

JSAP

JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE

<http://logospress.ru>

РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ



Использование биполярного электрохирургического зажима для остановки кровотечения при открытой хирургической овариэктомии у сук и кошек и кастрации кобелей

Будущее лучевой терапии для мелких животных — крупные или мелкие фракции?

Новые сведения о кардиомиопатиях собак — все дело в генах?

Долговременная оценка состояния периодонта у 53 лабрадор-ретриверов

Вызванные слуховые потенциалы ствола мозга у собак породы уругвайский симаррон

Стабилизация коленного сустава у собак без осмотра мениска: аргументы против

профендер®



КОМФОРТНАЯ ЗАЩИТА СНАРУЖИ ОТ ГЕЛЬМИНТОВ ВНУТРИ



Действует на кишечных и легочных гельминтов, а также на мигрирующих личинок



Высокий профиль безопасности: разрешен беременным и кормящим кошкам, маленьким котятam



Однократная обработка для профилактики и лечения



www.goldline.bayer.ru



8 (800) 234-20-01

АО «БАЙЕР» • ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2, г. Москва, РФ, 107113, тел.: (495) 234-20-00

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

JSAP

JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE

РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ

Издание осуществляется с согласия и при содействии BSAVA (British Small Animal Veterinari 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: Курукина Е.И.

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.: +7/495/2204816,

факс: +7/495/6898516

Журнал «JSAP/Российское издание»

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57780

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

Будущее лучевой терапии для мелких животных — крупные или мелкие фракции?

M. W. Nolan and J. M. Dobson 4

Новые сведения о кардиомиопатиях собак — все дело в генах?

E. Dutton and J. López-Alvarez 15

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Долговременная оценка состояния периодонта у 53 лабрадор-ретриверов

C. Wallis, K. V. Patel, M. Marshall, R. Staunton, L. Milella, S. Harris and L. J. Holcombe 26

Использование биполярного электрохирургического зажима для остановки кровотечения при открытой хирургической овариэктомии у сук и кошек и кастрации кобелей

J. Watts 37

ПИСЬМО РЕДАКТОРУ

Вызванные слуховые потенциалы ствола мозга у собак породы уругвайский симаррон

A. Mondino, M. Gutiérrez and L. Delucchi 46

Стабилизация коленного сустава у собак без осмотра мениска: аргументы против

P. A. Ridge and J. L. Cook 48

РОССИЙСКАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ ПРАКТИКА

..... 52

Будущее лучевой терапии для мелких животных — крупные или мелкие фракции?

Лучевая терапия применяется для лечения злокачественных опухолей у животных более 100 лет. Опубликовано много работ, описывающих клинический опыт и экспериментальные результаты и могущих служить основой для мультимодального лечения рака в ветеринарной онкологии. В связи с повышением ожиданий владельцев животных и необходимости в лечении животных-компаньонов с онкологическими заболеваниями ветеринарная онкология претерпела быстрое развитие за последние несколько десятилетий как в области диагностики, так и лечения, включая возросшую доступность лучевой терапии. Синхронно с развитием специальности ветеринарной лучевой терапии возникли противоречия и путаница в определениях, относящихся к классификации разных типов лучевой терапии и методам доставки излучения. Важно отметить, что путаница выходит за рамки семантики и охватывает также споры по поводу оптимальных форм терапии (если они используются) для конкретных пациентов. Это говорит о том, что, несмотря на кажущуюся зрелость, в частности возраст и прочную историю публикаций, сфера ветеринарной лучевой терапии в некоторых отношениях все еще пребывает в младенчестве. Цель этой статьи — рассмотреть доказательную базу в пользу ежедневного графика лучевой терапии (мелкими фракциями) в сравнении с еженедельным графиком (крупными фракциями) в ветеринарной онкологии на примере отдельных типов опухолей.

M. W. Nolan^{1,*} и J. M. Dobson[†]

Journal of Small Animal Practice (2018) 59, 521–530

DOI: 10.1111/jsap.12871

Принято: 21 мая 2018 г.; опубликовано онлайн:

4 июля 2018 г.

*Кафедра клинических наук, Университет Северной Каролины, Роли, Северная Каролина 27607, США

†Кафедра ветеринарии, Кембриджский университет CB3 0ES, Великобритания

¹Для переписки: mwnolan@ncsu.edu

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия (ЛТ) применяется для лечения онкологических заболеваний у животных уже много лет. Фактически первая работа, посвященная лучевой терапии у животных, была опубликована в 1905 г., всего через 10 лет после открытия рентгеновских лучей Вильгельмом Рентгеном [11]. В терапевтической области медицины Генри Кутар обнаружил, что более высокие дозы радиации позволяют лучше контролировать опухоль, более высокие дозы на фракцию вызывают большие повреждения в поздно реагирующих здоровых тканях, а слишком длительное лечение отрицательно влияет на контроль опухоли [9]. Кроме того, ему ставят в заслугу разработку схем фракционирования, формирующих основу традиционных протоколов облучения в современной практике: ежедневные фракции по 2 Гр (Гр = Грей, стандартная единица терапевтической дозы радиации; один Грей равен 1 Дж поглощенного ионизирующего излучения на 1 кг ткани) на протяжении примерно 6 недель. Ранняя история ветеринарной радиационной онкологии сходна с медицинской. В 1958 г. Алоис Поммер опубликовал всеобъемлющую работу о применении ортовольтного излучения для лечения животных в Институте им. Рентгена в Вене, Австрия; его протоколы обычно предполагали курс длительностью 4–5 недель и 3 фракции в неделю до общей дозы 36–45 Гр [48]. По мере роста доступности оборудования для лучевой терапии эволюция ветеринарных протоколов лучевой терапии разделилась на два четких пути. В США Марк Эммерсон (обучавшийся у Поммера в Европе) установил ортовольтный прибор в Университете Пенсильвании в 1938 г., а позднее, в 1950 и 1960 гг., Уильям Карлсон и Эдвард Жиллетт руководили развитием программы лучевой терапии в Университете штата Колорадо. Оба учреждения внедрили у себя протоколы Поммера и в конечном итоге перешли на ежедневные фракции 2,5–3 Гр до общей дозы 50+ Гр (далее — мелкофракционированная ежедневная лучевая терапия). В Великобритании Ларри Оуэн работал с ортовольтным аппаратом в Кембриджской ветеринарной школе, однако в конце 1960-х гг. у него также был доступ к клиническому линейному ускорителю.

В отличие от США, где оборудование имелось на месте и было предназначено специально для ветеринарного применения, Оуэн имел доступ только к линейному ускорителю, установленному в местном

медицинском госпитале, что заставило его использовать крупные фракции облучения раз в неделю (так называемая еженедельная гипофракционированная или крупнофракционированная лучевая терапия). Все эти протоколы были разработаны до того, как биологи начали понимать основные механизмы, позволяющие оптимизировать фракционирование. Тем не менее аналогично протоколу Кутара, который остается основой протоколов ЛТ в развивающейся области терапевтической радиационной онкологии, подходы, использовавшиеся в 1960-х гг., влияют на современную практику ветеринарной радиационной онкологии и проникают в нее. За последнее десятилетие отмечено резкое увеличение количества ветеринарных центров, предлагающих лучевую терапию, что, наряду с совершенствованием визуальной диагностики и появлением сложных компьютерных систем планирования лучевой терапии, вызвало дебаты по поводу оптимального способа доставки излучения, в частности протоколов лечения [13]. Биологические эффекты радиации в значительной степени зависят от

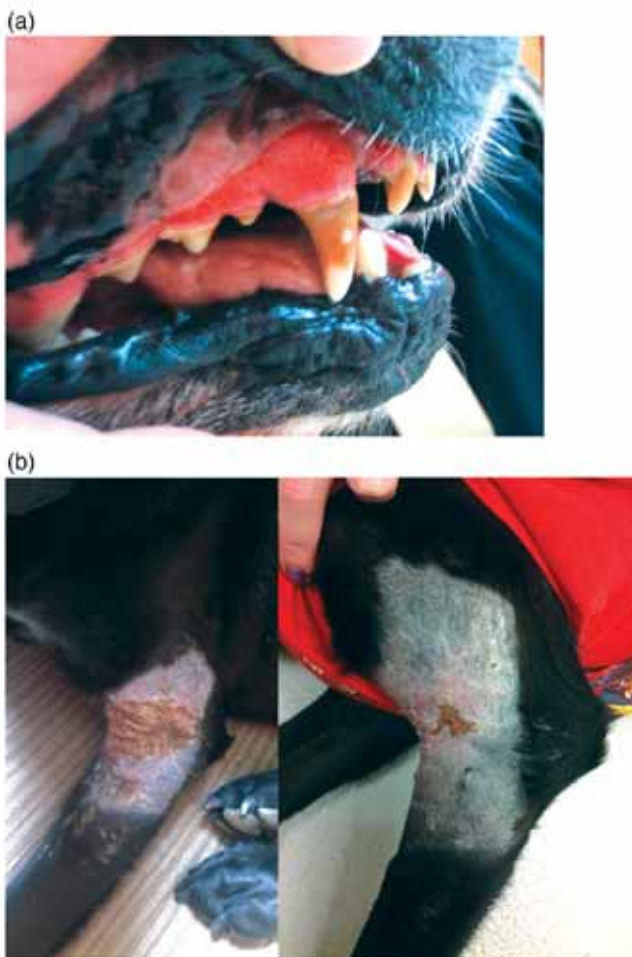


Рис. 1. Острые побочные явления обычно обусловлены повреждением стволовых клеток самообновляющихся тканей (например, клеток крипт и базальных клеток дермы и слизистой оболочки ротовой полости). Таким образом, чаще всего они возникают в быстро пролиферирующих тканях и развиваются во время или вскоре после завершения ЛТ. Они могут быть довольно неприятными, однако быстро заживают и обычно проходят самопроизвольно. (А) Пример мукозита ротовой полости, развившегося на верхней челюсти, к концу лучевой терапии опухоли носовой полости. (В) заживление дерматита, обусловленного лучевой терапией, на протяжении недель после прекращения лечения



Рис. 2. Поздние побочные явления, обычно возникающие через много месяцев или лет после ЛТ. Эти эффекты являются результатом хронического и прогрессирующего индуцированного излучением фиброза, некроза тканей и/или повреждения сосудов. Тяжелые поздние эффекты сложно лечить, и они могут сократить жизнь. Примеры включают изъязвление кожи и некроз (как показано на этом рисунке), колоректальные свищи и некроз головного мозга

длительности воздействия (доза, длительность интервала между фракциями и общее время лечения) и количества доставленного излучения (общей дозы и дозы на фракцию). Как результат, фракционирование очень важно, особенно для тканей с поздней реакцией, которые чувствительнее к увеличению дозы на фракцию, чем ткани, реагирующие сразу. Следует отметить, что побочные явления облучения возникают в тканях, облученных локально, и классически определяются как два четких синдрома: острый и поздний (рис. 1 и 2). Тяжесть такого вредного воздействия излучения можно классифицировать в соответствии с опубликованными критериями [32]. Кроме того, существует несколько математических моделей, позволяющих сравнение разных схем фракционирования по риску вредного воздействия и вероятности терапевтической эффективности [16]. Таким образом, назначенная схема лучевой терапии зависит от целей лечения.

Протоколы, направленные на излечение/окончательные, стремятся к максимальному повышению эффективности и сведения к минимуму (поздней) токсичности. Фактически схемы лучевой терапии в целом разработаны для оптимизации контроля неосложненной опухоли, т.е. онколог — специалист по лучевой терапии назначает дозу и график фракционирования, при которых ожидается приемлемый риск токсичности, ограничивающей дозу. Для многих окончательных протоколов приемлемым обычно считается 5 % риск тяжелых поздних побочных явлений. В противоположность этому в **паллиативных протоколах** традиционно используются более крупные и менее частые дозы облучения. Кроме того, паллиативные протоколы обычно включают менее сложный подход к планированию, и основная цель заключается в замедлении роста опухоли и облегчении связанной с ней болью; при этом долговременным последствиям (т.е. длительности контроля опухоли и поздним побочным явлениям облучения) уделяется меньше внимания. Как и при окончательных протоколах, целью паллиативной лучевой терапии часто

является воздействие на опухоль и лечение пациента до «переносимости нормальной ткани». Однако вредное воздействие, ограничивающее дозу, сдвигает параметры паллиативной терапии, и дозу устанавливают так, чтобы контролировать рост опухоли в максимально возможной степени, при этом ограничив риск тяжелого острого токсического действия, которое может ухудшить качество жизни в кратковременной перспективе. Следует отметить, что существуют ситуации, когда достаточное облегчение состояния возможно при дозах излучения ниже предела переносимости нормальными тканями.

По мере улучшения понимания биологических механизмов, лежащих в основе эффективности и вредного воздействия облучения, и расширения доступных технологий доставки излучения появился ряд различных схем лучевой терапии, техник лучевой терапии и сочетаний с другими видами противоопухолевой терапии. Например, при некоторых обстоятельствах можно сочетать очень гипофракционированную лучевую терапию с высокоточным планированием и доставкой. При таком подходе (стереотаксическая лучевая терапия; СЛТ) нормальные ткани физически защищены от повреждающего воздействия радиации, что позволяет использовать гораздо большие дозы, чем было возможно когда-либо ранее (например, ежедневные фракции с очень высокой дозой вместо еже-

недельных). СЛТ представляется равноэффективной альтернативой ежедневной мелкофракционированной лучевой терапии, которая часто применяется при таких заболеваниях собак, как опухоли носовой полости и головного мозга. Вместо гипофракционированной схемы раз в неделю также часто применяются краткие курсы умеренно гипофракционированной терапии (например, 4 Гр за 5 ежедневных фракций или 3,5–4 Гр). От таких протоколов не ожидают такой же эффективности, как от окончательных; их цель заключается в максимальном повышении удобства при лечении, максимально быстром достижении паллиативного эффекта и ограничении риска тяжелых поздних побочных явлений облучения (частота которых повышается с повышением дозы на фракцию). Тем не менее среди ветеринарных специалистов по-прежнему продолжаются споры по поводу определения таких протоколов, и в основном, несмотря на совершенствование знаний, ветеринарных онкологов — специалистов по лучевой терапии можно приблизительно разделить на два лагеря (согласно оригинальному протоколу ЛТ): предпочитающих ежедневные мелкие фракции и еженедельную гипофракционированную лучевую терапию для окончательного лечения (блок 1).

В ветеринарной литературе опубликовано множество мелких, часто ретроспективных, исследований с использованием очень разнообразных протоколов лучевой терапии, и, как результат, «оптимальный» протокол для данного типа опухоли пока не установлен. Сходная ситуация наблюдается в медицине, где применение разных доз/схем фракционирования все еще требует оптимизации. Эта статья написана с целью систематического обзора опубликованной литературы, чтобы собрать доказательную базу относительной эффективности ежедневной мелкофракционированной терапии в сравнении с еженедельной гипофракционированной (крупными фракциями) в ветеринарной онкологии при разных клинических сценариях.

Блок 1. Путаница, возникающая из-за неизбежного использования недостаточно точной терминологии. Это обусловлено частичным несовпадением двух четких сфер: протокола лечения и цели.

Протокол лечения определяется общей дозой, числом фракций, интенсивностью дозы, планированием облучения и системой доставки. На клиническое воздействие конкретного протокола лечения влияет множество дополнительных факторов, в том числе биология опухоли, стадия болезни, сопутствующие заболевания и т. п. Цель конкретного протокола, который чаще всего относят к категории паллиативных или окончательных/направленных на излечение, определяют исходя из прогнозируемого клинического воздействия. Это сложно, так как многие так называемые протоколы лучевой терапии, направленные на излечение (например, 54–57 Гр ежедневными фракциями по 3 Гр для лечения карциномы носовой полости), применяются в клинической практике с небольшой надеждой на излечение. В таких случаях может быть полезно отказаться от такого двоичного мышления и рассмотреть множество градаций паллиативного лечения. Подобным образом существуют болезни, которые можно вылечить низкими общими дозами (независимо от фракционирования), и другие заболевания, прогрессирующие даже при самых высоких воображаемых дозах облучения. Таким образом, мы настоятельно рекомендуем клиницистам избегать взаимозаменяемого использования описательных терминов для протокола (например, крупное фракционирование) и цели.

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ ДЛЯ ПРИМЕРНЫХ ПРОТОКОЛОВ

Публикации на тему лучевой терапии серьезных заболеваний искали в базе PubMed, используя в качестве примера опухоли носовой полости у собак и меланомы ротовой полости, а при поиске литературы на тему лучевой терапии дополнительно к хирургическому лечению рассматривали мягкотканную саркому (МТС) в качестве типа опухоли. Исследования считали «значимыми», если в них содержалось более 10 случаев на тип опухоли и были представлены меры результата, такие как время выживания и данные о токсичности. При поиске публикаций об опухолях носовой полости в PubMed использовали поисковые термины («собака» ИЛИ «собаки») И («нос» или «носовая») И («опухоль» ИЛИ «новообразование» ИЛИ «новообразования» ИЛИ «рак» ИЛИ «карцинома» ИЛИ «саркома») И («облучение» ИЛИ «лучевая терапия» ИЛИ «излучение»). Было найдено 102 результата.

Публикации считали незначимыми, если в них не сообщались клинические исходы опухолей носовой полости у собак ($n = 10$) либо основной целью было описание биологии опухоли или физики излучения без сопоставления результатов с контролем опухоли или выживанием ($n = 12$). Исключали обзорные статьи ($n = 4$), публикации не на английском языке ($n = 1$) и публикации с описанием менее 10 случаев ($n = 12$). Также исключали публикации, если в большинстве случаев лечение заключалось: только в повторном облучении ($n = 4$), способах лучевой терапии, не относящихся к наружной мегавольтной лучевой терапии (например, протонная, ЛТ во время операции, ортовольтное рентгеновское облучение) ($n = 10$), основным лечением была не ЛТ, либо ЛТ сочетали с операцией или гипертермией ($n = 14$). И наконец, исключали публикации без данных о выживании, или если эти данные нельзя было связать с конкретным методом лечения ($n = 14$); две публикации исключили из-за того, что в них описывались опухоли морды или мочки носа, и три публикации — из-за описания нескольких видов животных. В одной публикации были описаны клинические исходы у собак с солидными опухолями носовой полости без лечения. 19 публикаций соответствовали всем критериям включения и не имели критериев исключения. Список литературы просматривали на наличие другого актуального исходного материала, при этом обнаружено 4 дополнительные рукописи, соответствовавшие всем критериям включения и не имевшие критериев исключения [18, 33, 35, 43].

К сожалению, стало очевидно, что число опубликованных ветеринарных исследований лучевой терапии при меланоме ротовой полости (77 публикаций с 8 совпадениями при поиске в PubMed по запросу «лучевая терапия меланомы собак») и адьювантной терапии МТС (345 результатов поиска с 6 соответствующими исследованиями при поиске в PubMed по запросу «лучевая терапия саркомы собак») слишком мало, чтобы выполнить достоверный систематический обзор для этих сценариев.

