africa

[§] Ответственный автор

Сокращения: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, п.н. — пара нуклеотидов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, IFAT — indirect fluorescent antibody test (реакция непрямой иммунофлуоресценции)

Реферат

Оценивался профилактический эффект жевательных таблеток флулаланера (Бравекто™) в отношении передачи *Babesia canis* клещами *Dermacentor reticulatus*.

Бабезиоз собак, вызываемый простейшими из рода *Babesia*, передающийся при укусе клеща-переносчика, является клинически важным трансмиссивным заболеванием. В Европе на сегодняшний день выявлено 4 вида бабезий, способных поражать собак: *Babesia canis*, *Babesia vogeli*, *Babesia gibsoni* и *Babesia vulpessp. nov.*, ранее известный как *Babesiamicroti*-подобные [1–3]. Из этих видов *B. canis* наиболее широко распространен в Европе, а его ареал совпадает с ареалом его известного переносчика *Dermacentor reticulatus*, лугового клеща. *B. vogeli* наиболее распространен в бассейне Средиземного моря, где основным видом клеща является *Rhipicephalus sanguineus*. *Babesiamicroti*-подобные, по-видимому, встречаются в первую очередь на северо-западе Испании, в то время как встречаемость *B. gibsoni* носит более спорадический характер [2, 4].

Бабезии — это внутриклеточные простейшие, обитающие в эритроцитах хозяина. Клинические формы бабезиоза у собак варьируют от легкого кратковременного ухудшения самочувствия до острой формы, обусловленной тяжелым гемолизом и быстро приводящей к гибели. Клинические симптомы включают бледность слизистых оболочек, повышение температуры тела, анорексию, желтуху, пирексию, увеличение селезенки и печени [2]. Однако тяжесть заболевания зависит от ряда факторов, в част-

ности вида бабезий, вызвавших данное заболевание, возраста, иммунного статуса собаки и наличия других инфекционных болезней [4].

После прикрепления инфицированного клеща к собаке риск передачи возбудителя возрастает по мере увеличения времени питания клеща. Для передачи простейших, возбудителей большинства трансмиссивных заболеваний, продолжительность кровососания должна быть как минимум 24–48 часов [5]. Для профилактики передачи возбудителей необходимо уничтожить инфицированного клеща в течение этого периода времени.

В настоящем исследовании собаки однократно получали жевательные таблетки флулаланера (Бравекто™) внутрь. Флулаланер — новый эктопаразитицид из нового класса изоксазолинов, оказывающий основное действие при кровососании. Он действует на протяжении 12 недель и обеспечивает эффективное уничтожение клещей и блох у собак [6]. Так как флулаланер является эктопаразитицидом системного действия, то для того, чтобы он оказал эффект, клещ должен прикрепиться к коже хозяина и приступить к питанию, что приведет к поглощению активного вещества. Исходя из быстрого наступления акарицидного эффекта, проявляющегося в течение 12 часов после прикрепления клеща [7], в данной работе исследовалась способность флулаланера при применении внутрь предотвращать передачу *B. canis*.

Методы

16 собак, отрицательных по данным ПЦР и реакции непрямой иммунофлуоресценции (IFAT) к *B. canis*, были распределены по двум группам. На 0-й день собаки в одной группе (n = 8) получили одну дозу жевательных таблеток Бравекто™ (действующее вещество флулаланер) внутрь в соответствии с инструкцией по применению, а собаки в контрольной группе (n = 8) лечения не получали. На

2, 28, 56, 70 и 84-й день собак заражали 50 (±4) клещами *D. reticulatus*, инфицированными *B. canis*, а через 48 ± 4 часа после заражения определяли количество клещей непосредственно на животных, раздвигая шерсть пальцами. Перед каждым заражением наличие *B. canis* в организме клещей подтверждалось методом ПЦР. На 90-й день клещей подсчитывали и удаляли со всех собак. Эффективность против клещей рассчитывалась для каждой временной точки, когда проводилась оценка. После лечения все собаки прошли физикальное обследование, причем образцы крови на ПЦР отбирались каждые 7 дней, образцы крови на IFAT — каждые 14 дней, а ректальная температура измерялась три раза в неделю. Собакам, у которых наблюдались симптомы бабезиоза или положительные результаты ПЦР-анализа, делался мазок крови для нахождения бабезий в эритроцитах, и при подтверждении диагноза назначалось лечение, и собака в таком случае заменялась на запасную.