Пример лучевой терапии в качестве основного лечения серьезного заболевания: опухоли носовой полости у собак

Опухоли носовой полости — хороший пример состояния, при котором лучевая терапия является хорошо отработанным предпочтительным методом лечения, однако нет стандартной окончательной или паллиативной схемы. Описаны многочисленные протоколы с ежедневным облучением, облучением по понедельникам-средам-пятницам и раз в неделю — и их вариации. Время выживания сильно варьирует, однако в целом большинство протоколов приводят к облегчению связанных клинических симптомов и увеличению времени выживания собак по сравнению с медикаментозным лечением (медиана 95 дней; 95 % ДИ от 73 до 113 дней) [50]. По сравнению с гипофракционированной терапией раз в неделю, полный курс ЛТ, по-видимому, не улучшает исходы как минимум у некоторых собак (в частности, с хондросаркомами и опухолями низкой степени злокачественности).

С другой стороны, острая заболеваемость (например, мукозит ротовой полости, кератит и слепота), связанная с полным курсом ЛТ (при планировании и доставке с использованием традиционных 2- и 3-мерных техник конформной лучевой терапии), может быть неприемлемой в других случаях (например, плоскоклеточный рак или заболевание IV стадии), при которых прогноз, по-видимому, значительно не различается при облучении ежедневными мелкими фракциями или еженедельными крупными [1, 3]. Формальному сравнению токсичности различных протоколов лечения, опубликованных в ветеринарной литературе, мешает непостоянство оценки и описаний токсичности. Кроме того, опубликованные исследования ЛТ при опухолях носовой полости собак различаются по графику фракционирования, дозе на фракцию и, следовательно, общей доставленной дозе. В публикациях, соответствовавших всем критериям включения и не имевших критериев исключения для нашего систематического обзора литературы, описанная медиана времени выживания варьировала от 315 до 580 дней при протоколах с общей дозой не менее 40 Гр с 3–5 фракциями в неделю. При протоколах с общей дозой менее 40 Гр при 1–2 фракциях в неделю медиана времени выживания варьировала от 194 до 512 дней. Различия в плане исследования (например, способах вычисления времени выживания) мешают точному и прямому сравнению разных публикаций, однако на рис. 3 представлены сводные данные о выживаемости из литературы. В ряде исследований также сообщается, что крупнофракционированная ЛТ может дать хороший паллиативный эффект, облегчив такие симптомы, как носовые кровотечения, чихание и истечения из носа, и позволяет добиться выживания от 146 до 512 дней [18, 43, 60]. Широкое разнообразие описанных исходов в этих исследованиях (которых мало) частично отражает разнообразие типов опухолей, которые могут развиваться в придаточных пазухах и носовой полости, степени их агрессивности и стадии, на которой они выявлены. Однако сложность анатомии пораженной области и часто близость опухоли к важным тканям, например глаза и головного мозга, представляет огромную проблему для интенсивной лучевой терапии, цель которой — облучить область при минимальной острой токсичности, тем самым улучшив онкологические исходы и состояние пациентов [19, 21, 26, 27, 29, 35, 57]. Хотя большинство центров ЛТ рекомендует мелкофракционированный протокол ЛТ, чтобы максимально улучшить прогноз для собак с опухолями носовой полости, до настоящего времени такие протоколы не приводят к излечению большинства пациентов. Если учитывать такие факторы, как необходимость в многократном наркозе, частота визитов, тяжесть острого токсического воздействия на дерму и слизистую оболочку ротовой полости и финансовые вопросы (стоимость лечения, проезда или проживания), гипофракционированная схема может быть привлекательным вариантом для пациентов с поздней стадией болезни или сопутствующими заболеваниями. СЛТ — интересный развивающийся метод, сводящий к минимуму заболеваемость, связанную

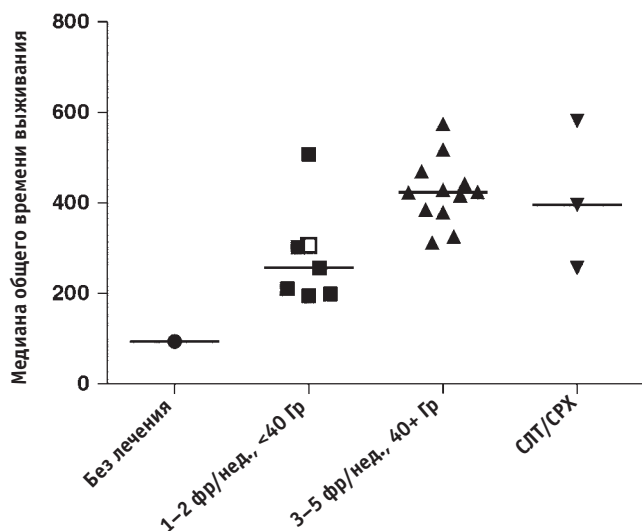


Рис. 3. Медиана времени выживания собак с опухолями носовой полости, которых лечили при помощи разных форм наружной мегавольтовой лучевой терапии. Каждая точка представляет медиану общего времени выживания, вычисленную с помощью статистики Каплана-Мейера; налагающаяся линия соответствует медиане для всех исследований в каждой категории. Сокращения: фр/нед. — фракций в неделю; СЛТ — стереотаксическая лучевая терапия; СРХ — стереотаксическая радиохирургия. Этот график построен по данным из следующих источников: без лечения [50]; 1–2 фр/нед.; <40 Гр [5, 18, 36, 37, 52, 60]; 3–5 фр/нед.; 40+ Гр [2, 3, 26, 33–35, 39, 43, 45, 52, 55, 60]; СЛТ/СРХ [19, 21, 29]. Контурный квадрат не соответствует точно характеристикам нашего протокола облучения; применяли дозу 20 Гр за пять ежедневных фракций [54]

с лечением, максимально повышающий удобство и даже эффективность, в частности, для собак с поздней стадией болезни [19, 21, 29]. Хотя этот метод становится все доступнее для владельцев животных во всем мире, доступность по-прежнему сильно зависит от места жительства. Обсуждение протоколов СЛТ с интенсивными дозами непосредственно не относится к сравнению гипофракционированной лучевой терапии раз в неделю и мелкофракционированной каждый

день, однако мы процитировали данные (в том числе в рис. 3) для полноты, а также чтобы дать читателям возможность оценить другие данные в контексте появляющихся и часто используемых подходов к лечению. Сходным образом из рис. 3 исключены данные публикаций, посвященных ортовольтным техникам лечения новообразований носовой полости у собак; хотя этот метод эффективен, его все чаще считают устаревшим и редко используют в современной клинической практике.

Примеры лучевой терапии в качестве дополнительной к хирургическому лечению: МТС собак

У собак с МТС высокой степени злокачественности относительно высок риск метастазов, однако такие случаи составляют меньшинство, а для большинства собак с МТС с низкой и промежуточной степенью злокачественности основной целью лечения является локальный контроль опухоли. Агрессивное хирургическое лечение связано с приблизительно 15 % риском повторного роста опухоли в том же месте [31]. В случаях, когда агрессивное хирургическое лечение приводит к неприемлемым осложнениям, можно использовать лучевую терапию для улучшения исходов. Лучевая терапия в качестве единственного способа лечения МТС у собак не обеспечивает длительный контроль опухоли [20], и частота рецидивов при ортовольтных протоколах с относительно низкой общей дозой, применяющихся после операции, составляет от 36 до 60 % [12, 22], однако при применении ортовольтной и мегавольтной лучевой терапии для лечения собак с МТС отмечена четкая зависимость между дозой и ответом [24, 38], что указывает на возможную роль лучевой терапии в лечении МТС.

В систематическом обзоре действия ионизирующего излучения на больных саркомой сделано заключение: «существует веское доказательство, что адьювантная лучевая терапия увеличивает вероятность локального контроля опухоли при сочетании

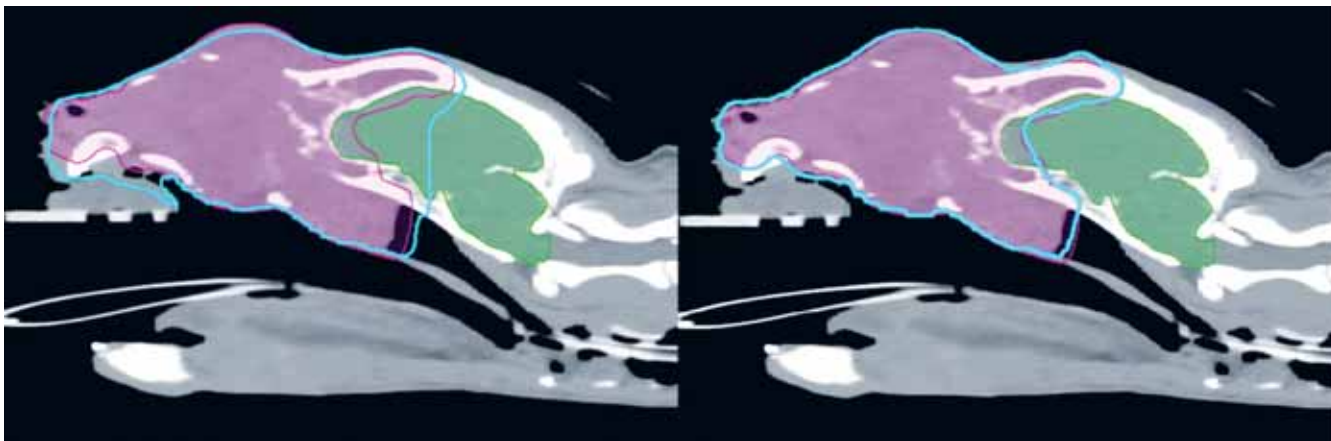


Рис. 4. Сагиттальные КТ-изображения собаки с двухсторонней опухолью носовой полости на поздней стадии, распространяющейся в лобные пазухи и носоглотку. На рисунке слева показан стандартный компьютерный план лучевой терапии (трехмерной конформной), а на изображении справа — высокосложной лучевой терапии с модуляцией интенсивности (ЛТМИ). Планируемый целевой объем (ПЦО) показан фиолетовым цветом. Головной мозг показан зеленым цветом. Все расположенное в пределах ярко-синей линии — ткани, которые получат облучение 100 % назначенной дозы. Планируемая доза ЛТМИ хорошо соответствует ПЦО, что показывает возможность снижения рисков токсического действия на нормальные ткани благодаря современным техникам облучения (в данном случае повреждения ростральнй половины головного мозга) за счет физического избегания

с консервативным хирургическим лечением МТС конечностей и туловища у пациентов с чистым хирургическим краем, пограничным иссечением или минимальными микроскопическими признаками опухолевой ткани на границе иссечения. Частота локального контроля составила 90 %» [53]. В этом же обзоре указывается на недостаточность доказательств, чтобы установить преимущества предоперационной или послеоперационной лучевой терапии для пациентов с объемным новообразованием, однако предоперационная лучевая терапия сопровождалась большим количеством осложнений в области раны.

Таким образом, как и в медицине, в ветеринарной онкологии существует распространенное мнение, что краевое иссечение объемной саркомы можно сочетать с относительно высокими общими дозами излучения в качестве локальной терапии, направленной на излечение, хотя доказательства высокого уровня, поддерживающие эту точку зрения, отсутствуют. В обзоре лечения МТС собак, основанном на доказательствах, Hohenhaus *et al.* [25] оценили ветеринарную литературу по лучевой терапии как очень слабую в связи с малым размером выборки, ретроспективным планом и отсутствием групп сравнения.

Пять основных исследований, описанных в литературе, кратко представлены в табл. 1. Как можно видеть, протоколы лечения сильно различаются по

размеру фракции, общей дозе и интервалам между дозами, однако их можно примерно разделить на включающие «мелкие» фракции ежедневно или через день ($n = 3$) до общей дозы в области 50 Гр (42–63 Гр) и гипофракционированные раз в неделю ($n = 2$) до общей дозы 24–36 Гр. Учитывая относительно малое количество случаев в каждом исследовании, исходы всех этих исследований сравнимы, выживаемость без симптомов болезни составляет примерно 80 % через год и 70+ % через два года. Существует тенденция к более устойчивому выживанию без симптомов болезни при более высокой общей дозе, однако количества слишком малые, чтобы сделать достоверные или значимые выводы. Одной из главных причин безуспешности лечения во всех этих исследованиях был локальный рецидив опухоли. Сложно узнать, отражает ли это биологическое поведение определенных опухолей, которое невозможно достаточно прогнозировать с помощью традиционных схем патологической классификации и/или техник оценки хирургического края, недостаточную эффективность выбранного протокола облучения или неправильное планирование лечения; последнее несколько умозрительно, если хирург не заметил протяженность опухоли при операции (блок 2).

McKnight *et al.* [40] описали исходы у 38 собак с МТС после резекции $\leq 3 \text{ см}^3$ до лучевой терапии и заключили, что зона облучения выходила за пределы

Таблица 1. Исходы послеоперационной лучевой терапии после неполного иссечения мягкотканых сарком у собак

Протокол и тип ЛТ	Интервал между дозами и общая доза	Число собак	Исход	Выживание	Комментарии	Ссылка
Мелкое фракционирование (Пн-Пт)	4,2 Гр ежедневно $\times 10 = 42$ Гр 3,2 Гр ежедневно $\times 15 = 48$ Гр 3 Гр ежедневно $\times 19 = 57$ Гр	35 собак (37 МТС)	31,4 % (14) локальных рецидивов 14,3 % (5) легочных метастазов	МВВ = 1851 дней; 80 % — годовичная; 72 % — 2-летняя, 68 % — 3-летняя выживаемость	Доза облучения опухоли не коррелировала со временем выживания или временем до локального рецидива	Forrest <i>et al.</i> [15]
3×нед. ЛТ кобальт 60	3 Гр, Пн-Ср-Пт $\times 21 = 63$ Гр	48 собак	16 % (8) локальных рецидивов 8 % (4) метастазов	МВВ не достигнута 1- и 2-летняя выживаемость 87 %, 3- и 4-летняя 81 %, 5-летняя 76 %	Пододерматит от легкой до умеренной степени	McKnight <i>et al.</i> [40]
Мелкое фракционирование (Пн-Пт) Ортовольтная, 250 кВ	3 Гр в сутки $\times 17 = 51$ Гр	39 собак (40 МТС)	7 локальных рецидивов 6 легочных метастазов	В целом МВВ = 1129 дней (диапазон 879–1778) Локальный контроль на протяжении года — 84 %, на протяжении 2–4 лет — 81 %	Сопутствующее лечение доксорубицином в дозе 10 мг/м ² раз в 7 дней для сенсibilизации к облучению. У всех собак развилось острое мокнущее шелушение и поздние изменения	Simon <i>et al.</i> [51]
Гипофракционирование раз в неделю Лин. ускоритель 4 мВ	0–7–14–21 $\times 8$ до 9 Гр = 32–36 Гр	56 собак (конечности)	12 умерло из-за локального рецидива или метастазов	Локальный контроль на протяжении года — 82 %, 2 лет — 74 %, 3 лет — 70 % и 5 лет — 65 %	У трех собак были серьезные, но не угрожающие жизни осложнения	Demetriou <i>et al.</i> [10]
Гипофракционирование раз в неделю Электронные пучки 6–14 МэВ	0–7–14–21 $\times 6$ до 8 Гр = 24–32 Гр	48 собак	10 (21 %) локальных рецидивов 11 (23 %) метастазов	Медиана выживания без симптомов = 698 дней 95 % ДИ = 341–881 Локальный контроль на протяжении года 81 %, 2 лет — 73 %		Kung <i>et al.</i> [30]

МТС — мягкотканая саркома, Пн-Пт — ежедневно с понедельника по пятницу.

объема опухоли на 2 см. В целом у 16 % собак ($n = 8$) возник локальный рецидив после ЛТ. Все рецидивы возникли на краю облученной зоны или за ее пределами. У собак, у которых не развился локальный рецидив, обнаружено статистически значимое улучшение выживаемости. Авторы предположили, что более высокая доза должна нормально переноситься и повысить вероятность локального контроля опухоли. Однако учитывая, что во всех случаях локального рецидива после лечения опухоль возникла за пределами поля ЛТ, эти результаты также дают основания предполагать, что иссечение с хирургическим краем более 2 см может улучшить контроль опухоли [40]. В тот же год Forrest *et al.* опубликовали свой опыт с 35 собаками, получившими послеоперационную ЛТ (3–4,2 Гр ежедневно до общей дозы 42–57 Гр) для лечения МТС после неполного иссечения. Поле облучения в этих случаях распространялось на 3 см за пределы хирургических рубцов, и планирование проводили не графическими (ручными) способами либо с использованием двухмерной мультисрезовой системы планирования ЛТ. 19 собак получили 57 Гр; последние три фракции давали при меньшем размере поля облучения. Общая доза облучения значительно не влияла на исходы. У 11 (31,4 %) собак с опухолями 1 и 2 степеней возник локальный рецидив через 1461 день (медиана), а у 2 собак с опухолями 3 степени — через 78 дней. В это исследование включили некоторых собак с опухолями ротовой полости со статистически более низкой медианой времени выживания (540 дней) по сравнению с другими участками (2270 дней), однако частота локальных рецидивов не отличалась [15]. В последующей публикации Simon *et al.* [51] описали исходы у 39 собак после неполного иссечения МТС, которых лечили с помощью фракций по 3 Гр 17 дней подряд с добавлением доксорубина в низкой дозе раз в неделю (10 мг/м²). Границы области для лучевой терапии выходили за границы опухоли на 3–5 см, использовали рентгеновские лучи с пиковым напряжением 250 кВ. У 7 (18 %) собак возник локальный рецидив опухоли (у 5 в поле облучения после ЛТ) с медианой времени до рецидива 213 дней). У опухолей с частотой митозов более 9 на 10 полей зрения на высоком увеличении вероятность рецидива была выше и собаки проживали меньше.

Что касается гипофракционированных протоколов раз в неделю, Demetriou *et al.* [10] описали 56 собак после запланированного краевого иссечения МТС (33 % с низкой степенью злокачественности, 50 % с промежуточной и 17 % с высокой), получивших адьювантную ЛТ на область, выходящую за пределы опухоли на 2–3 см и заходящую в ее пределы на 1 см. Всего у 10 (18 %) собак развился локальный рецидив и 14 (25 %) умерли по причинам, связанным с опухолью. У трех (5 %) собак развились серьезные, но не угрожающие жизни, осложнения (расхождение раны, самотравмирование, остеонекроз). Эти авторы пришли к заключению, что гипофракционированная ЛТ является целесообразным выбором, обеспечивающим хорошие долговременные клинические результаты при низкой заболеваемости. Позднее Kung *et al.* [30]

описали сходные результаты для 48 собак после неполного или краевого иссечения МТС (30 % степени I, 49 % степени II и 19 % степени III, и 1 случай неклассифицированной рабдомиосаркомы). Этим собак лечили гипофракционированной послеоперационной ЛТ с использованием электронов 6–14 МэВ, а латеральный хирургический край во всех случаях, кроме одного, был как минимум 3 см. Локальный рецидив наблюдался в 21 % случаев ($n = 10$), у 23 % развились метастазы. Время выживания без прогрессирования болезни составило 1904 дня у собак с МТС I степени, 582 дня при опухолях II степени и 292 дня при опухолях III степени. Авторы пришли к заключению, что в большинстве случаев удалось добиться локального контроля опухоли, и, поскольку лечение хорошо переносилось, это могло быть приемлемым протоколом для более пожилых пациентов, а также в случаях финансовых ограничений. Время послеоперационной лучевой терапии может быть еще одним фактором, влияющим на ответ опухоли. Традиционно рекомендуется подождать 2–3 недели после операции, чтобы рана полностью зажила, прежде чем начинать лучевую терапию, как в исследовании McKnight *et al.* [40]. Однако в исследовании Demetriou *et al.* [10] при отсрочке ЛТ более чем на 4 недели после операции исход был лучше. На терапевтическую эффективность оказывают действие факторы, влияющие на ответ на облучение, в том числе снабжение опухолевых клеток кислородом, кинетика роста опухоли и связанное с опухолью воспаление, все из которых могут быть значимы для остаточных опухолевых клеток в условиях послеоперационного периода. Хирургическое вмешательство само по себе может повысить скорость обновления опухолевых клеток, и среда в области хирургического вмешательства характеризуется гипоксией, которая делает клетки относительно устойчивыми к ионизирующему излучению [23, 41, 61]. Неизвестно, каким образом эти факторы влияют на ответ на адьювантную лучевую терапию в клинических условиях, а также полезна ли отсрочка лучевой терапии при протоколах с ежедневной лучевой терапией мелкими фракциями, неизвестно.

В целом цель сочетания краевой резекции с ЛТ заключается в лечении, направленном на излечение. Ежедневное мелкое фракционирование часто рекомендуется в качестве предпочтительного метода лечения, поскольку более высокие общие дозы излучения должны улучшить контроль опухоли, тогда как мелкие дозы на фракцию сводят к минимуму риск серьезных поздних осложнений лучевой терапии у животных при ожидаемом долговременном выживании. Однако на основании имеющейся в настоящее время литературы, исходы при гипофракционированных протоколах раз в неделю не сильно отличаются в худшую сторону от описанных протоколов с ежедневными мелкими фракциями, и результаты, описанные Demetriou *et al.* [10] и Kung *et al.* [30], обнадеживают. Для получения доказательств, которые позволили бы достоверно прогнозировать, каким пациентам может принести наибольшую пользу такой подход, потребовалось бы формальное сравнение рисков и пользы

этих протоколов. Такие рандомизированные контролируемые исследования должны включать большое количество субъектов и длительное наблюдение. В отсутствие таких данных ежедневная мелкофракционированная терапия и гиподифракционированная терапия раз в неделю может считаться приемлемой возможностью лечения. Чтобы определить, какой подход использовать в клинических условиях, важен правильный выбор случаев, так как вероятно, что некоторым пациентам ЛТ принесет большую пользу, чем другим (например, нужно учитывать ширину хирургического края, частоту митозов, степень злокачественности, гистологический тип опухоли и ее расположение в качестве факторов, которые могут способствовать риску локального рецидива и ожидаемому времени до рецидива). Также важно внимательное планирование ЛТ; например, хирургический край 2–3 см может быть недостаточным в некоторых случаях и избыточным в других. Желаемая ширина хирургического края/глубина может также определять качество лучевой терапии (например, фотонная в сравнении с электронной).

Блок 2. Правильная адьювантная ЛТ требует обдуманного подхода и участия ветеринарного врача, направившего животное, с самого начала.

Подробное знание вероятного опухолевого ложа — предпосылка тщательного планирования ЛТ. Таким образом, получение предоперационных данных измерения опухоли и фотографий, а также установка рентгеноконтрастных маркеров (например, сосудистых зажимов или скобок) в послеоперационном ложе следует рассматривать как стандартный и обязательный компонент любой онкологической операции, за которым может следовать ЛТ. Также в отдельных случаях перед операцией может быть полезно исследование томографическими методами визуальной диагностики.

И наконец, мы признаем, что споры по поводу протоколов адьювантной лучевой терапии необходимо рассматривать в свете факта, что многие МТС низкой степени злокачественности не рецидивируют даже после краевого иссечения. По опубликованным данным, частота неполной или близкой краевой резекции варьирует от 17 до 28 % [31, 42]. Недавние публикации, основанные на 350 случаях МТС у собак, лечившихся в клиниках общего профиля, показали, что, несмотря на незапланированность большинства стратегий, степень резекции не была связана с улучшением выживаемости или рецидивом опухоли [7]. Локальный рецидив произошел в 20 % случаев, а медиана времени выживания не была достигнута, пропорциональное выживание составило 70 % через 5 лет. Таким образом, несмотря на описанные здесь ограничения, имеющаяся доказательная база подтверждает представление, что клинические исходы возможно оптимизировать, если зарезервировать адьювантную лучевую терапию для случаев МТС низкой степени злокачественности, при которой

комбинированная операция по уменьшению объема опухолевой ткани и адьювантная лучевая терапия планировались с самого начала. Кроме того, признавая ограничения гистологического определения стадии, прочие характеристики (например, сильно воспаленные и/или анапластические опухоли, возникающие у очень молодых животных, и опухоли с быстрым ростом) также следует рассматривать как часть всеобъемлющей оценки потенциала опухоли к агрессивному биологическому поведению, а затем рассмотреть возможные аргументы за и против интенсивной местно-региональной терапии [47, 59].

Пример взаимодействия между биологией опухоли и радиологией: меланома ротовой полости у собак

Гиподифракционированная лучевая терапия с умеренными дозами облучения может быть очень разумным подходом к лечению опухолей с низким соотношением альфа/бета, направленным на излечение. Соотношение альфа/бета определяют математически из формы кривых «доза облучения — ответ». Остро реагирующие ткани и многие опухоли характеризуются высокими значениями альфа/бета; при таких сценариях интенсивность дозы и общая доза позволяют лучше прогнозировать исход, чем размер фракции дозы. Ткани, подверженные поздним побочным эффектам облучения, характеризуются низкими значениями альфа/бета, что указывает на важность размера фракции дозы, и риск поздней токсичности можно снизить, уменьшив размер фракции дозы (сохранив или увеличив общую дозу облучения). Некоторые опухоли также имеют низкие соотношения альфа/бета; при таких заболеваниях большие дозы на фракцию могут улучшить контроль опухоли. Характерным примером опухоли с низким соотношением альфа/бета является рак предстательной железы у людей [58]. Данные лабораторных экспериментов дают основания полагать, что переходноклеточный рак и остеосаркома собак могут обладать низкими соотношениями альфа/бета [14, 46].

Меланома ротовой полости собак — еще один пример опухоли, реакция которой на облучение представляется характерной для опухоли с низким значением альфа/бета. Давно установлено, что гиподифракционированная ЛТ эффективна для лечения собак с макроскопическим, часто неоперабельным, заболеванием [56], и в одном исследовании 36 собак частота полного ответа приближалась к 70 % [6]. Позднее еще одно исследование не показало различий в ответе между тремя протоколами [49]. Это и дальнейшие исследования, описывающие ответ меланомы ротовой полости собак на разные режимы фракционирования, кратко представлены в табл. 2, показывающей примерно сравнимые ответы и время выживания независимо от протокола фракционирования. Однако время выживания в качестве показателя эффективности местной терапии у собак с меланомой ротовой полости может быть неверно, так как большинство пациентов умирают от метастатического заболевания (с медианой времени выживания примерно

от 7 до 10 месяцев) и, таким образом, как указали Proulx *et al.* [49], могут прожить недостаточно долго для того, чтобы проявилась польза от более мелкого фракционирования. На основании этих наблюдений крупнофракционированная ЛТ представляется рациональнее ежедневных мелких фракций, так как последние не эффективнее, обычно менее удобны и связаны с более высоким риском тяжелого острого мукозита ротовой полости и фарингита.

Выводы

Подводя итог, несмотря на рост применения лучевой терапии в ветеринарии за последние несколько десятилетий, этот обзор показал, что во многом, несмотря на признаки зрелости, такие как возраст, и сильную историю публикаций, область ветеринарной радиационной онкологии в некоторых отношениях

Таблица 2. Лучевая терапия при злокачественной меланоме ротовой полости собак

Протокол и тип ЛТ	Интервал между дозами и общая доза	Число собак	Ответ	Выживание	Комментарии	Ссылка
Паллиативная, гипофракционированная, кобальт 60	0–7–21 × 8 Гр 24 Гр за 3 недели	18	50 % ПР, 30 % ЧР	Медиана 7,9 мес.	Острые реакции на ЛТ были слабо выражены и ограничивались кожей. Большинство умерло от метастазов в отдаленные органы	Bateman <i>et al.</i> [4]
Паллиативная, гипофракционированная, лин. ускоритель 4 МВ	0–7–14–21 × 9 Гр = 36 Гр	36	69,4 % ПР, 25 % ЧР	Медиана выживания 21 нед.	Острые побочные явления легкие, поражали кожу и слизистые оболочки. Большинство умерло от метастазов в отдаленные органы. Объем опухоли влиял на ответ	Blackwood & Dobson [6]
Мелкофракционированная через день, кобальт 60	12 × 4 Гр = 48 Гр	38	Частота ВБП через год 36,4 (С0 8,7); 3 года — 20,2 (С0 7,7)	Медиана ВБП 7,9 мес.	Более высокая Т-стадия опухоли была связана с худшим прогнозом	Theon <i>et al.</i> [56]
Три протокола: 1) гипофракционированный 2) гипофракционированный 3) мелкое, но различное фракционирование, кобальт 60	0–7–14–21 × 9 Гр = 36 Гр 0–7–21 × 10 Гр = 30 Гр 12–19 × 2 = 4 Гр Разный, более 45 Гр	Собаки	У 86/93 с измеримым заболеванием: 51 % ПР, 31 % ЧР, 16 % СЗ, 1 ПЗ	Медиана 7 мес.	Отсутствие различий в выживании между разными протоколами, но 51 % умерли в результате метастатического заболевания, возможно, до того, как могли проявиться преимущества гипофракционированного протокола	Proulx <i>et al.</i> [49]
Гипофракционированная, кобальт 60 и лин. ускоритель 4 МВ	6 × раз в неделю 6 Гр = 36 Гр	39	T = 0 в начале 15 % (n = 6) местный рецидив	МВВ 363 дней (диапазон 24–2163 дня)	В сочетании с низкой дозой химиотерапии на основе платины и операцией перед ЛТ. Во всех случаях стадия 1	Freeman <i>et al.</i> [17]
Паллиативная, гипофракционированная, лин. ускоритель 4 МВ	0–7–14–21 × 9 Гр = 36 Гр	28	Только ЛТ 7 ПО, 3 ЧО, 1 СЗ, 2 ПЗ + Карбо 8 ПО, 5 ЧО, 1 СЗ, 1 ПЗ	МВВ 307 дней (108–585 дней) МВВ 286 дней (87– 707 дней)	13 только ЛТ, 15 ЛТ + карбоплатин У большинства мукозит, индуцированный ЛТ, однако легкий и разрешившийся через 4–8 недель	Murphy <i>et al.</i> [44]
Гипофракционированная, 3 аппарата, ортовольтная 300 кВ, лин. ускоритель 4 МВ, электронный пучок 3 МэВ	Очень различны 6,3–10 Гр раз в 7–10 дней × 4–6 6–10 Гр раз в 7–10 дней × 4–8 6 Гр × 6 раз в 7 дней = 36 Гр	111	31 собака не завершила курс ЛТ	МВВ 171 дней	99 собак получили адьювантное лечение, хирургическое лечение или химиотерапию. Выживание значительно различалось между стадиями. Острая токсичность отмечена у 49 собак	Kawabe <i>et al.</i> [28]
Паллиативная гипофракционированная, лин. ускоритель	5 × 6 Гр в течение 2,5 нед. = 30 Гр	27 собак, 15 ЛТ, 12 ЛТ + хим.	ЛТ: ОЧО 87,6 % (3 ПО, 10 ЧО, 2 СЗ). ЛТ +: ОЧО 83,3 % (2 ПО, 8 ЧО, 2 СЗ)	Медиана ВПО 110 дней (60–798) Медиана ВПО 205 дней	ЛТ + темозоламид 60 мг/м ² в течение 5 дней каждые 28 дней × 4. 7 опухолей не на слизистой оболочке ротовой полости, на пальцах, веках, подушечке. Токсичность 1–2 степени, мукозит	Cancedda <i>et al.</i> [8]

ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; СЗ — статичное заболевание; ПЗ — прогрессирующее заболевание; МВВ — медиана времени выживания; ВПО — время до прогрессирования опухоли; ВБП — выживание без прогрессирования.

все еще пребывает в младенчестве. Хотя оптимальные протоколы облучения установлены с точки зрения радиобиологии, способ их переноса в условия клинической ветеринарии и учет при выборе протокола лечения для конкретного пациента остаются предметом споров. Ясно, что некоторые укоренившиеся точки зрения по поводу «наилучшей практики» применительно к протоколам лучевой терапии лишены четкой доказательной базы, и довольно вероятно, что ни один из протоколов не может быть пригоден для всех типов опухолей или клинических ситуаций, особенно при лечении макроскопического заболевания (в противоположность микроскопическому или минимальному остаточному заболеванию, которое лечат адъювантной ЛТ). В дополнение к онкологическим исходам, прочие вопросы, влияющие на выбор протокола облучения, включают (помимо прочего) сопутствующие заболевания, доступность и цену. Нет сомнений, что применение лучевой терапии в ветеринарии очень сильно возрастет в развитом мире и что достижения в технологии визуализации и доставки излучения потенциально способны значительно улучшить наши возможности доставки назначенной дозы к заданной мишени, при этом поддерживая воздействие на нормальные ткани в приемлемых пределах. И все же оптимальные протоколы в данной ситуации по-прежнему в значительной степени неизвестны. По этим причинам обязательно, чтобы мировое ветеринарное сообщество специалистов по лучевой терапии начало работать вместе, чтобы осуществить крупномасштабные многоцентровые исследования с использованием постоянных протоколов (зачисления, лечения и последующего наблюдения), а также установить оптимальный способ(-ы) применения лучевой терапии для животных-компаньонов с учетом анализа стоимости и пользы.

Благодарности

Авторы благодарят Кристину Альпи (ветеринарная библиотека Уильяма Рэнда Кенана при Университете Северной Каролины) и Элизабет Данн (библиотека редких книг и рукописей Дэвида М. Рубинштейна при Университете Дьюка) за нахождение оригинальной публикации конгресса, перевод на английский язык и подтверждение точности цитирования источника Eberlein 1905.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не заявляется.

Литература

- Adams, W.M., Withrow, S.J., Walshaw, R., et al. (1987) Radiotherapy of malignant nasal tumors in 67 dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 311–315.
- Adams, W.M., Miller, P.E., Vail, D.M., et al. (1998) An accelerated technique for irradiation of malignant canine nasal and paranasal sinus tumors // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 39, 475–481.
- Adams, W.M., Kleiter, M.M., Thrall, D.E., et al. (2009) Prognostic significance of tumor histology and computed tomographic staging for radiation treatment response of canine nasal tumors // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 50, 330–335.
- 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.
- Belshaw, Z., Constantio-Casas, F., Brearley, M.J., et al. (2011) COX-2 expression and outcome in canine nasal carcinomas treated with hypofractionated radiotherapy // *Veterinary and Comparative Oncology* 9, 141–148.
- Blackwood, L. & Dobson, J.M. (1996) Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 98–102.
- Bray, J.P., Polton, G.A., McSporran, K.D., et al. (2014) Canine soft tissue sarcoma managed in first opinion practice: outcome in 350 cases // *Veterinary Surgery* 43, 774–782.
- Cancedda, S., Rohrer Bley, C., Aresu, L., et al. (2016) Efficacy and side effects of radiation therapy in comparison with radiation therapy and temozolomide in the treatment of measurable canine malignant melanoma // *Veterinary and Comparative Oncology* 14, e146–e157.
- Coutard, H. (1937) The results and methods of treatment of cancer by radiation // *Annals of Surgery* 106, 584–598.
- 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.
- Eberlein, R. (1905) Stand und ziele der rontgenologie in der tierheilkunde. In: Verhandlungen der Deutschen Rontgen-Gesellschaft. Band I. Ed Albers-Shonberg. Lucas Gräfe & Sillem, Berlin, Germany. pp 70–73.
- Evans, S.M. (1987) Canine hemangiopericytoma: a retrospective analysis of response to surgery and orthovoltage radiation // *Veterinary Radiology* 28, 13–16.
- Farrelly, J. & McEntee, M.C. (2014) A survey of veterinary radiation facilities in 2010 // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 55, 638–643.
- Fitzpatrick, C.L., Farese, J.P., Milner, R.J., et al. (2008) Intrinsic radiosensitivity and repair of sublethal radiation-induced damage in canine osteosarcoma cell lines // *American Journal of Veterinary Research* 69, 1197–1202.
- 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.
- Fowler, J.F. (2010) 21 years of biologically effective dose // *The British Journal of Radiology* 83, 554–568.
- 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.
- Fujiwara, A., Kobayashi, T., Kazato, Y., et al. (2013) Efficacy of hypofractionated radiotherapy for nasal tumours in 38 dogs (2005–2008) // *The Journal of Small Animal Practice* 54, 80–86.
- Gieger, T. & Nolan, M. (2017) Linac-based stereotactic radiation therapy for canine non-lymphomatous nasal tumors: 29 cases (2013–2016) // *Veterinary and Comparative Oncology* 0, 1–8.
- Gillette, S.M., Dewhirst, M.W., Gillette, E.L., et al. (1992) Response of canine soft-tissue sarcomas to radiation or radiation plus hyperthermia — a randomized phase-II study // *International Journal of Hyperthermia* 8, 309–320.
- Glasser, S. A., Charney, S., Dervis, N.G., et al. (2014) Use of an image-guided robotic radiosurgery system for the treatment of canine non-lymphomatous nasal tumors // *Journal of the American Animal Hospital Association* 50, 96–104.
- Graves, G.M., Bjorling, D.E. & Mahaffey, E. (1988) Canine hemangiopericytoma: 23 cases (1967–1984) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192, 99–102.
- Gunduz, N., Fisher, B. & Saffer, E. A. (1979) Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor // *Cancer Research* 39, 3861–3865.
- Hilmas, D.E. & Gillette, E.L. (1976) Radiotherapy of spontaneous fibrous connective-tissue sarcomas in animals // *Journal of the National Cancer Institute* 56, 365–368.
- Hohenhaus, A.E., Kelsey, J.L., Haddad, J., et al. (2016) Canine cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcoma: an evidence-based review of case management // *Journal of the American Animal Hospital Association* 52, 77–89.
- Hunley, D.W., Mauldin, G.N., Shiomi, K., et al. (2010) Clinical outcome in dogs with nasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy // *Canadian Veterinary Journal* 51, 293–300.
- Kaser-Hotz, B., Sumova, A., Lomax, A., et al. (2002) A comparison of normal tissue complication probability of brain for