Профилактический эффект оценивался путем сравнения числа зараженных собак в группе, получавшей лечение, с числом зараженных собак в нелеченой контрольной группе.

Здоровье животных

Для обеспечения тщательного наблюдения за каждой собакой на предмет симптомов бабезиоза собак ветеринарный врач проводил физикальный осмотр животных каждые 7 дней до момента завершения исследования (т.е. на 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105 и 112-й день). Начиная с 8-го дня после лечения ректальную температуру каждой собаки измеряли три раза в неделю. Наблюдение за общим состоянием здоровья для подтверждения нормального состояния собаки или наличия отклонений от нормы проводилось один раз в день на протяжении всего исследования (т.е. начиная за 7 дней до лечения и до 112-го дня пос-

Таблица 1. Количество собак с повышенной ректальной температурой тела (РТТ) и количество собак, положительных на *B. canis* по результатам анализа мазка крови, ПЦР и IFAT

Группа	РТТ > 39,4 °С	Мазок крови [ПОЛ]	ПЦР [ПОЛ]	IFAT [ПОЛ]
Нелеченый контроль [n]	19/27	27/27	27/27	27/27
Леченая группа ^a [n]	1 ^b /8	0/8	0/8	0/8

^a Применение жевательных таблеток флураналера внутрь.

^b У одной собаки отмечена температура 39,8 °С однократно через 17 дней после лечения.

ле лечения]. Если у собаки отмечалось нарушение состояния здоровья или повышение ректальной температуры до 39,4 °С и выше, то проводился дополнительный физикальный осмотр у ветеринарного врача. Если во время этого осмотра выявлялось одно или несколько отклонений от нормы, у животного отбиралась кровь для исследования мазка. Мазок крови высушивали на воздухе и окрашивали набором для окрашивания Diff-quick, после чего анализировали.

Экстренная терапия

У каждой собаки, у которой при обследовании ректальная температура была 39,4 °С или выше либо отмечались положительные результаты ПЦР-анализа на ДНК бабезий или клинические симптомы бабезиоза, отбирался образец крови для исследования мазка.

Собакам, положительным на наличие *B. canis* по данным анализа мазка крови, проводилась экстренная терапия и назначалось соответствующее лечение диминазином (Беренил; MSD Animal Health) в дозе 1 мл/20 кг массы тела на первый день и имидакарбом (Forray 65; MSD Animal Health) в дозе 1,2 мл/20 кг массы тела на следующий день. Собака, получившая экстренную терапию, продолжала оставаться объектом наблюдений за состоянием здоровья (т.е. оценки общего состояния, измерения ректальной температуры, физикального осмотра), однако не подвергалась в дальнейшем заражению клещами.

Собаки на замену

Так как в исследовании планировалось заражать собак клещами несколько раз (т.е. на 2, 28, 56, 70 и 84-й день), то в дополнение к 8 основным собакам, включенным в контрольную группу, в исследование было включено достаточное количество собак для замены животных из этой группы, получивших экстренную терапию от бабезиоза. Перед включением в исследование заменяющая собака акклиматизировалась в течение 7 дней до своего первого заражения клещами.

Результаты

Ни у одной собаки, получившей жевательные таблетки Бравекто™, не появилось клинических симптомов бабе-

Таблица 2. Профилактический эффект в отношении передачи *B. canis* клещами *D. reticulatus*

	Нелеченый контроль	Леченая группа ^a
Инфицировано (n)	27/27	0/8
Не инфицировано (n)	27/27	8/8
Инфицировано (%)	100	0
Профилактика [%]	—	100
Значение p	—	0,0002

^a Применение жевательных таблеток флураналера внутрь.