- proton and photon therapy of canine nasal tumors // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 43, 480–486.
28. Kawabe, M., Mori, T., Ito, Y., *et al.* (2015) Outcomes of dogs undergoing radiotherapy for treatment of oral malignant melanoma: 111 cases (2006–2012) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 247, 1146–1153.
 29. Kubicek, L., Milner, R., An, Q., *et al.* (2016) Outcomes and prognostic factors associated with canine sinonasal tumors treated with curative intent cone-based stereotactic radiosurgery (1999–2013) // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 57, 331–340.
 30. Kung, M.B.J., Poirier, V.J., Dennis, M.M., *et al.* (2016) Hypofractionated radiation therapy for the treatment of microscopic canine soft tissue sarcoma // *Veterinary and Comparative Oncology* 14, E135–E145.
 31. 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.
 32. LaDue, T. & Klein, M.K. (2001) Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy oncology group // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 42, 475–476.
 33. Lana, S.E., Dernell, W.S., Larue, S.M., *et al.* (1997) Slow release cisplatin combined with radiation for the treatment of canine nasal tumors // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 38, 474–478.
 34. Lana, S.E., Dernell, W.S., Lafferty, M.H., *et al.* (2004) Use of radiation and a slow-release cisplatin formulation for treatment of canine nasal tumors // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 45, 577–581.
 35. Lawrence, J.A., Forrest, L.J., Turek, M.M., *et al.* (2010) Proof of principle of ocular sparing in dogs with sinonasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 51, 561–570.
 36. Maruo, T., Shida, T., Fukuyama, Y., *et al.* (2011) Retrospective study of canine nasal tumor treated with hypofractionated radiotherapy // *The Journal of Veterinary Medical Science* 73, 193–197.
 37. Mason, S.L., Maddox, T.W., Lillis, S.M., *et al.* (2013) Late presentation of canine nasal tumours in a UK referral hospital and treatment outcomes // *Journal of Small Animal Practice* 54, 347–353.
 38. McChesney, S.L., Withrow, S.J., Gillette, E.L., *et al.* (1989) Radiotherapy of soft tissue sarcomas in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194, 60–63.
 39. McEntee, M.C., Page, R.L., Heidner, G.L., *et al.* (1991) A retrospective study of 27 dogs with intranasal neoplasms treated with cobalt radiation // *Veterinary Radiology* 32, 135–139.
 40. 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.
 41. McLeod, D.A. & Thrall, D.E. (1989) The combination of surgery and radiation in the treatment of cancer: a review // *Veterinary Surgery* 18, 1–6.
 42. McSporran, K.D. (2009) Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas // *Veterinary Pathology* 46, 928–933.
 43. Mellanby, R.J., Stevenson, R.K., Herrtage, M.E., *et al.* (2002) Long-term outcome of 56 dogs with nasal tumours treated with four doses of radiation at intervals of seven days // *The Veterinary Record* 151, 253–257.
 44. 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.
 45. Nadeau, M.E., Kitchell, B.E., Rooks, R.L., *et al.* (2004) Cobalt radiation with or without low-dose cisplatin for treatment of canine naso-sinus carcinomas // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 45, 362–367.
 46. Parfitt, S.L., Milner, R.J., Salute, M.E., *et al.* (2011) Radiosensitivity and capacity for radiation-induced sublethal damage repair of canine transitional cell carcinoma (TCC) cell lines // *Veterinary and Comparative Oncology* 9, 232–240.
 47. Pery, J.A., Culp, W.T., 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.
 48. Ed Pommer, A. (1958) X-ray therapy in Veterinary Medicine. Academic Press, New York, NY, USA.
 49. 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.
 50. Rassnick, K.M., Goldkamp, C.E., Erb, H.N., *et al.* (2006) Evaluation of factors associated with survival in dogs with untreated nasal carcinomas: 139 cases (1993–2003) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229, 401–406.
 51. Simon, D., Ruslander, D.M., Rassnick, K.M., *et al.* (2007) Orthovoltage radiation and weekly low dose of doxorubicin for the treatment of incompletely excised soft-tissue sarcomas in 39 dogs // *The Veterinary Record* 160, 321–326.
 52. Sones, E., Smith, A., Schleis, S., *et al.* (2013) Survival times for canine intranasal sarcomas treated with radiation therapy: 86 cases (1996–2011) // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 54, 194–201.
 53. Strander, H., Turesson, I. & Cavallin-Stahl, E. (2003) A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas // *Acta Oncologica* 42, 516–531.
 54. Tan-Coleman, B., Lyons, J., Lewis, C., *et al.* (2013) Prospective evaluation of a 5 × 4 Gy prescription for palliation of canine nasal tumors // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 54, 89–92.
 55. Theon, A.P., Madewell, B.R., Harb, M.F., *et al.* (1993) Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202, 1469–1475.
 56. 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.
 57. Vaudaux, C., Schneider, U. & Kaser-Hotz, B. (2007) Potential for intensity modulated radiation therapy to permit dose escalation for canine nasal cancer // *Veterinary Radiology & Ultrasound* 48, 475–481.
 58. Vogelius, I.R. & Bentzen, S.M. (2013) Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 85, 89–94.
 59. Yap, F.W., Rasotto, R., Priestnall, S.L., *et al.* (2017) Intra- and inter-observer agreement in histological assessment of canine soft tissue sarcoma // *Veterinary and Comparative Oncology* 15, 1553–1557.
 60. Yoon, J.H., Feeney, D.A., Jessen, C.R., *et al.* (2008) External-beam Co-60 radiotherapy for canine nasal tumors: a comparison of survival by treatment protocol // *Research in Veterinary Science* 84, 140–149.
 61. 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.

Новые сведения о кардиомиопатиях собак — всё дело в генах?

Дилатационная кардиомиопатия — второе по распространенности заболевание сердца у собак и причина значительной заболеваемости и смертности. Подозревают, что первичная дилатационная кардиомиопатия наследственна, и у ряда пород установлены генетические локусы, связанные с заболеванием. Так как это заболевание развивается во взрослом возрасте, обычно поздно, исследование племенных кобелей и сук на мутацию, способную привести к дилатационной кардиомиопатии, перед допуском к разведению могло бы помочь предотвратить заболевание. Появляется всё больше доказательств полигенной, а не моногенной природы заболевания у большинства изученных пород. Эта обзорная статья описывает известные генетические вопросы дилатационной кардиомиопатии собак и значение генетических исследований для исследования сердца и будущего ветеринарной кардиологии.

E. Dutton* and J. López-Alvarez^{1,†,‡}

Journal of Small Animal Practice (2018) 59, 455–464

DOI: 10.1111/jsap.12841

Принято: 14 марта 2018 г.; опубликовано онлайн: 17 апреля 2018 г.

*Cheshire Cardiology, Чешир, WA16 8NE, Великобритания

[†]Ветеринарный госпиталь, Автономный университет Барселоны, Bellaterra 08193, Испания

[‡]Ветеринарный госпиталь Майорки, Palma 07010, Illes Balears, Испания

¹Для переписки: jordi.cardio@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМ) — вторая по частоте форма приобретенного заболевания сердца у собак после дегенеративного заболевания митрального клапана, наиболее распространенная у крупных и очень крупных пород. Описанные породы с самой высокой распространенностью ДКМ включают добермана, боксера, дога, ньюфаундленда, ирландского волкодава (ИВ) и английского коккер-спаниеля [7, 29, 41]. Прочие упомянутые в этом исследовании породы, которым диагноз ДКМ ставится реже, включают немецкую овчарку, сенбернара, лабрадора и золотистого ретривера, неаполитанского мастифа, ротвейлера,

бордосского дога, леонбергера, колли, далматина, грейхаунда и метисов.

Классически ДКМ определяется как преимущественно нарушение миокарда, вызывающее систолическую дисфункцию с вторичным расширением желудочков (рис. 1), нормальной или уменьшенной толщиной стенок и повышением массы сердца в результате увеличения миоцитов [28]. Однако это определение ограничено морфологическим диагнозом и не учитывает какие-либо электрокардиографические нарушения, сопровождающие это заболевание. По этой причине мы предпочитаем называть ДКМ первичным синдромом заболевания миокарда, вызывающим его дисфункцию, приводя к расширению и застою, и (или) электрическую дисфункцию, приводя к аритмии и внезапной смерти. Действительно, ДКМ можно считать синдромом, вызывающим любые из симптомов, связанных с застойной сердечной недостаточностью (отек легких, выпот в полостях тела), или сердечную недостаточность при нормальном сердечном выбросе (непереносимость физических нагрузок, бледные слизистые оболочки, обмороки) и часто — оба типа симптомов.

Многие системные заболевания могут привести к расширению и слабой сократимости сердца, имитируя фенотип ДКМ. Примеры включают хроническую перегрузку объемом, гипотиреоз, миокардит и факторы кормления и окружающей среды, такие как недостаточность таурина и токсическое действие антрациклина. Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией (КМИТ), также относится к причинам вторичной ДКМ у собак и относительно часта у определенных пород, таких как лабрадор-ретривер [48]. При постановке диагноза ДКМ необходимо провести соответствующие обследования, чтобы исключить эти основные причины систолической дисфункции; поэтому многие авторы называют ДКМ диагнозом, ставящимся методом исключения [18].

Первичная ДКМ остается идиопатическим заболеванием, однако появляется всё больше доказательств ее сильной генетической природы с выраженной семейной передачей, как у людей. Однако, как и у людей, точные молекулярно-биологические механизмы, ведущие к ее фенотипическому проявлению, до сих пор неизвестны. Предполагается, что у каждой породы может существовать своя мутация, ведущая к ДКМ. Возможно, что у разных пород собак существуют одинаковые или сходные генетические нарушения, вызывающие болезнь. Также возможно существование более одного генетического отклонения, вызывающего этот синдром, в пределах одной породы. Однако учитывая практику инбридинга и относительную

генетическую однородность, последнее представляется менее вероятным.

У людей известно более 50 локусов, связанных с предполагаемой моногенной формой ДКМ, однако мутации в этих генах, связанных с ДКМ, ответственны лишь примерно за 50 % случаев ДКМ у людей [52]. Полагают, что у другой половины болезнь связана со множественными синергическими мутациями или плохо понятыми генетическими взаимодействиями [32]. Кроме того, многие авторы полагают, что, как и многие другие генетические заболевания, ДКМ характеризуется *неполной пенетрантностью* [38], т.е. заболевание развивается не у всех собак с одной и той же мутацией, являющейся причиной. Сходным образом утверждается, что возможна *вариабельная экспрессия* ДКМ, приводящая к широкому спектру клинических симптомов и отклонений у собак с ДКМ [38]: возможно, что одна и та же мутация вызывает последствия разной интенсивности у разных пациентов. Вероятно, что явления неполной пенетрантности и вариабельной экспрессии обусловлены взаимодействием между генетической информацией и дифференциальной активацией регуляторных эпигенетических факторов. Различия в стиле жизни, кормлении и других факторах внешней среды могут изменить способ, по

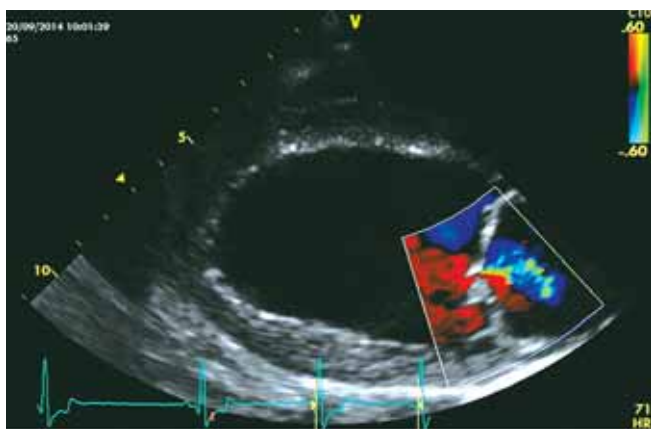


Рис. 1. Результат эхокардиографии у дирхаунда с доклинической стадией дилатационной кардиомиопатии, полученный в правом окологрудном положении датчика по длинной оси для визуализации четырех камер. Виден расширенный закругленный левый желудочек. Цветной поток показывает легкую центральную струю регургитации на митральном клапане в результате расширения кольца митрального клапана

которому генетический код определяет не только нормальную физиологию каждого органа у каждой собаки, но и поражающие их заболевания.

Два основных гистологических изменения при кардиомиопатиях собак включают ослабленные волнистые волокна и фиброзно-жировую инфильтрацию миокарда [66]. Атрофия, ослабление и волнистый вид кардиомиоцитов (обычно окруженных отеком), по-видимому, является распространенной реакцией клеток сердца на различные патологические раздражители. Как следствие, присутствие ослабленных волнистых волокон является высокочувствительным (98 %) показателем диагноза ДКМ у собак [67]. Гистологические особенности у боксеров с аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией и у некоторых доберманов с ДКМ включают лизис миоцитов, дегенерацию мышечных волокон, вакуолизацию и атрофию миоцитов с обширным фиброзом и жировой инфильтрацией. Фиброзно-жировая инфильтрация создает аритмогенный субстрат у этих и, возможно, других пород, таких как дог (рис. 2а, б).

Анамнез и прогрессирование ДКМ недостаточно подробно описаны у всех предрасположенных пород, однако в целом возможно выделить две фазы по присутствию или отсутствию клинических симптомов [73]. Доклиническая фаза часто представляет собой длительный бессимптомный период и обнаруживается только во время программ проверки, внимательного клинического осмотра или обследования перед наркозом. Вторую фазу называют клинической или явной в связи с очевидными клиническими симптомами. Между предрасположенными породами существует множество различий во времени выживания после постановки диагноза, клинических проявлениях, гистологических изменениях, характере наследования и возрасте возникновения.

ДОБЕРМАН

ДКМ широко распространена у доберманов, что объясняет, почему эту породу часто используют в качестве модели этого заболевания у собак. Сообщается, что общая распространенность ДКМ у доберманов в Европе составляет 58 % [72]. Так как ДКМ развивается у доберманов в возрасте от 2 до 4 лет с распростра-

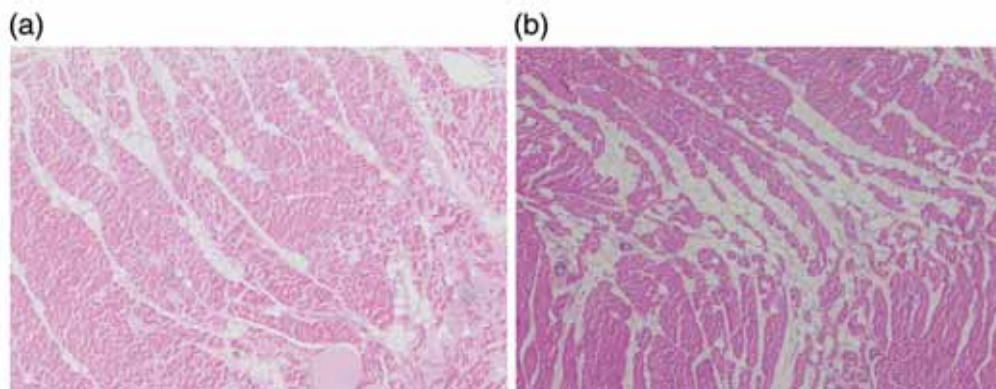


Рис. 2. Препарат миокарда дога с диагнозом дилатационной кардиомиопатии, окрашенный гематоксилином и эозином. Видны области очагового интерстициального фиброза, инфильтрации жировой тканью и легкая дегенерация миокарда левого желудочка (а) и правого желудочка (б)

ненностью 10 %, рекомендуется проверка начиная с возраста 3–4 лет [73]. У доберманов с ДКМ описаны морфологические изменения (в частности, расширение левого желудочка) и электрические изменения (желудочковые или предсердные аритмии), которые могут проявляться вместе или по отдельности. Таким образом, полная проверка должна включать 24-часовую запись ЭКГ в амбулаторных условиях (холтеровское мониторирование) и эхокардиографию.

Ранее считалось, что ДКМ чаще развивается у кобелей доберманов, чем у сук [9] однако более новое исследование не показало различий в частоте кардиомиопатии у кобелей и сук. Тем не менее существуют половые различия в проявлениях заболевания [72]: у кобелей доберманов выше вероятность появления ранних эхокардиографических изменений, тогда как у сук более вероятны желудочковые аритмии. Внезапная смерть является поводом для опасений и встречается у трети больных доберманов во время доклинической фазы [10] и у трети во время явной фазы [9]. Предполагают, что внезапная смерть вызвана желудочковой тахикардией (рис. 3), ведущей к фибрилляции желудочков и последующему нарушению сердечного выброса [10].

В связи с высокой распространенностью гипотиреоза и ДКМ у некоторых пород, особенно доберманов, существует некоторая путаница относительно причинной роли этого эндокринного заболевания в развитии ДКМ. Хотя тяжелый и хронический гипотиреоз может вызвать выраженную систолическую

дисфункцию (потенциально ведущую к застойной сердечной недостаточности), в настоящее время ясно, что с эпизоотологической точки зрения гипотиреоз не является первопричиной ДКМ у этой породы [5, 11].

Полагают, что у доберманов ДКМ наследуется по аутосомно-доминантному типу [36]. У этой породы изучены 10 сердечных генов, известных своей связью с семейной ДКМ у людей, однако ни одна из кодируемых этими генами областей, связанных с ДКМ у людей, не играет постоянной роли в ДКМ у доберманов [42]. Полногеномный поиск связей у 141 добермана из Германии, подтвержденный в независимой когорте собак из Великобритании, показал, что локус на 5 хромосоме содержит связанный с ДКМ однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), «С-аллель» [31]. У собак с изолированными аритмиями (в противоположность «дилатационной» группе) обнаружена наибольшая частота С-аллеля, однако выявить связь гена-кандидата с ДКМ по этому сигналу не удалось.

Исследование, проведенное в американской популяции доберманов, показало, что мутация в участке сращивания гена, кодирующего киназу пируватдегидрогеназы 4 (PDK4), митохондриальный белок, на хромосоме 14, связана с развитием ДКМ у доберманов [38]. Однако в последнем исследовании популяции доберманов в Европе были получены заметно отличающиеся результаты, и связи между ДКМ и мутацией в PDK4 не выявлено [43]. Это различие в результатах

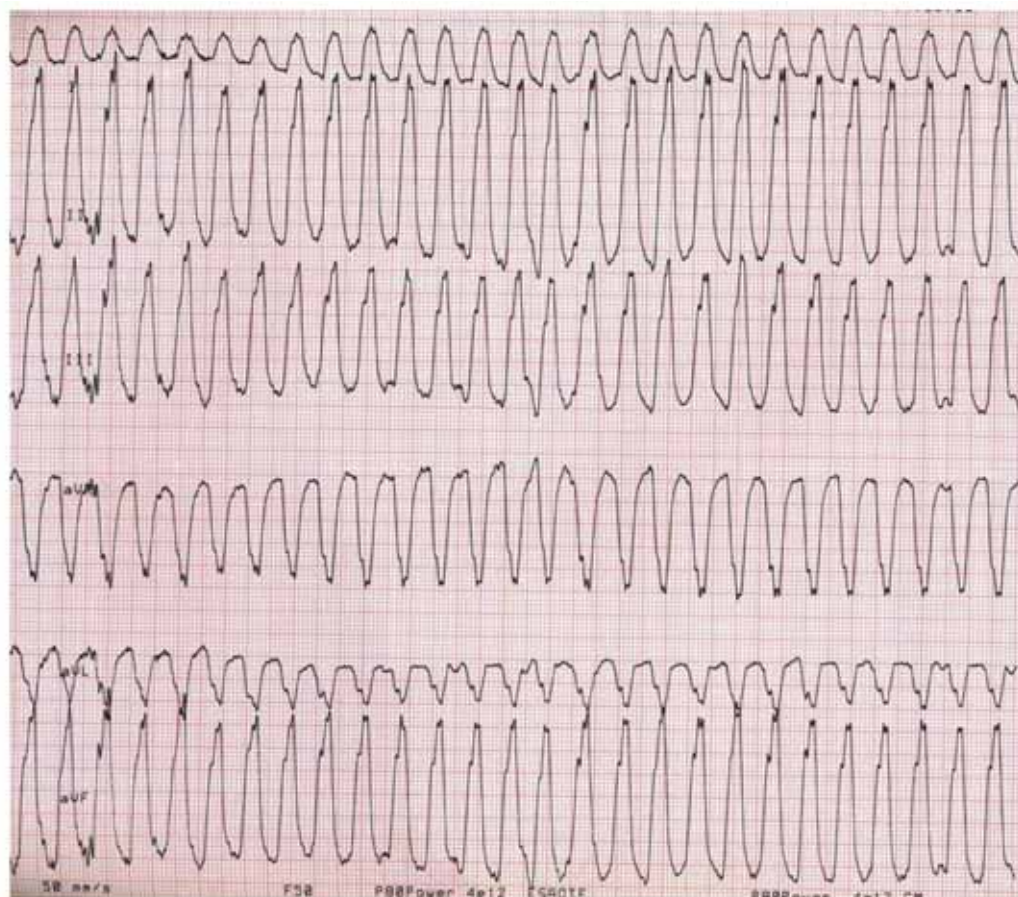


Рис. 3. Эта электрокардиограмма добермана показывает желудочковую тахикардию с широкими комплексами (50 мм/с и 10 мм/мВ)

может быть обусловлено генетическими различиями популяций в Америке и Европе.

Митохондриальная дисфункция, обусловленная мутацией PDK4, изучалась далее у небольшого числа американских доберманов [58]. Ацетил-кофермент А — молекула, способная служить источником энергии для митохондрий, включающим главным образом углеводы, жирные кислоты и аминокислоты. Выбор между путем гликолиза и окисления жирных кислот регулируется комплексом пируватдегидрогеназы (функция которого подавляется PDK4), а также другими факторами, такими как энергетическое голодание. Предпочтительным источником энергии для сердца у здоровых животных являются жирные кислоты [23]. Предполагалось, что у доберманов с мутацией PDK4 снижение экспрессии PDK4 должно привести к нарушению регуляции комплекса пируватдегидрогеназы, сдвигая метаболизм с окисления жирных кислот на гликолиз [58]. Со временем нерегулируемый гликолиз потенциально способен привести к нарушению транспорта электронов в митохондриях и предрасполагать к повреждению митохондрий в клетках, что наблюдается у доберманов с ДКМ и мутацией PDK4 [38]. Результаты американского исследования показали, что у доберманов с ДКМ и мутацией PDK4 ниже основная скорость потребления кислорода митохондриями, чем у здоровых доберманов, что дает основания предполагать дисфункцию митохондрий [58]. Тем не менее, и особенно в виду малого размера выборки, значимость мутации в PDK4 как фактора риска ДКМ остается неясной [58].

Недавно в продаже появился диагностический набор для исследования на вторую мутацию у этой породы. Однако, насколько нам известно, в реферируемой литературе не опубликовано исследований, подтверждающих возможность применения этого коммерческого метода.

Метаанализ имеющихся генетических наборов данных о ДКМ у собак показал взаимодействие между известными локусами ДКМ (на хромосоме 5 и PDK4) и неизвестным локусом на X-хромосоме у доберманов [55]. В исследовании оценивали возможную роль нескольких генов в заболевании, вместо того чтобы считать его моногенным, и предположили возможную генетическую основу для выявленного полового различия у пораженных доберманов.

И наконец, микроРНК (миРНК) представляют собой мелкие, некодирующие молекулы РНК, высококонсервативные среди разных видов. МиРНК регулируют каждый аспект трансляции генетической информации и, как полагают, играют роль в здоровье и заболевании в качестве определяющих эпигенетических факторов. Исследование с недостаточной статистической мощностью по оценке экспрессии циркулирующей миРНК у доберманов в Германии выявило незначительную тенденцию в картине экспрессии у пораженных собак [60]. В исследовании сделано заключение о необходимости совершенствования техники оценки миРНК. Однако это открывает многообещающий новый горизонт для исследования генетических заболеваний и, конкретнее, исследований регуляции транскрипции генетического кода при ДКМ независимо от ее природы — моно- или полигенной.

БОКСЕР

У боксеров встречается определенная форма кардиомиопатии, развивающейся во взрослом возрасте, которая не соответствует классическому описанию ДКМ. «Кардиомиопатия боксеров» — первое название заболевания, описанного Харпстером в 1983 г. Он подразделил заболевание на три категории, предположительно встречавшиеся в равных пропорциях: (1) доклиническая фаза с аритмиями, но без клинических симптомов, (2) явная фаза с эпизодическими обмороками при физической активности и возбуждении и (3) фаза дисфункции миокарда с застойной сердечной недостаточностью и аритмиями. Были отмечены обширные гистологические изменения миокарда, характерные для атрофии миоцитов, с пятнистым некрозом и фиброзно-жировой инфильтрацией, сильнее всего поражающие правый желудочек, без расширения левого желудочка (или с незначительным расширением).

Это оригинальное описание по-прежнему применимо как к европейским, так и к американским боксерам, и некоторые авторы предполагают хронологическое прогрессирование от одной фазы до следующей.

В 1999 г. «кардиомиопатию боксеров» сравнили с ее гомологом у людей, известным как АП-КМП (аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия) [76]. Затем была описана сильная наследственная предрасположенность к преждевременным желудочковым комплексам (ПЖК) у боксеров с АП-КМП, при этом морфология блокады левой ножки пучка Гиса говорила о правожелудочковом происхождении. Прочие отклонения проводимости при ЭКГ включали зазубренные QRS-комплексы и разные формы предсердно-желудочковой блокады первой и второй степеней, а также блокаду левой ножки пучка Гиса. В этом исследовании представлены патологические и гистологические изменения, сходные с описанными Harpster [24]. Исследование семейств боксеров показывает, что АП-КМП наследуется по аутосомнодоминантному типу с пенетрантностью, зависящей от возраста [33]. В сотрудничестве с исследователями АП-КМП у людей были получены убедительные доказательства сходства человеческого аналога на основании подробного патологического описания заболевания [4]. Однако генетика этого заболевания пока еще не понята полностью. У людей с АП-КМП описано более 20 локусов, часто связанных с десмосомными белками вставочных дисков. У людей аномальные конформации вставочных дисков могут привести к повышенной чувствительности к внешним агентам, вызывающим миокардит, гибели кардиомиоцитов, замещению фиброзно-жировой тканью и в конечном итоге — АП-КМП [8, 21].

У боксеров с АП-КМП обнаружено снижение экспрессии сердечного рецептора рианодина (RyR2) и его и-РНК. Однако у этой породы не показано генетической связи с геном RyR2 [35]. Кроме того, показана значительная дезактивация экспрессии и-РНК калстабина в миокарде боксеров с АП-КМП по сравнению со здоровыми контролями и доберманами с ДКМ. Полагали, что это потенциальный механизм,

связанный с желудочковыми аритмиями у боксеров с АП-КМП, однако мутация, являющаяся причиной, не обнаружена [47].

Иммунофлуоресцентное мечение белков позволило оценить молекулярный состав вставочных дисков у боксеров с АП-КМП [44]. Оно показало, что АП-КМП нарушает молекулярную целостность вставочного диска как целого, бляшки щелевых контактов, и приводит к ремоделированию других структур вставочного диска. Однако мутаций, влияющих на исследованные десмосомные белки (десмоплакин, плакоглобин, коннексин-43 и плакофилин-2), не обнаружено. Возможно, что обнаруженные отклонения белков вставочного диска были, скорее, следствием, чем причиной заболевания. Кроме того, у боксеров с АП-КМП было меньше десмосом, адгезионных и щелевых контактов по сравнению со здоровыми боксерами [45]. Кроме того, у боксеров с АП-КМП присутствовали нарушения структуры саркомера, говорящие о возможной новой связи между АП-КМП и актин-миозиновым сократительным аппаратом. Оба нарушения могли привести к потере прикрепления между клетками и снижению электрического и механического взаимодействия между сердечными миоцитами.

И наконец, полногеномный поиск связей показал значимую связь между делецией 8 пар оснований в хромосоме 17 американских боксеров и АП-КМП при сравнении со здоровыми боксерами [37]. Эта мутация была связана со снижением образования и-РНК белка стриатина. Иммунофлуоресценция показала, что стриатин находится в области вставочного диска кардиомиоцитов, вместе с белками десмоплакином, плакоглобином и плакофилином-2. В этом исследовании была обнаружена мутация стриатина у 57 боксеров из 61 с АП-КМП (гомозиготных или гетерозиготных), однако она присутствовала также у 9 из 38 здоровых контрольных боксеров (все гетерозиготные). У гомозиготных боксеров обнаружено значительно больше аритмий, чем у гетерозиготных немутантных. Кроме того, при анализе хорошо описанной популяции боксеров из Великобритании обнаружено, что мутация гена стриатина была крайне распространенной [12, 19]. Мутация стриатина не объясняет возникновения АП-КМП у боксеров в Великобритании, так как не обнаружено значимых различий в пропорциях генотипов между пораженными и здоровыми собаками. Эти и другие несоответствия, относящиеся к мутации гена стриатина, привели к некоторым обсуждениям [39, 46].

Чтобы исследовать эту загадку, был проведен тщательный анализ родословных боксеров с АП-КМП из Великобритании, показавший, что пораженные индивиды происходили из той же американской линии, описанной Харпстером [12]. Общая генетическая основа при разных результатах исследования стриатина была сочтена достаточным основанием для того, чтобы исключить мутацию стриатина в качестве единственной причины АП-КМП. В исследовании сделано заключение, что мутация, являющаяся причиной, с высокой вероятностью находится рядом с геном стриатина на хромосоме 17. Однако в этом же

исследовании обнаружена тенденция к более тяжелому заболеванию в молодом возрасте у боксеров, гомозиготных по мутации стриатина. Это дает основания полагать, что мутация стриатина в действительности обладает модулирующим эффектом на кардиомиоциты, однако не является этиологической причиной АП-КМП у боксеров [12].

И наконец, по-видимому, существуют выраженные географические различия в распространенности АП-КМП в Европе (и, вероятно, Америке) (личная переписка). Существуют географические области, где ветеринарным кардиологам редко встречаются боксеры с эктопической активностью правого желудочка в качестве основной особенности заболевания сердца. Однако, хотя распространенность заболевания в этих регионах может быть гораздо ниже, также описаны причины дисфункции миокарда у боксеров. Таким образом, возможно, что у этой породы существует более одного заболевания миокарда, однако также возможна разнородность «фенотипа АП-КМП».

ИРЛАНДСКИЙ ВОЛКОДАВ

Сообщается, что распространенность ДКМ у ИВ составляет от 24,2 до 29 % [14, 69, 70]. Болезнь развивается в возрасте от 3 до 7 лет, в среднем $4,52 \pm 1,99$ лет. ДКМ чаще встречается у кобелей ИВ, чем у сук, и кобели часто заболевают в более молодом возрасте [56, 69]. Показана связь между фибрилляцией предсердий (ФП) и развитием ДКМ и ИВ, при этом ФП является потенциальным предшественником вторичной ДКМ [69, 70]. Однако ДКМ развивается не у всех ирландских волкодавов с ФП, а у некоторых волкодавов с диагнозом ДКМ нет ФП [56]. Публикации дают основания полагать, что от 80,5 до 87,6 % индивидов с диагнозом ДКМ имеют сопутствующий диагноз ФП, что говорит в пользу необходимости внимательного наблюдения за ИВ с диагнозом ФП, чтобы убедиться, что у них в последующем не разовьется ДКМ [56, 69]. ДКМ важно диагностировать на ранней стадии болезни, поскольку имеются данные, что лечение на доклинической стадии ДКМ отсрочивает развитие сердечной недостаточности и продлевает жизнь [61, 70].

Полагают, что модель доминантного гена, зависящего от пола, играет основную роль в экспрессии ДКМ у ИВ, однако моногенная модель сама по себе не может объяснить возникновение этой болезни [14]. Поскольку у кобелей ИВ распространенность ДКМ выше, чем у сук, в одном исследовании изучалась роль тафазина, белкового продукта гена, связанного с X-хромосомой (TAZ-гена), с высокой экспрессией в миокарде [49]. Однако влияния гена TAZ на развитие ДКМ у ИВ не показано [49].

С помощью техники полногеномного поиска связей два исследования показали значимую связь нескольких локусов с развитием ДКМ у ИВ [50, 56]. Результаты этих двух исследований различались лишь тем, что только три из пяти ОНП, связанные с ДКМ у европейских ИВ, были связаны с ДКМ в исследовании в Великобритании. Из этих трех ОНП на

хромосомах 1, 21 и 37 всего один имел тот же аллель, связанный с заболеванием. Эти различия могли быть обусловлены разными генетическими предпосылками в обеих популяциях либо сложностями правильной классификации пораженных и контрольных собак. Самое важное, что в обоих исследованиях сделано заключение о наибольшей вероятности олигогенного характера наследования ДКМ у ИВ и возможном участии дополнительных невыявленных генетических факторов. Это заключение сделано исходя из факта, что определенные локусы были связаны с заболеванием у некоторых индивидов, но не на популяционном уровне. Однако при сочетании всех трех локусов был выявлен генотип, обуславливающий большой риск болезни [56].

НЬЮФАУНДЛЕНД

Распространенность ДКМ у ньюфаундлендов оценивается как 10 % [15]. Согласно обзору, проведенному в Швеции среди застрахованных породистых собак, ньюфаундленды находятся на пятом месте по частоте смерти от заболеваний сердца [20]. Медиана возраста возникновения клинических симптомов у ньюфаундлендов с ДКМ составляет 8 лет, а медиана возраста смерти — 9 лет [17]. Полагают, что у ньюфаундлендов прогрессирование болезни может быть медленнее, чем у других пород собак. Сообщается, что медиана времени выживания собак всех пород с диагнозом в основном явной ДКМ составляет 19 недель [29] по сравнению с 6 месяцами у ньюфаундлендов [65].

Классическое прогрессирование ДКМ у этой породы описывается как прогрессивное снижение проводимости с последующим увеличением сердечных камер, что в конечном итоге ведет к развитию ФП (рис. 4) и застойной сердечной недостаточности. До 77 % ньюфаундлендов с ДКМ имели ФП по данным ретроспективного исследования [29]. Эхокардиографические исследования показали, что у ньюфаундлендов с увеличением только левого желудочка болезнь прогрессирует быстрее (в течение двух лет), чем у животных только со снижением фракции укорочения, у которых ухудшение состояния происходит за несколько лет [18]. Одно исследование показало предрасположенность к ДКМ в обширном семействе ньюфаундлендов из Великобритании [17]. Анализ родословных показал аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью, хотя нельзя исключить аутосомно-рецессивной передачи. Сканирование генома 48 собак с низким разрешением с использованием более 200 маркеров показало минимальный полиморфизм и ограниченную гетерозиготность. Последующее исследование тех же семейств ньюфаундлендов в сочетании с другими большими семействами исключило 15 генов-кандидатов в качестве причины ДКМ у 74 ньюфаундлендов [75]. 38 собак имели ДКМ, а 36 были здоровыми контролями. В исследовании сделаны выводы о необходимости дальнейших исследований, в том числе сканирования генома с набором маркеров с более высоким разрешением и в

больших выборках. Еще в одном исследовании также не удалось определить генетическое происхождение болезни у этой породы [13].

И наконец, измерение концентрации таурина в плазме (суррогатный маркер концентрации таурина в миокарде) у 216 ньюфаундлендов показало недостаток таурина у 8 % собак [3]. Таурин — важная аминокислота для функции миокарда. У собак она может синтезироваться из цистеина и метионина, поступающих с кормом; следовательно, она не считается незаменимой. В этом исследовании ньюфаундленды с недостатком таурина были старше, менее активны и имели больше проблем со здоровьем. У некоторых собак с недостатком таурина была вторичная ДКМ, которую можно было обратить добавкой таурина. Предполагалось, что синтез таурина был недостаточным для удовлетворения потребности в таурине у этой породы. Высказано предположение, что у некоторых пород собак возможны повышенные потери таурина или различия в скорости биосинтеза таурина, что делает их чувствительнее к рационам с недостаточным содержанием таурина. Это показывает, что как минимум у части ньюфаундлендов с плохой сократимостью сердца изменения сердца могут быть вторичными и обусловленными недостаточностью таурина в рационе, а не идиопатической ДКМ.

ДОГ

Распространенность ДКМ у догов варьирует от 3,9 % в специализированных ветеринарных центрах [57] до 11,8–35,6 % в проспективных исследованиях с массовым обследованием [59, 63]. Анамнез, наследование и прогрессирование ДКМ у догов почти не изучались. Подозревается, что ДКМ у этой породы имеет длительную доклиническую фазу. Однако после того как болезнь станет очевидной, медиана времени выживания у догов короче, чем у остальных пород [30].

Изначально полагали, что наиболее распространенной аритмией у догов является ФП на фоне расширения предсердий в застойную фазу болезни [34]. Эту концепцию подвергли сомнению, когда обнаружили случаи внезапной смерти, о которых не сообщалось, в значительной пропорции племенных кобелей и сук в раннем возрасте. Проспективное исследование с массовым обследованием в США показало, что пропорция собак с ФП довольно низкая, тогда как желудочковые аритмии присутствуют у 30 % обследованных собак и у 56 % догов с клинической ДКМ [59].