зиоза. У собак в контрольной группе появились клинические симптомы бабезиоза, такие как бледность слизистых оболочек, ректальная температура тела 39,4 °С или выше, подавленное/вялое поведение, увеличение лимфоузлов и селезенки.

Ректальная температура тела измерялась у каждой собаки три раза в неделю. У 19 из 27 контрольных собак ректальная температура тела как минимум в одном случае за время исследования составила 39,4 °С или выше. В леченой группе ректальная температура 39,4 °С или выше была зафиксирована у одной собаки однократно, на 17-й день исследования. Связь повышенной ректальной температуры тела с инфекцией *B. canis* не была подтверждена, так как результаты анализа крови (анализ мазка крови, ПЦР и IFAT) у этого животного были отрицательны на *B. canis* в течение всего периода исследования (см. табл. 1).

В каждый момент заражения анализ методом ПЦР показывал, что *B. canis* инфицировано 12–16 % клещей. Модель инфекции считается адекватной, так как все собаки в нелеченой контрольной группе оказались заражены *B. canis*, что подтверждено положительными результатами анализа мазка крови на наличие бабезий в эритроцитах, ПЦР-анализа на определение ДНК бабезий и IFAT-анализа на антитела к *B. canis* после первого или последующих случаев заражения клещами. Ни одна из леченых собак не заразилась *B. canis* на протяжении всего исследования, что подтверждено отсутствием антител к *B. canis* по данным IFAT и отрицательным результатом теста на ДНК бабезий по данным ПЦР-анализа при каждом плановом анализе крови

вплоть до 4 недель после последнего заражения клещами (см. табл. 1). После однократного применения флураналера внутрь достигнут 100 % профилактический эффект против распространения *B. canis* зараженными клещами *D. reticulatus* (см. табл. 2).

Выводы

Однократное применение жевательных таблеток флураналера (Бравекто™) внутрь у собак предотвратило передачу *B. canis* инфицированными клещами *D. reticulatus* на 100 % на протяжении 12 недель. На протяжении всего 12-недельного исследования эффективность против клещей составила 99,2–100 %. Длительный период между применениями жевательных таблеток Бравекто™ (флураналер) обеспечивает большее удобство, чем средства против клещей для ежемесячного применения, и может повысить комплаенс применения препаратов от клещей и блох в течение всего года.

Литература

- Matijatko V, Torti M, Schettlers TP. Canine babesiosis in Europe: how many diseases? // Trends Parasitol. 2012; 28: 99–105.
- Solano-Gallego L, Baneth G. Babesiosis in dogs and cats—expanding parasitological and clinical spectra // Vet Parasitol. 2011; 181: 48–60.
- Baneth G, Florin-Christensen M, Cardoso L, Schnitger L. Reclassification of *Theileria annae* as *Babesiavulpes* sp. nov. // Parasit Vectors. 2015; 8: 207.
- Irwin PJ. Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control // Parasit Vectors. 2009; 2 Suppl 1:S4.
- Little SE. Changing paradigms in understanding transmission of canine tick-borne diseases: the role of interrupted feeding and intrastadial transmission // MazaradeVallo, Sicily, Italy: 2nd Canine Vector-Born Disease (CVBD) Symposium 2007, p. 30–4.
- Bravecto EPAR summary for the public. European Medicines f. Agency. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/veterinary/002526/WC500163861.pdf).
- Wengenmayer C, Williams H, Zschiesche E, Moritz A, Langenstein J, Roepke R, et al. The speed of kill of fluralaner (Bravecto) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs // Parasit Vectors. 2014; 7: 525.
- Uilenberg G. Babesia—a historical overview // Vet Parasitol. 2006; 138:3–10.
- Williams H, Young DR, Qureshi T, Zoller H, Heckerth AR. Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction in vitro and in a simulated homeenvironment // Parasit Vectors. 2014; 7: 275.