Анализ родословных 17 догов с ДКМ в Америке дает основания полагать, что болезнь может передаваться по рецессивному типу и быть сцепленной с половой X-хромосомой [34]. В этом исследовании сделано заключение, что пораженных собак не следует использовать в разведении — особенно сук — так как у их мужского потомства повышен риск этого заболевания. Более крупный анализ родословных в Великобритании включал 107 собак [59] и показал,

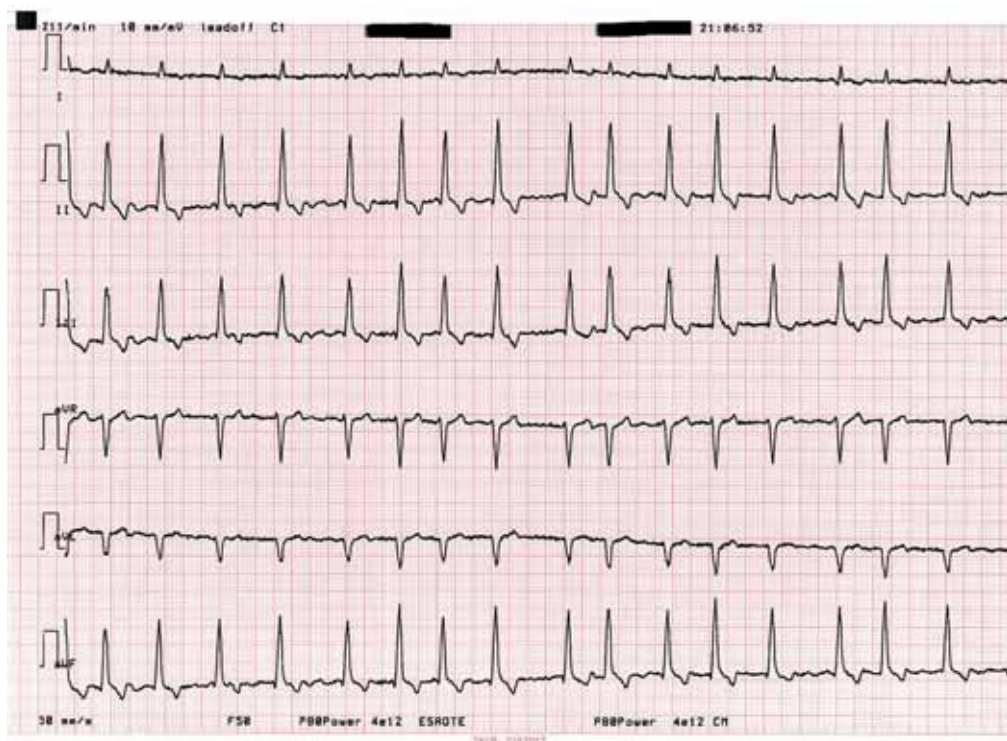


Рис. 4. Электрокардиограмма ньюфаундленда с дилатационной кардиомиопатией, показывающая высокую частоту сердечных сокращений (ЧСС более 180 уд/мин) с неравномерным ритмом и без различимых P-зубцов в любом отведении от конечностей. Это характерно для фибрилляции предсердий (50 мм/с и 10 мм/мВ)

что наследование наиболее похоже на аутосомно-доминантный тип, хотя нельзя полностью исключить полигенное наследование.

Насколько нам известно, оценка возможных мутаций у догов не опубликована. В одном исследовании оценивалось наличие полиморфных маркеров в пределах 14 опубликованных генов-кандидатов на причину ДКМ у этой породы [74], однако мутаций, которые могут быть причиной, не найдено.

КОКЕР-СПАНИЕЛЬ

Кокер-спаниели относительно часто упоминаются как мелкая порода, страдающая от ДКМ. В первом опубликованном анализе данных 49 английских кокер-спаниелей из питомника с семейным анамнезом заболеваний сердца было установлено, что эта порода страдает от кардиомиопатии [22]. Позднее было рассмотрено 8 случаев застойной сердечной недостаточности у молодых кокер-спаниелей, которым поставлен диагноз ДКМ [64]. Кроме того, у некоторых английских кокер-спаниелей с ДКМ и застойной сердечной недостаточностью обнаружен альтернирующий пульс при постановке диагноза [40]. Однако несмотря на позднюю стадию кардиомиопатии в описанных случаях и конечную стадию застойной сердечной недостаточности у этих собак, время выживания кокер-спаниелей длительное: к концу небольшого 4-летнего клинического исследования 6 из 10 кокер-спаниелей были все еще живы, а 3 из 10 умерли от заболеваний, не относящихся к сердцу [27].

Генетических исследований у этой породы не описано. Фактически, полностью не выяснено, является ли ДКМ наследственным состоянием либо развивается вторично из-за недостатка таурина и карнитина в рационе. Также возможны различия между английским и американским кокер-спаниелями в этом отношении. Исследование, в котором оценивались концентрации таурина в плазме собак разных пород с ДКМ, показало низкую концентрацию у 13 из 75 собак [26]. Эта недостаточность встречалась у определенных пород, таких как американский кокер-спаниель и золотистый ретривер, однако концентрации таурина в плазме у пород, чаще страдающих от ДКМ, были в пределах нормального диапазона.

Маленькое клиническое исследование с участием 11 американских кокер-спаниелей с ДКМ показало низкие концентрации таурина в плазме всех собак в исходный момент (< 50 нмоль/мл) [25]. В группе, получавшей добавку таурина и карнитина, показано значительное улучшение при электрокардиографии, в отличие от собак, получавших плацебо. Через 4 месяца применения добавки всем собакам отменили лечение застойной сердечной недостаточности. Это исследование имеет несколько основных ограничений, что признают авторы, — в частности, оно не было слепым после первых 4 месяцев, что могло привести к систематической погрешности, внесенной исследователем, которая делает все собранные в последующем данные менее устойчивыми и не позволяющими сделать заключение. Кроме того, некоторые эхокардиографические изменения, хотя значительные, могли быть клинически незначимыми или даже не фактическими,

а обусловленными вариабельностями данных у одного наблюдателя, у разных наблюдателей или в разные дни. Как упомянули авторы в другой обзорной статье [51], для подтверждения результатов этого исследования необходимо повторить его, усовершенствовав план. Тем не менее на основании этих результатов в настоящее время рекомендуется добавлять в рацион американских кокер-спаниелей с диагнозом ДКМ таурин и карнитин [53]. Фактически, недостаточность таурина в качестве причины систолической дисфункции подозревается у разных пород собак, включая американского кокер-спаниеля, ньюфаундленда, золотистого ретривера, лабрадора-ретривера, далматина, английского бульдога и португальскую водяную собаку [51].

ПОРТУГАЛЬСКАЯ ВОДЯНАЯ СОБАКА

Сообщается, что португальские водяные собаки страдают от ювенильной формы ДКМ, приводящей к смерти в возрасте от 2 до 32 недель [71]. Полногеномное исследование связей с участием 119 собак из 16 семейств, в том числе 40 больных, выявило связь с локусом на хромосоме 8, хотя мутацию, являющуюся причиной, найти не удалось [71]. Предполагалось, что такая ювенильная форма ДКМ наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу [1]. Эхокардиографические проявления ДКМ у некоторых щенков этой породы были обратимы при даче таурина внутрь в течение двух месяцев, что дает основания предполагать корреляцию между ДКМ в щенячьем возрасте и низкой концентрацией таурина в плазме. В последующем исследовании было изучено это взаимоотношение между концентрацией таурина в плазме и развитием ДКМ у щенков [2]. У значительной пропорции щенков обнаружена низкая концентрация таурина в плазме, и несколько из них умерли от ювенильной ДКМ. Эти результаты поддерживают теорию о корреляции между ауто-сомно-рецессивным признаком и нарушением метаболизма таурина в младенческом возрасте у португальской водяной собаки.

СХЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЦА

Целью схем исследования сердца должно быть выявление породистых собак с наследственными или семейными сердечными заболеваниями и их исключение из разведения, чтобы предотвратить передачу дефекта следующему поколению. Применение этой относительно простой концепции на практике сталкивается с несколькими сложностями. Первая и самая очевидная заключается в том, что для действенности этой схемы владельцы животных, заводчики и ветеринары должны направить свои усилия на достижение одних и тех же целей и задач. Что касается такого сотрудничества, по-видимому, большего успеха можно добиться, если сделать эту схему обязательной [6]. Во-вторых, заболевания с высокой распространенностью не следует искоренять быстро, так как это

привело бы к чрезмерному сокращению числа собак, участвующих в разведении, снижению набора доступных генов и потенциальному отбору в сторону других нежелательных признаков («бутылочное горлышко»). Это является причиной того, что некоторые схемы направлены не столько на искоренение заболевания самого по себе, сколько на отсрочку возникновения клинических симптомов, чтобы сделать заболевание менее тяжелым для популяции [62]. В-третьих, врожденные заболевания сердца относительно легко выявить, так как они присутствуют с рождения и часто сопровождаются очевидными сердечными шумами или другими клиническими симптомами, в отличие от некоторых заболеваний, развивающихся во взрослом возрасте. Таким образом, нельзя быть уверенными в том, что у собаки не разовьется ДКМ через некоторое время после того, как она поучаствовала в разведении, что, по очевидным причинам, неудобно для составления схемы племенной работы. В качестве примера Американский фонд ветеринарной ортопедии (OFA) предложил схему, когда «освобождение от врожденного заболевания» остается действительным на протяжении всей жизни собаки, тогда как «освобождение от заболевания, развивающегося во взрослом возрасте», действует в течение года с даты обследования, и чтобы собака по-прежнему считалась здоровой, необходимо продолжать обследования по списку заболеваний, развивающихся во взрослом возрасте (<https://www.ofa.org/diseases/other-diseases/cardiac-disease>). Относительно последнего пункта решение о том, когда начинать обследовать собак на приобретенные заболевания, непросто. Для заводчика было бы обременительно проводить исследования на раннем этапе жизни собаки, однако при слишком позднем проведении это не позволило бы выявить заболевание, развивающееся рано.

Официальные схемы определяются как схемы обследования, одобренные породными сообществами или клубами собаководства. В настоящее время лишь у небольшого числа стран есть официальные схемы, и в целом они применяются только к небольшому числу пород и разработаны для уменьшения распространенности врожденных заболеваний сердца. Обязательные обследования на врожденные и приобретенные заболевания сердца включают аускультацию, отдельно или в сочетании со спектральной и цветовой доплеровской эхокардиографией. Ни одна из схем не включает электрокардиографию или 24-часовую запись ЭКГ в амбулаторных условиях (холтеровский монитор). Как уже указывалось, очевидным ограничением для таких болезней, как ДКМ, является невозможность достоверного выявления доклинической фазы одной аускультацией. Следовательно, эти схемы могут не обеспечивать правильную проверку на заболевание.

И наконец, генетическое исследование могло бы стать окончательным способом проверки при условии достаточной точности для правильного выявления пораженных собак и исключения тех, у которых никогда не разовьется ДКМ. Однако на данный момент такое ожидание не реалистично. Таким образом, один из лучших способов выявить популяцию, свободную

от заболевания, учитывая проблемы различной пенетрантности и позднего развития, — четкая история разведения, включающая несколько поколений. Один из возможных способов достижения этого — собирать и объединять ретроспективную информацию о родителях и их родителях на схеме (ретроспективное разведение). Это подчеркивает значение сбора и объединения информации для анализа родословных, не только для исследований наследственных болезней, но и для любой схемы, направленной на искоренение поздно проявляющихся наследственных болезней с помощью разведения здоровых животных [54].

ВЫВОДЫ

На протяжении последних трех десятилетий отмечается значительный прогресс, однако сложность механизма болезни затрудняет изучение, особенно генетических основ болезни. Несмотря на многочисленные исследования собак, число выявленных генетических связей мало. Согласно многим ветеринарным исследованиям, одной из возможных причин неудач при поиске генетических связей является недостаточный размер выборки. Прочие причины включают поиск исходя из простого менделевского наследования вместо более сложного многофакторного наследования с взаимодействиями многих генов, сложность классификации контрольной и пораженной популяции или, возможно, выбор молодых собак в качестве контрольных, хотя у них по-прежнему существует возможность развития ДКМ. Возможно, что информация о нескольких локусах в сочетании помогла бы лучше прогнозировать ДКМ, чем отдельные локусы. Иными словами, возможно, что для развития ДКМ у собак важно несколько аллелей. Также возможен вклад прочих способствующих факторов, в том числе кормления и окружающей среды; таким образом, кажущиеся значимыми результаты не всегда указывают на мутации, являющиеся причиной.

Кроме того, пока еще не учитывалось влияние недавно открытых эпигенетических факторов. Всего одна пятая часть транскрибируемой ДНК связана с образованием белка. Сейчас полагают, что оставшиеся длинные и короткие некодирующие участки цепи ДНК ответственны за регуляцию генетического кода [68] и, как подозревают многие исследователи, также связаны с многими наследственными нарушениями, однако, насколько нам известно, таких исследований в ветеринарной литературе пока не опубликовано.

Результаты исследований доберманов и боксеров, по-видимому, наиболее близки к идентификации генов, являющихся причиной. Взаимодействие стратина с АП-КМП, хотя не является достоверным маркером, может играть роль в заболевании у боксеров. У доберманов С-аллель в локусе на 5 хромосоме открывает возможности для будущих генетических исследований. Ген PDK4 требует дополнительного исследования в большей выборке. У таких пород, как ньюфаундленд и дог, работа еще продолжается в рамках проекта LUPA, финансируемого Европейским со-

юзом (<http://eurolupa.org>). Кроме того, у определенных пород с высокой распространенностью ДКМ, например шотландского дирхаунда, эхокардиографические пределы нормы все еще не установлены точно. Это установит породные различия нормальных значений и в конечном итоге — специфические для породы отклонения.

Подводя итог, для понимания генетического компонента ДКМ у собак по-прежнему предстоит много работы. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять сложный механизм наследования ДКМ, прежде чем рекомендовать генетические исследования в рамках ветеринарного кардиологического обследования.

Благодарности

Авторы благодарят Пола Уоттона (заслуженный старший ветеринарный врач, ветеринарная школа, Университет Глазго) за его многолетнюю приверженность профессии, за наставничество и воодушевление нескольких поколений ветеринарных кардиологов, а также за помощь в подготовке этой рукописи. Авторы благодарят Аню Кипар и Стефанию Гаспарини (Институт ветеринарной патологии, ветеринарный факультет, Цюрихский университет) и Соню Фонфара (Ветеринарный колледж Онтарио, Университет Гуэльфа) за фото гистологических препаратов.

Конфликт интересов

JLA в настоящее время работает консультантом для Idexx Laboratories Inc. и Boehringer Ingelheim.

Литература

1. Alroy, J., Rush, J.E., Freeman, L., *et al.* (2000) Inherited infantile dilated cardiomyopathy in dogs: genetic, clinical, biochemical, and morphologic findings // *American Journal of Medical Genetics* 95, 57–66.
2. Alroy, J., Rush, J.E. & Sarkar, S. (2005) Infantile dilated cardiomyopathy in Portuguese water dogs: correlation of the autosomal recessive trait with low plasma taurine at infancy // *Amino Acids* 28, 51–56.
3. Backus, R.C., Cohen, G., Pion, P.D., *et al.* (2003) Taurine deficiency in Newfoundlands fed commercially available complete and balanced diets // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 223, 1130–1136.
4. Basso, C., Fox, P.R., Meurs, K.M., *et al.* (2004) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs. A new animal model of human disease // *Circulation* 109, 1180–1185.
5. Beier, P., Reese, S., Holler, P.J., *et al.* (2015) The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 141–149.
6. Birkegard, A.C., Reimann, M.J., Martinussen, T., *et al.* (2016) Breeding restrictions decrease the prevalence of myxomatous mitral valve disease in cavalier king Charles spaniels over an 8- to 10-year period // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 63–68.
7. Borgarelli, M., Santilli, R. A. & Chiavegato, D. (2006) Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 104–110.
8. Calabrese, F., Basso, C., Carturan, E., *et al.* (2006) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? // *Cardiovascular Pathology* 15, 11–17.
9. Calvert, C.A., Pickus, C.W., Jacobs, G.J., *et al.* (1997) Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman pinschers