Не
пропустите



ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС
ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА И КОЛЛЕГИИ
ВЕТЕРИНАРНОЙ ДЕРМАТОЛОГИИ

7-9 сентября 2017 г
ЛОЗАННА, ШВЕЙЦАРИЯ



WWW.ESVD-ECVDCONGRESS.COM



THE LONG-TERM PARTNERS OF ESVD/ECVD

Достойная награда для АПОКВЕЛ! 28 июня состоялась Церемония награждения международной премией «Инновационный продукт года – 2017»



«Инновационный продукт года» — крупнейший в мире конкурс инноваций в производстве продукции. Победителей в нем выбирают сами потребители. Учрежденный 30 лет назад во Франции, сейчас «Инновационный продукт года» проводится в 40 странах с одной целью: показать потребителям лучшие новинки товаров на рынке их страны и наградить производителей за качество и инновационность.

Самые лучшие из инновационных товаров народного потребления 28 июня 2017 г. стали обладателями заветной статуэтки и звания «Инновационный продукт года — 2017». Торжественная церемония прошла на прогулочном лайнере vip-класса «River Palace», который курсировал по Москве-реке. Победители и гости торжества наслаждались роскошным обедом, восхитительными видами столицы, а также получили сумку с товарами-победителями.

В церемонии награждения приняли участие члены экспертного совета: президент Гильдии маркетологов Игорь Березин, издатель журнала «Гастроном» Наталья Чернышева, издатель журнала «Про&Про» Ольга Фризоргер, президент Национальной торговой ассоциации Вадим Зуйков, руководитель «Инновационного продукта» в России Светлана Гаврилова, глава комитета по инновационному маркетингу Гильдии маркетологов России Анастасия Птуха, а также крупнейшие транснациональные и федеральные компании — производители товаров народного потребления и авторитетные СМИ.

Церемонию провел член экспертного совета премии, главный куратор исследовательского центра бренд-менеджмента и брендтехнологий ГК «Реланд» (RCB&B), член совета Гильдии маркетологов, председатель комитета по международным делам СОМАР, член-корреспондент Ака-



демии имиджологии России, советник президента МТПП по маркетингу и брендингу Николас Коро.

Номинантами премии «Инновационный продукт года — 2017» стали:

- номинация «Соки/Нектары за новую стильную дизайнерскую упаковку» — торговая марка Rich;
- номинация «Соки за уникальную технологию в производстве и сохранении клетчатки натуральных свежих фруктов» — торговая марка «J7 Фрукты Целиком «Яблоко»;
- номинация «Пищевой продукт для диетического профилактического питания» — формула 1 Вечерний коктейль, торговая марка Herbalife;
- номинация «Газированные напитки» — торговая марка Sprite® вкус Огурец»;
- номинация «Квас» — «Хлебный край Белый»;
- номинация «Кофейные напитки» — MacCoffee Arabica 3in1;
- номинация «Сироп из сока натуральных фруктов и ягод» — торговая марка «Любимый»;
- номинация «Йогуртный коктейль со сливками» — торговая марка «Даниссимо» Shake&Go;

- номинация «Детская косметика/Детский шампунь» — продукт «Детский шампунь блестящие локоны», торговая марка JOHN-SON'S® Baby;
- номинация «Средства от боли в горле» — продукт «Аэрозоль в семейной упаковке с 4 индивидуальными насадками», торговая марка «Гексорал®»;
- номинация «Средства для мытья полов» — торговая марка SANFOR;
- номинация «Натуральные средства для ухода за волосами на основе уникальных природных компонентов» — торговая марка Neua Luxury;
- номинация «Ветеринарные препараты, лекарственные средства для собак» — торговая марка Apoquel;
- номинация «Многофункциональные средства для посудомоечных машин SOMAT» — таблетки All in One, Gold, Classic на бесфосфатной формуле, торговая марка Somat;
- номинация «Инсектецид» — торговая марка «ЭКОКИЛЛЕР»;
- номинация «Косметика» — продукт «Тушь с эффектом сценического объема Cabaret Premiere Vivienne Sabo».