- with end-stage cardiomyopathy // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11, 323–326.
10. Calvert, C.A., Hall, G. & Jacobs, G. (1997) Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984–1991) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 15(210), 505–511.
 11. Calvert, C.A., Jacobs, G., Medleau, L., *et al.* (1998) Thyroid-stimulating hormone stimulation tests in cardiomyopathic Doberman pinschers: a retrospective study // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12, 343–348.
 12. Cattanach, B. M., Dukes-McEwan, J., Wotton, P. R., *et al.* (2015) A pedigree-based genetic appraisal of boxer ARVC and the role of the Striatin mutation // *Veterinary Record* 176, 492.
 13. Davidsson, K. (2007) Evaluation of Genomic DNA from Paraffin Embedded Tissue and Desmin as Candidate Gene for Dilated Cardiomyopathy in Newfoundland dogs. PhD Thesis. Dept. of Animal Breeding and Genetics, Uppsala, Sweden.
 14. Distl, O., Vollmar, A.C., Brosch, C., *et al.* (2007) Complex segregation analysis of dilated cardiomyopathy (DCM) in Irish wolfhounds // *Heredity* 99, 460–465.
 15. Dukes-McEwan, J. (1999) Echocardiographic/Doppler Criteria of Normality, the Findings of Cardiac Disease and the Genetics of Familial Dilated Cardiomyopathy in Newfoundlands. PhD Thesis. Royal (Dick) School of Veterinary Studies. The University of Edinburgh. Edinburgh, U.K. pp 108–116.
 16. Dukes-McEwan, J. (2000) Dilated cardiomyopathy (DCM) in Newfoundland dogs. Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum; May 24–27. American College of Veterinary Internal Medicine, Seattle, WA, USA / Lakewood, CO, USA. pp 118–119.
 17. Dukes-McEwan, J. & Jackson, I.J. (2002) The promises and problems of linkage analysis by using the current canine genome map // *Mammalian Genome* 13, 667–672.
 18. Dukes-McEwan, J., Borgarelli, M., Tidholm, A., *et al.* (2003) Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy // *Journal of Veterinary Cardiology* 5, 7–19.
 19. Dukes-McEwan, J., Stephenson, H., Wotton, P.R., *et al.* (2010) Cardiomyopathy in boxer dogs // *Veterinary Times* 40, 6–9.
 20. Egenvall, A., Bonnett, B.N. & Haggstrom, J. (2006) Heart disease as a cause of death in insured Swedish dogs younger than 10 years of age // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 894–903.
 21. Fontaine, G., Fontaliran, F., Herbert, J., *et al.* (1999) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Annual Review of Medicine* 50, 17–35.
 22. Gooding, J.P., Robinson, W.F., Wyburn, R.S., *et al.* (1982) A cardiomyopathy in the English cocker spaniel: a clinic-pathological investigation // *Journal of Small Animal Practice* 23, 133–149.
 23. Grynberg, A. & Demaison, L. (1996) Fatty acid oxidation in the heart // *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 28 (Suppl 1), S11–S17.
 24. Harpster, N. (1983) Boxer cardiomyopathy. In: *Current Veterinary Therapy VIII*. Ed R. Kirk. WB Saunders, Philadelphia, PA, USA. pp 329–337.
 25. Kittleson, M.D., Keene, B., Pion, P.D., *et al.* (1997) Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11, 204–211.
 26. Kramer, G.A., Kittleson, M.D. & Fox, P.R. (1995) Plasma taurine concentration in normal dogs and dogs with heart disease // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9, 253–258.
 27. Luis-Fuentes, V., Corcoran, B., French, A., *et al.* (2002) A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 255–261.
 28. Maron, B.J., Towbin, J.A., Thiene, G., *et al.* (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies // *Circulation* 113, 1807–1816.
 29. Martin, M.W., Stafford Johnson, M.J. & Celona, B. (2009) Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases // *Journal of Small Animal Practice* 50, 23–29.
 30. Martin, M.W., Stafford Johnson, M.J., Strehlau, G., *et al.* (2010) Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of prognostic findings in 367 clinical cases // *Journal of Small Animal Practice* 51, 428–436.
 31. Mausberg, T., Wess, G., Simak, J., *et al.* (2011) A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in doberman pinschers // *PLoS One* 6, 5–10.
 32. McNally, E.M., Golbus, J.R. & Puckelwartz, M.J. (2013) Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy // *The Journal of Clinical Investigation* 123, 19–26.
 33. Meurs, K.M., Spier, A.W., Miller, M.W., *et al.* (1999) Familial ventricular arrhythmias in boxers // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 437–439.
 34. Meurs, K.M., Miller, M.W. & Wright, N.A. (2001) Clinical features of dilated cardiomyopathy in great Danes and results of a pedigree analysis: 17 cases (1990–2000) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218, 729–732.
 35. Meurs, K.M., Lacombe, V.A., Dryburgh, K., *et al.* (2006) Differential expression of the cardiac ryanodine receptor in normal and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy canine hearts // *Human Genetics* 120, 111–118.
 36. Meurs, K.M., Fox, P.R., Norgard, M., *et al.* (2007) A prospective evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1016–1020.
 37. Meurs, K.M., Mauceli, E., Lahmers, S., *et al.* (2010) Genome-wide association identifies a deletion in the 3' untranslated region of Striatin in a canine model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Human Genetics* 128, 315–324.
 38. Meurs, K.M., Lahmers, S., Keene, B.W., *et al.* (2012) A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher // *Human Genetics* 131, 1319–1325.
 39. Meurs, K.M., Stern, J.A., Reina-Doreste, Y., *et al.* (2014) Natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the boxer dog: a prospective study // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1214–1220.
 40. Moneva-Jordan, A., Luis-Fuentes, V., Corcoran, B.M., *et al.* (2007) Pulsus alternans in English cocker spaniels with dilated cardiomyopathy // *Journal of Small Animal Practice* 48, 258–263.
 41. Monnet, E., Orton, C.E., Salman, M., *et al.* (1995) Idiopathic dilated cardiomyopathy in dogs: survival and prognostic indicators // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9, 12–17.
 42. O'Sullivan, M.L., O'Grady, M.R., Pyle, W.G., *et al.* (2011) Evaluation of 10 genes encoding cardiac proteins in Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy // *American Journal of Veterinary Research* 72, 932–939.
 43. Owczarek-Lipska, M., Mausberg, T.B., Stephenson, H., *et al.* (2013) A 16-bp deletion in the canine PDK4 gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman pinschers // *Animal Genetics* 44, 239.
 44. Oxford, E.M., Everitt, M., Coombs, W., *et al.* (2007) Molecular composition of the intercalated disc in a spontaneous canine animal model of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *Heart Rhythm* 4, 1196–1205.
 45. Oxford, E.M., Danko, C.G., Kornreich, B.G., *et al.* (2011) Ultrastructural changes in cardiac myocytes from boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Journal of Veterinary Cardiology* 13, 101–113.
 46. Oxford, E.M., Danko, C.G., Fox, P.R., *et al.* (2014) Change in β -catenin localization suggests involvement of the canonical Wnt pathway in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 92–101.
 47. Oyama, M.A., Reiken, S., Lehnart, S.E., *et al.* (2008) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in boxer dogs is associated with calstabin-2 deficiency // *Journal of Veterinary Cardiology* 10, 1–10.
 48. Perego, M., Ramera, L. & Santilli, R.A. (2012) Isorhythmic atrioventricular dissociation in Labrador retrievers // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 320–325.
 49. Philipp, U., Brosch, C., Vollmar, A., *et al.* (2007) Evaluation of tafazzin as candidate for dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds // *Journal of Heredity* 98, 506–509.
 50. Philipp, U., Vollmar, A., Haggstrom, J., *et al.* (2012) Multiple loci are associated with dilated cardiomyopathy in Irish wolfhounds // *PLoS One* 7, 1–6.
 51. Pion, P., Sanderson, S. & Kittleson, M. (1998) The effectiveness of taurine and levocarnitine in dogs with heart disease // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 28, 1495–1514.

52. Posafalvi, A., Herkert, J.C., Sinke, R.J., *et al.* (2013) Clinical utility gene card for: dilated cardiomyopathy (CMD) // *European Journal of Human Genetics* 21.
53. Sanderson, S.L. (2006) Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36, 1325–1343.
54. Sargan, D. (2015) Inherited diseases in boxer dogs: a cautionary tale for molecular geneticists (Editorial) // *Veterinary Record* 176, 490–491.
55. Simpson, S., Edwards, J., Emes, R.D., *et al.* (2015) A predictive model for canine dilated cardiomyopathy— a meta-analysis of Doberman pinscher data // *PeerJ* 3, e842.
56. Simpson, S., Dunning, M., Brownlie, S., *et al.* (2016) Multiple genetic associations with Irish wolfhound dilated cardiomyopathy // *BioMed Research International* 2016, 1–14.
57. Sisson, D.D. & Thomas, W.P. (1995) Myocardial disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th edn. Eds S. J. Ettinger and E. C. Feldman. WB Saunders, Philadelphia, PA, USA. pp 995–1032.
58. Sosa, I., Estrada, A.H., Winter, B.D., *et al.* (2016) In vitro evaluation of mitochondrial dysfunction and treatment with adeno-associated virus vector in fibroblasts from Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy and a pyruvate dehydrogenase kinase 4 mutation // *American Journal of Veterinary Research* 77, 156–161.
59. Stephenson, H.M., Fonfara, S., Lopez-Alvarez, J., *et al.* (2012) Screening for dilated cardiomyopathy in Great Danes in the United Kingdom // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1140–1147.
60. Steudemann, C., Bauersachs, S., Weber, K., *et al.* (2013) Detection and comparison of microRNA expression in the serum of Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy and healthy controls // *BMC Veterinary Research* 9, 12.
61. Summerfield, N.J., Boswood, A., O'Grady, M.R., *et al.* (2012) Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT study) // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1337–1349.
62. Swift, S., Baldin, A. & Cripps, P. (2017) Degenerative valvular disease in the Cavalier King Charles spaniel: results of the UK breed scheme 1991–2010 // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, 9–14.
63. Tarducci, A., Borgarelli, M., Zanatta, R., *et al.* (2003) Asymptomatic dilated cardiomyopathy in Great Danes: clinical, electrocardiographic, echocardiographic and echo-Doppler features // *Veterinary Research Communications* 27 (Suppl 1), 799–802.
64. Thomas, R.E. (1987) Congestive cardiac failure in young Cocker Spaniels (a form of cardiomyopathy?): details of eight cases // *Journal of Small Animal Practice* 28, 265–279.
65. Tidholm, A. & Jonsson, L. (1996) Dilated cardiomyopathy in the Newfoundland: a study of 37 cases (1983–1994) // *Journal of the American Animal Hospital Association* 32, 465–470.
66. Tidholm, A. & Jonsson, L. (1997) A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases) // *Journal of the American Animal Hospital Association* 33, 544–550.
67. Tidholm, A. & Jonsson, L. (2005) Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy (Review Article) // *Veterinary Pathology* 42, 1–8.
68. Uchida, S. & Dimmeler, S. (2015) Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases // *Circulation Research* 116, 737–750.
69. Vollmar, A.C. (2000) The prevalence of cardiomyopathy in the Irish wolfhound: a clinical study of 500 dogs // *Journal of the American Animal Hospital Association* 36, 125–132.
70. Vollmar, A.C. & Fox, P.R. (2016) Long-term outcome of Irish wolfhound dogs with preclinical cardiomyopathy, atrial fibrillation, or both treated with pimobendan, benazepril hydrochloride, or methyl digoxin monotherapy // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 553–559.
71. Werner, P., Raducha, M.G., Prociuk, U., *et al.* (2008) A novel locus for dilated cardiomyopathy maps to canine chromosome 8 // *Genomics* 91, 517–521.
72. Wess, G., Schulze, A., Butz, J., *et al.* (2010) Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers in various age groups // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 533–538.
73. Wess, G., Domenech, O., Dukes-McEwan, J., *et al.* (2017) European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers // *Journal of Veterinary Cardiology* 19, 405–415.
74. Wiersma, A.C., Leegwater, P.A., van Oost, B.A., *et al.* (2007) Canine candidate genes for dilated cardiomyopathy: annotation of and polymorphic markers for 14 genes // *BMC Veterinary Research* 19, 28.
75. Wiersma, A.C., Stabej, P., Leegwater, P.A. J., *et al.* (2008) Evaluation of 15 candidate genes for dilated cardiomyopathy in the Newfoundland dog // *Journal of Heredity* 99, 73–80.
76. Wotton, P.R. (1999) Dilated cardiomyopathy (DCM) in closely related boxer dogs and its possibly resemblance to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) in humans. Proceedings of the 17th Annual Veterinary Medical Forum. ACVIM, Chicago, IL, USA. pp 88–89.

Долговременная оценка состояния периодонта у 53 лабрадор-ретриверов

Цели: установить частоту и скорость прогрессирования гингивита и периодонтита у лабрадор-ретриверов.

Материалы и методы: 53 собакам в возрасте от 1,1 до 5,9 лет периодически оценивали состояние периодонта один раз в 6 месяцев на протяжении до двух лет. Степень гингивита и периодонтита оценивали по всему краю десны вокруг каждого зуба под наркозом.

Результаты: у всех собак обнаружен гингивит при первичной оценке. В зоне большинства зубов (64,2 %) гингивит был очень легким. Вероятность кровотечения при зондировании была наивысшей с нёбной/язычной стороны всех зубов: в 63,0 % этих мест обнаружен легкий или умеренный гингивит. На протяжении двух лет у 56,6 % собак развился периодонтит, в том числе в таком молодом возрасте, как 1,9 года. Обнаружена значимая положительная корреляция между пропорцией зубов с периодонтитом и возрастом. В целом развился периодонтит 124 зубов (5,7 %), 88 (71,0 %) из них были резцами. У всех резцов заболевание сначала проявилось с нёбной/язычной стороны (2,8 % сторон резцов).

Клиническая значимость: периодонтит развивался в областях, которые трудно осмотреть у собак без наркоза, таким образом, выявление и лечение заболевания требует периодической седации или наркоза.

C. Wallis^{1,*}, K. V. Patel^{*}, M. Marshall^{*}, R. Staunton^{*}, L. Milella^{*}, S. Harris^{*} и L. J. Holcombe^{*}

Journal of Small Animal Practice (2018) 59, 560–569

DOI: 10.1111/jsap.12870

Принято: 18 апреля 2018 г.;

опубликовано онлайн: 13 июля 2018 г.

*Центр кормления домашних животных WALTHAM, Мелтон-Моубрей, Лейстершир LE14 4RT, Великобритания

[†]Ветеринарная стоматологическая клиника, 53 Parvis Road, Байфлит, Суррей KT14 7AA, Великобритания

¹Для переписки: corrin.wallis@effem.com

ВВЕДЕНИЕ

Заболевание периодонта — самое распространенное нарушение ротовой полости у собак. Сообщается, что распространенность составляет от 44 до 100 % [4, 7, 11, 15, 16].

Причиной заболевания периодонта является зубной налет; полагают, что ферменты, секретируемые бактериями в налете, а также бактериальные антигены активируют воспалительную реакцию организма хозяина, инициируя болезнь. Начальная стадия заболевания периодонта — гингивит — клинически проявляется как покрасневшие и воспаленные десны. При отсутствии лечения, заключающегося в удалении налета из биопленки, гингивит может прогрессировать до периодонтита. Развитие периодонтита характеризуется разрушением тканей, поддерживающих зуб. Ранняя стадия периодонтита определяется как потеря прикрепления менее чем на 25 % [24]. На этой ранней стадии болезнь можно контролировать путем профессиональной чистки зубов для удаления налета и камня в сочетании с эффективной программой борьбы с зубным налетом дома. Однако при отсутствии эффективного лечения может развиться запущенный периодонтит (потеря прикрепления более 50 %), что может с высокой вероятностью привести к хронической боли и в конечном итоге к потере зуба. Существуют эпизоотологические данные, говорящие о росте частоты и тяжести заболевания с возрастом [7, 11, 15, 18]. У мелких пород собак отмечена более высокая распространенность и более тяжелые формы периодонтита по сравнению с более крупными [7, 10, 16]. Информация о распространенности и проявлениях периодонтита у разных пород собак скудна. Понимание, какие породы и какие зубы подвергаются наибольшему риску заболевания периодонта, позволит ветеринарам создать индивидуальные стратегии лечения и профилактики. Таким образом, это исследование проведено, чтобы установить частоту и скорость прогрессирования заболевания периодонта у конкретной породы, лабрадор-ретривера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая когорта

Для участия в этом исследовании набрали 53 лабрадор-ретриверов (из 19 пометов) со средним возрастом 2,9 лет (диапазон 1,1–5,9 лет) и средним весом 28,1 кг (диапазон 21,7–36,6 кг). Такое количество собак было доступно для данного исследования, и на момент его проведения не было данных для вычисления размера выборки. Однако ретроспективный анализ статистической мощности показал, что с таким количеством собак можно установить следующие параметры со статистической мощностью как минимум 80 %:

(1) повышение средней оценки гингивита по всей ротовой полости на 0,45 с каждым годом жизни; (2) увеличение средней оценки гингивита для каждого зуба и каждой стороны зуба на 0,06 с каждым годом жизни; (3) отношение шансов оценки периодонтита 2,4 у собаки с каждым годом жизни; (4) отношение шансов оценки периодонтита 2 для одного зуба с каждым годом жизни; (5) разницу в отношении шансов оценки периодонтита 2,63 между разными типами зубов. Среди собак было 28 сук и 25 кобелей. Все собаки, кроме пяти сук, были кастрированы. Собак содержали попарно в центре кормления домашних животных WALTHAM в вольерах, оборудованных по принципу обогащения среды, со всеобъемлющей программой социализации с другими собаками и людьми, подобранной к потребностям каждой собаки.

Перед исследованием все собаки прошли ветеринарный осмотр, подтвердивший их пригодность к участию. Он включал клинический осмотр, стандартный анализ крови как минимум за 7 дней до каждого осмотра зубов и оценку ветеринарного анамнеза собаки. Стандартное ветеринарное обслуживание проводилось на протяжении всего исследования по необходимости; иногда применяли антибиотики и противовоспалительные средства. Сведения о таком и любом другом лечении каждой собаки записывали. 28 собак получали антибиотики или противовоспалительные препараты местно или внутрь в течение 8 недель до каждого клинического осмотра; это составило 15,9 % случаев. До исследования собаки проходили плановый осмотр раз в 6 месяцев для оценки тяжести гингивита и зубного камня; если ветеринарный коллектив считал это необходимым, проводили чистку и полировку зубов. Восемью собакам удаляли зубной налет и полировали зубы (вмешательство) в течение двух лет до начала исследования. Возраст этих собак был от 6 месяцев до 5,4 лет, а причины вмешательства включали удаление невыпавших молочных зубов, перелом зуба или запущенный гингивит в сочетании с отложениями зубного камня. Во время исследования собакам не чистили зубы и не давали лакомств для очистки зубов.

Собак кормили обычными готовыми сухими кормами в соответствии с рекомендациями по кормлению Национального научного совета 2006 г. [19]. Собак кормили в соответствии с индивидуальными энергетическими потребностями для поддержания веса тела. Во время этого исследования некоторые собаки участвовали в параллельных исследованиях кормления и иногда получали другой корм: смесь сухого и влажного, сухой, размоченный в воде либо только влажный корм. Если учитывать всех собак, в 75,5 % случаев давали только сухой корм, а в 24,5 % случаев — частично или полностью влажный.

Это исследование было одобрено организацией по этической экспертизе и благополучию животных (AWERB) и проводилось под наблюдением лицензированной организации в соответствии с Законом о животных (научные процедуры) Великобритании от 1986 г.

Процедуры оценки зубов

Состояние периодонта каждой собаки оценивали раз в 6 месяцев (± 2 мес.) сроком до двух лет. Все оценки зубов проводили под наркозом. Собак не кормили с вечера, а затем, после премедикации 0,05 мг/кг ацепромазина и 0,02 мг/кг бупренорфина, индуцировали наркоз инъекцией пропофола в дозе 4 мг/кг через внутривенный катетер. Для поддержания наркоза использовали газообразный изофлюран в смеси с кислородом, который подавали через эндотрахеальную трубку с манжетой.

В оценке зубов участвовали 6 человек. Они прошли обучение у признанного европейского специалиста — ветеринарного стоматолога (Лиза Милела, ветеринарная стоматология), а затем проверку в течение двух недель до начала исследования, чтобы гарантировать постоянство оценок. Чтобы гарантировать однородность клинической оценки на протяжении исследования, всех специалистов, проводивших оценку, перепроверяли с интервалом примерно 6 месяцев. Кроме того, по возможности каждую собаку на протяжении всего исследования оценивал один и тот же сотрудник, за небольшим числом (7,4 %) неизбежных исключений.

При каждом осмотре все зубы оценивали индивидуально. Все измерения выполняли у края десны с помощью периодонтального зонда. Записывали оценку гингивита от 0 до 4 баллов для мезиальной, щечной, дистальной и небной/язычной сторон каждого зуба, которую ставили с помощью модифицированного сочетания десневого индекса и индекса кровоточивости десневых бороздок (ИКДБ) [24] (табл. 1). Периодонтит оценивали по глубине зондирования, рецессии десны, обнажению зоны разделения корней и определяли его стадию по критериям, представленным в табл. 2. Глубину зондирования измеряли от края десны до дна периодонтального кармана с помощью градуированного периодонтального зонда. Рецессию десны измеряли от эмалево-цементной границы до края десны. Общую потерю прикрепления вычисляли как сумму рецессии десны и глубины зондирования периодонта в соответствии с установленными протоколами [6, 10]. В этом исследовании полная потеря прикрепления была результатом увеличения глубины зондирования, за исключением четырех случаев рецессии десны.