Оргкомитет международной премии «Инновационный продукт года»
<http://productoftheyear.ru>

Издательство «Логос Пресс»: издания для профессионалов в области ветеринарии



JSAP / Российское издание – отечественная версия официального издания Британской и Всемирной ассоциаций ветеринарии мелких домашних животных (BSAVA и WSAVA) — Journal of Small Animal Practice.

Главный редактор российского издания — **Е.В. Скаченко**, кандидат ветеринарных наук (ведущий врач-анестезиолог сети клиник «Белый клык»).

Оригинальное издание выходит в свет с 1957 г. и сочетает в себе лучшие традиции классической европейской ветеринарной школы и инновационные подходы к лечению мировой ветеринарной науки.

Периодичность издания — 1 раз в два месяца.



Veterinary Dermatology / Российское издание — отечественная версия официального издания Европейского общества ветеринарной дерматологии, Американской академии ветеринарной дерматологии, Всемирной ассоциации ветеринарной дерматологии. Оригинальное издание выходит в свет с 1990 г.

Главный редактор российского издания — дипломант Европейского колледжа ветеринарной дерматологии, заведующая дерматологическим отделением сети клиник «Белый клык» **Е.С. Кузнецова**.

Периодичность издания – ежеквартально.



РОССИЙСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ЖУРНАЛ. Издаётся с 2005 года.

Бесплатно распространяется по базе профильных учреждений, вузов, НИИ, Центральному аппарату Минсельхоза.

Авторитетный коллектив ученых, осуществляющих рецензирование рукописей, гарантирует объективность и доказательность размещаемых материалов, обеспечивая высокий научный уровень издания как объективного источника профессиональной информации.

РВЖ. Мелкие домашние и дикie животные — научно-практическое издание для специалистов в области ветеринарной медицины, зоотехнии и биологии.

Главный редактор — С.А. Ягников, доктор ветеринарных наук, профессор (РУДН), руководитель ветеринарного центра «ВетПрофАльянс»



РВЖ. Сельскохозяйственные животные — научно-практическое издание для специалистов в области ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологий. С 2016 г. входит в международную БД AGRIS.

Главный редактор — Ф.И. Василевич, доктор ветеринарных наук, заслуженный работник высшей школы, академик РАН, профессор, ректор ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина.

Периодичность издания — 10 раз в год.



PetСовет — издание для владельцев и заводчиков мелких домашних животных.

Концепция проекта — создание объективного источника информации для владельцев мелких домашних животных, отражающего мнение профессионалов. Цель — обеспечить заводчиков и владельцев животных-компаньонов материалами, подготовленными практикующими ветеринарными врачами ведущих ветеринарных клиник России, а также профессиональными кинологами и фелинологами. Выходит с 2012 г.

Периодичность издания — ежеквартально.

PET FLEX BANDAGE

АС-Маркет представляет

Бинты самофиксирующие

- Надёжная фиксация,
- Оптимальная защита
- Различная цветовая гамма
- Упаковано в отдельные блистеры



Сделано в Германии

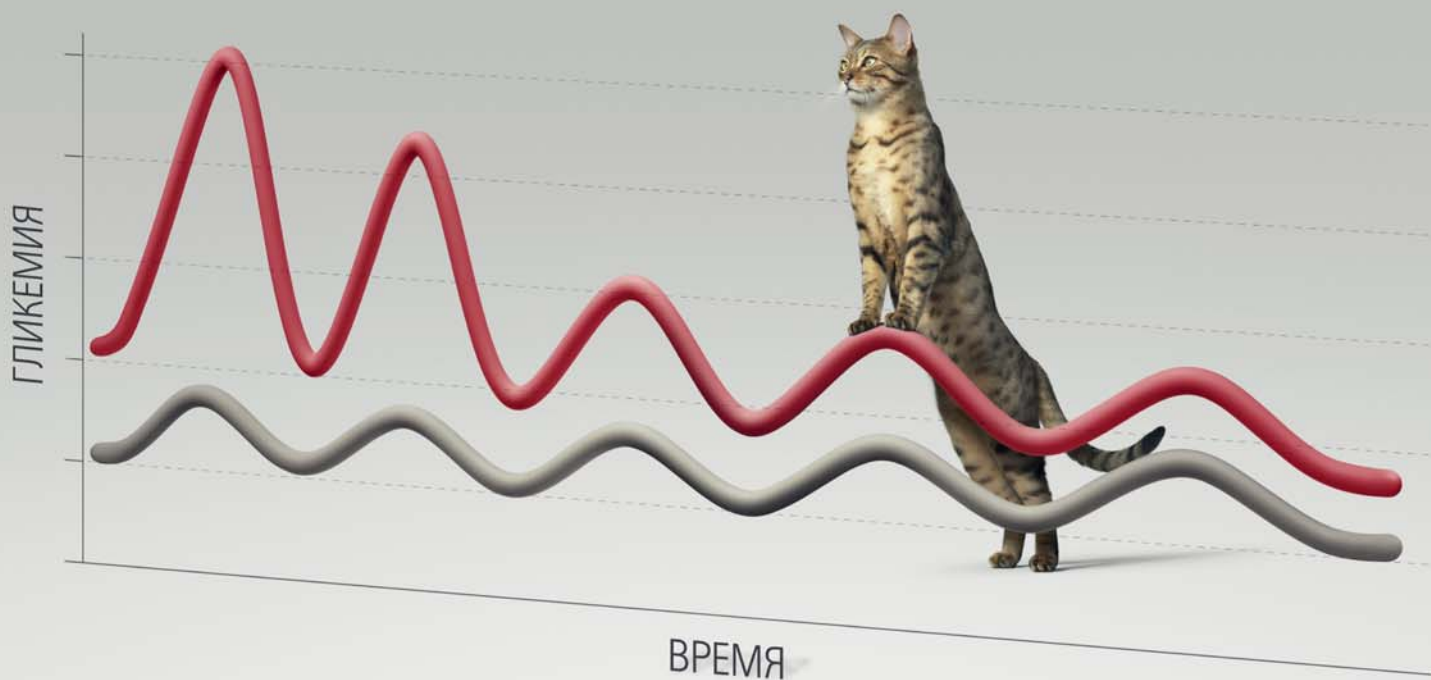
По вопросам приобретения
обращайтесь:

ООО «АС-Маркет»,

тел: +7 495 916 916 4; www.as-market.ru

PURINA®
PRO PLAN®
VETERINARY
DIETS

РАЗУМНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ КОЛЕБАНИЙ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ



Клинически доказанное питание для контроля постпрандиальной гликемии.¹⁻³

Рацион для кошек DM St/Ox Diabetes Management* имеет клинически обоснованную формулу, обеспечивающую улучшение контроля гликемии и снижение потребности в экзогенном инсулине у кошек. Теперь и в НОВОЙ, особо привлекательной для кошек текстуре — пауч с курицей, что обеспечивает больше разнообразия и сохранение аппетита при длительной диетотерапии.

За более подробной информацией о корме PURINA® PRO PLAN® VETERINARY DIETS можно обратиться по телефону бесплатной горячей линии для потребителей и ветеринарных врачей в России: 8-800-200-8-900 или на сайте www.proplan.ru

Справочная литература:

1. Г. Франк и др. (Frank G et al), (2001 год): Использование высокобелковой диеты у кошек с сахарным диабетом. Ветеринарная терапия (Vet Ther), 2(3): 238-246
2. PURINA 2015 – неопубликованные научные данные.
3. А. Мори и др. (Mori A. et al), Сравнение трёх коммерческих диетических рационов и их влияние в краткосрочном периоде на постпрандиальную гликемию и уровень глюкозы и инсулина в сыворотке крови здоровых кошек. Ветеринарное исследовательское общество (Vet Res Commun), 33:669–680

* Про План Ветеринари Дагетс ДМ Ст/Оикс Диабетс Менеджмент Полнорационный диетический корм для кошек с низким содержанием «быстрых» углеводов, обеспечивающий постепенное поступление глюкозы в кровь

РЕКЛАМА