Таблица 1. Критерии оценки гингивита (Г)

Оценка	Критерии
Г0	Здоровые десны (розовые или пигментированные, без воспаления или кровотечения при зондировании)
Г1	Очень легкий гингивит (красные, припухшие десны, но без кровотечения при зондировании)
Г2	Легкий гингивит (красные, припухшие десны, кровотечение возникает через некоторое время после зондирования)
Г3	Умеренный гингивит (красные, припухшие десны, кровотечение возникает сразу при зондировании)
Г4	Тяжелый гингивит (изъязвление, спонтанное кровотечение, профузное кровотечение при зондировании)

Таблица 2. Критерии оценки периодонтита

Оценка	Глубина зондирования периодонта	Рецессия десны	Обнажение зоны разделения корней
Ранний периодонтит (потеря прикрепления менее 25 %)	> 3 мм (> 5 мм для клыков)	> 0 мм	Степень 1: между корнями ощущается углубление, и зонд можно продвинуть на 1 мм
Умеренный периодонтит (потеря прикрепления от 25 до 50 %)	> 5 мм (> 8 мм для клыков)	> 2 мм (> 3 мм для клыков)	Степень 2: очевидное углубление между корнями, и зонд можно продвинуть на 50 %
Запущенный периодонтит (потеря прикрепления более 50 %)	> 10 мм (> 16 мм для клыков)	> 4 мм (> 6 мм для клыков)	Степень 3: очевидное пространство между корнями, зонд можно продвинуть на 100 %

Случаев обнажения зоны разделения корней зуба или гиперплазии десны в этом исследовании не обнаружено. По номенклатуре Американской коллегии ветеринарной стоматологии (AVDC), ранний периодонтит (потеря прикрепления менее 25 %) соответствует стадии 2 (ПД2), умеренный периодонтит (потеря прикрепления от 25 до 50 %) — стадии 3 (ПД3) и запущенный периодонтит — стадии 4 (ПД4) [25].

Даже если периодонтит обнаруживался только с одной стороны зуба, считали, что весь зуб поражен периодонтитом. Согласно требованию AWERB, при обнаружении периодонтита зуб лечили и после этого больше не включали в исследование. При необходимости зуб чистили и полировали при обнаружении периодонтита, а также при каждой последующей оценке. Следующим заранее оговоренным требованием AWERB было исключение собаки из исследования при развитии периодонтита 12 или более зубов. В этом исследовании максимальное число зубов с ранней стадией периодонтита на собаку составило 10, и ни у одной из собак не развился умеренный или запущенный периодонтит; таким образом, исключать собак из исследования не потребовалось.

Статистический анализ

Весь статистический анализ выполняли в статистической программе R версии 3.1.1 [20] с использованием пакетов *lme4* [2], *multcomp* [12] и *ggplot2* [23]. Меры тяжести периодонтита и гингивита определяли по сторонам зуба, по всему зубу и собаке в целом. Мерами тяжести по сторонам зуба были исходные оценки периодонтита (0/1) и оценки гингивита (0, 1, 2, 3, 4) для каждой стороны зуба. Мерами для зуба были максимальная оценка периодонтита и средняя оценка гингивита для всех сторон каждого зуба. Мерами тяжести по собаке в целом были пропорция зубов с периодонтитом и средняя оценка гингивита по всем зубам. Выведение итоговых оценок гингивита с помощью средних предполагает, что шкала линейная.

Эти меры моделировали с помощью методологии смешанных эффектов, чтобы учесть зависимость у каждого животного, с собакой в качестве случайного отсекаемого отрезка и возрастом в качестве случайного наклона кривой. При аппроксимации в линейной смешанной модели (ЛСМ) зависимой переменной считали меры гингивита, а в биномиальной генерализованной линейной смешанной модели (ГЛСМ) — меры периодонтита. Модели включали фиксированные

эффекты (табл. 3) и следующие взаимодействия: все двухсторонние взаимодействия, включавшие возраст, и все двухсторонние сочетания рациона, типа зуба и стороны зуба. Модели для измерений с обобщением по зубу не включали каких-либо фиксированных эффектов стороны зуба. Модели для измерений с обобщением по собаке не включали каких-либо смешанных эффектов стороны зуба или зуба.

Таблица 3. Фиксированные эффекты, включенные в статистические модели гингивита и периодонтита

Переменная	Описание
Возраст	Возраст собак в неделях
Рацион	Сухой корм, другой
Лекарства	Получала ли собака местные или внутренние антибиотики или противовоспалительные средства в течение 8 недель до клинического обследования
Тип зуба	Резец, клык, премоляр и моляр
Вмешательство	Проводили ли собаке чистку зубов от налета и полировку в течение двух лет до начала исследования
Сторона зуба	Мезиальная, щечная, дистальная и небная/язычная

Для каждой модели использовали критерии отношения правдоподобия для оценки значимости переменных (табл. 3) и всех взаимодействий. Незначимые переменные исключали из моделей. Сначала взаимодействия оценивали на значимость. Главные эффекты (табл. 3) не исключали из модели, если оставляли содержащие их взаимодействия.

Как описано выше, если с любой стороны зуба обнаруживалось прогрессирование до периодонтита, зуб больше не включали в исследование. Как результат, с некоторых сторон зуба прогрессирование до периодонтита оказывалось невозможно, поэтому данные сильно цензурировали. Кроме того, пропорция сторон зуба, с которых развился периодонтит, была очень маленькой и даже нулевой для некоторых сторон некоторых типов зубов. Как результат, модель не подбирала, и представлены только сводные данные.

Дополнительно подбирали биномиальную ГЛСМ, моделируя общую пропорцию зубов с периодонтитом в ротовой полости собаки в зависимости от возраста, средней оценки гингивита и их взаимодействия, а также вмешательством в качестве фиксированных

эффектов. Собаку рассматривали как произвольный отсекаемый отрезок на оси, а возраст — как произвольный наклон кривой.

На протяжении всего исследования использовали 5 % уровень значимости ($p < 0,05$) и представляли результаты как средние с 95 % доверительными интервалами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество оценок

Количество собак, зубов и сторон зубов, оцененное при каждом измерении, представлено в табл. 4. 21 собаку (39,6 %) оценили все 5 раз на протяжении двухлетнего исследования. Некоторое количество собак оценивали не каждый раз в связи с нахождением для них нового дома, участием в альтернативных исследованиях, ценностью или болезнью. В целом 20 собак (37,7 %) оценили 4 раза, 4 собаки (7,5 %) — 3 раза, 3 собаки (5,7 %) — 2 раза и 5 собак (9,4 %) получили только одну начальную оценку.

Таблица 4. Количество собак, зубов и сторон зубов, оцененное во время исследования

Время, мес. (± 2 мес.)	Оценено собак (n)	Оценено зубов (n)	Оценено сторон зубов (n)
0	53	2169	8653
6	46	1877	7235
12	44	1774	6838
18	26	1019	3923
24	39	1532	5897

Отсутствовали данные по 23 сторонам зуба (6 собак) при исходной оценке: 2 оценки потеряны случайно, из-за того, что зуб не оценили клинически или не записали данные. Оставшиеся 21 данных отсутствовали из-за того, что из-за малого размера второго моляра верхней челюсти записали только самую глубокую

глубину зондирования вместо глубины зондирования со всех четырех сторон. При последующих оценках (через 6–24 мес.) второму верхнему моляру также присваивали единственную оценку, что привело к отсутствию данных еще для 915 сторон зубов.

Состояние периодонта в начале исследования

У всех собак было как минимум 39 зубов на момент включения в исследование. У всех собак был гингивит при первичной оценке, при этом у 47 обнаружен гингивит у всех зубов. Из 6 собак, у которых некоторые зубы оценили как здоровые (Г0) по всему краю десны, у одной было 14 здоровых зубов, у одной — 12, еще у одной — 4, и у оставшихся трех собак было по одному здоровому зубу.

Из 8653 сторон зубов, измеренных при первичной оценке, 504 (5,8 %) были классифицированы как здоровые (Г0), 5557 (64,2 %) имели очень легкий гингивит (Г1), 2013 (23,3 %) имели легкий гингивит (Г2) и 579 (6,7 %) имели умеренный гингивит (Г3). Случаев тяжелого гингивита (Г0) с какой-либо из сторон какого-либо зуба не обнаружено. Вероятность кровотечения при зондировании была наибольшей с небной/язычной стороны зуба; с 1360 (63,0 %) сторон зубов обнаружен легкий или умеренный (Г2/Г3) гингивит в сравнении с 404 (18,6 %), 358 (16,6 %) и 470 (21,7 %) для мезиальной, щечной и дистальной сторон соответственно (рис. 1).

Три собаки в начале исследования имели один зуб, пораженный периодонтитом; возраст двух был 1,9 лет, а третьей — 2,3 года. Три зуба, пораженные периодонтитом в начале исследования, были верхними клыком и двумя верхними четвертыми премолярами.

Прогрессирование гингивита

Средняя оценка гингивита \pm стандартное отклонение составила $1,31 \pm 0,23$ при первом измерении и повысилась до $1,56 \pm 0,26$ при окончательном измерении. На протяжении двухлетнего исследования обнаружено увеличение средней оценки гингивита на 25 %.

Статистический анализ, в том числе возраст и диета в качестве переменных, показал, что с каждым

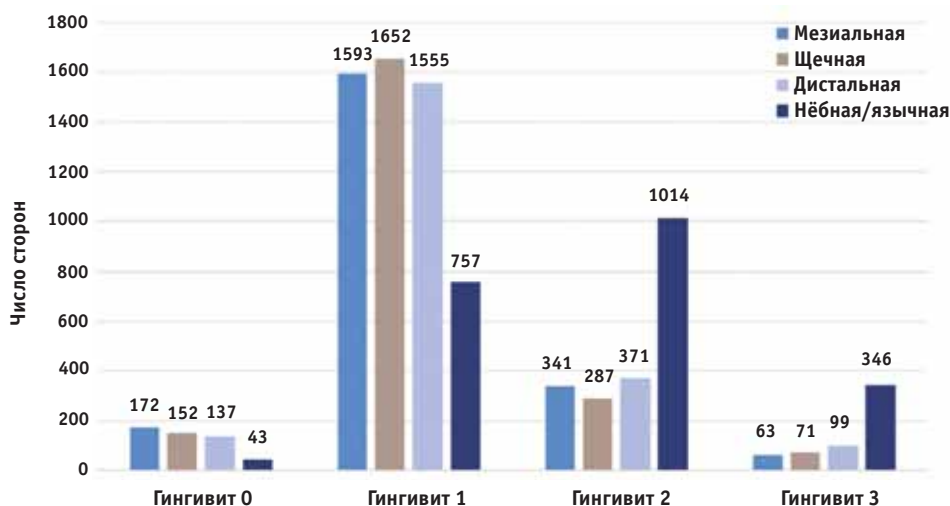


Рис. 1. Состояние гингивита с разных сторон зуба при начальной оценке

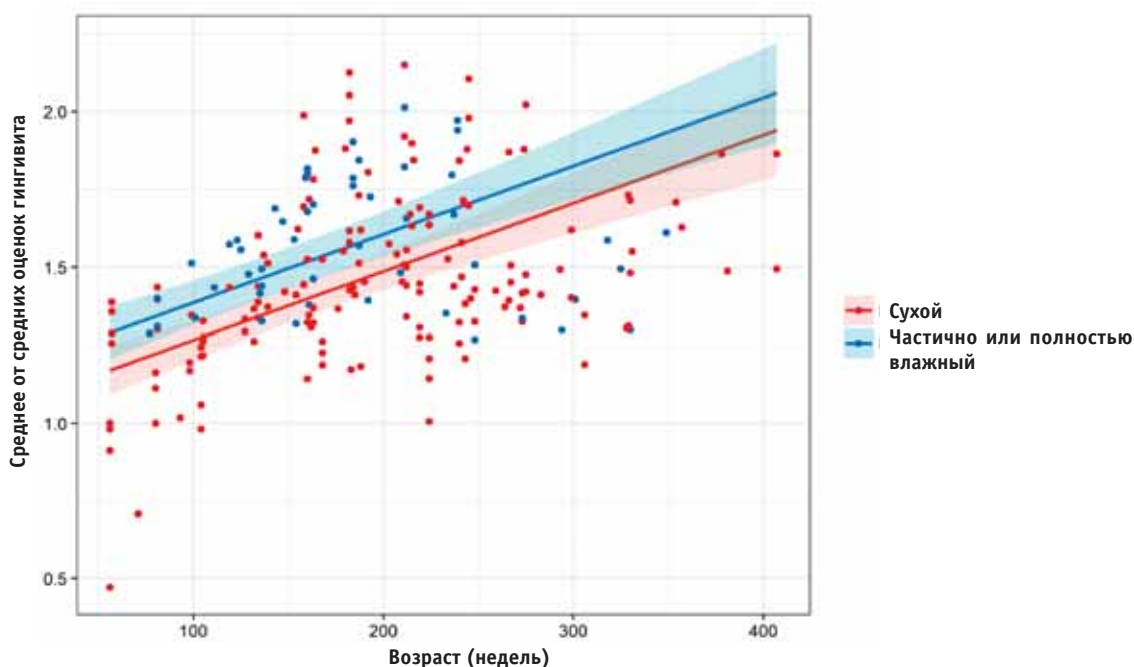


Рис. 2. Связь между средней оценкой гингивита (среднее по всей ротовой полости) и возрастом в неделях при кормлении сухим (красный) и частично/полностью влажным (синий) кормом. Включено до 5 значений на собаку в связи с долговременным исследованием. Закрашенные области соответствуют 95 % доверительным пределам

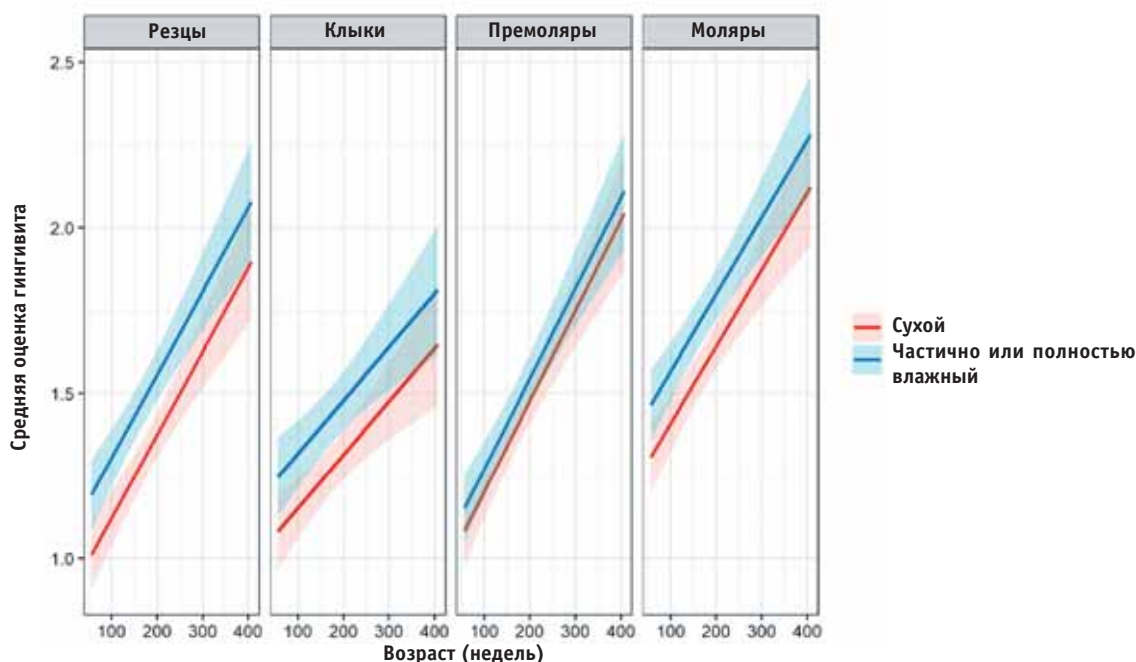


Рис. 3. Связь между средней оценкой гингивита (среднее по всем зубам) и возрастом в неделях для каждого типа зубов (резцы, клыки, премоляры и моляры) при кормлении сухим (красный) или частично/полностью влажным (синий) кормом. Закрашенные области соответствуют 95 % доверительным пределам

дополнительным годом жизни значительно возростала средняя оценка гингивита — на 0,11 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,08–0,14) ($p < 0,0001$; рис. 2). У собак, получавших сухой корм, средняя оценка гингивита была значительно ниже, чем у собак, получавших частично или полностью влажный корм ($p = 0,0001$), при этом различие в средней оценке гингивита составило 0,12 (0,06, 0,18). Статистическая модель показала, что собака в возрасте двух лет, получающая сухой корм, имеет среднюю оценку гингивита 1,28 (1,2, 1,36) в сравнении с

1,40 (1,30, 1,49) у собак того же возраста, получающих влажный корм.

Гингивит и типы зубов

Окончательная статистическая модель, использовавшаяся для исследования связи между типом зуба и гингивитом, включала три переменные (возраст, тип зуба и рацион) и взаимодействие между возрастом и рационом. Обнаружено повышение средней оценки гингивита с возрастом для всех зубов при кормлении

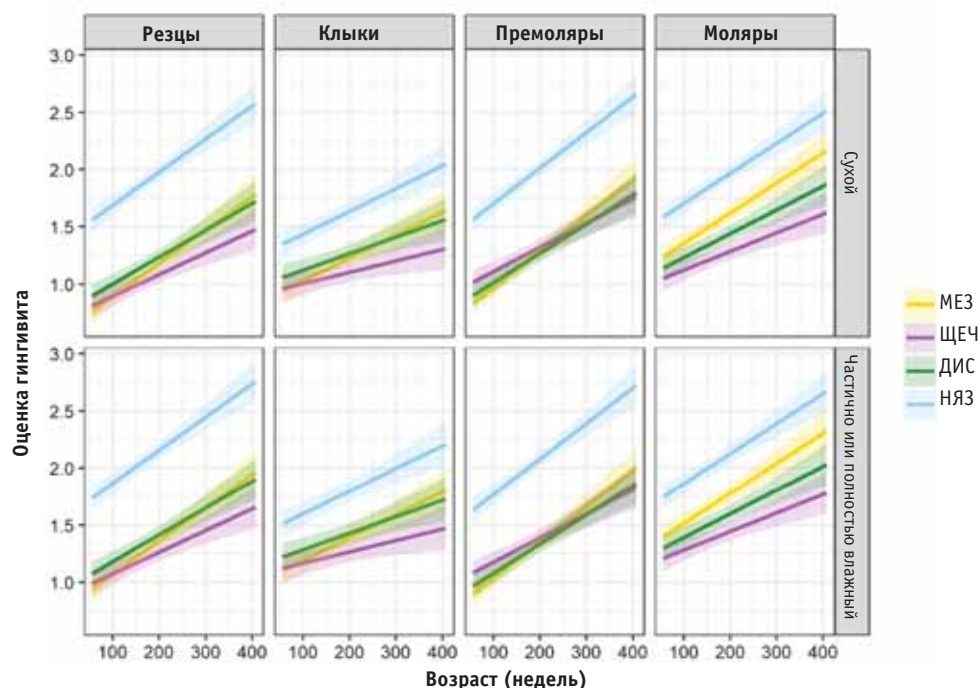


Рис. 4. Связь между оценкой гингивита и возрастом в неделях для разных типов зубов (резцы, клыки, премоляры и моляры) и сторон зубов: щечной (фиолетовый), дистальной (зеленый), мезиальной (желтый) и небной/язычной (синий) при кормлении сухим и частично/полностью влажным кормом. Закрашенные области соответствуют 95 % доверительным пределам

как сухим, так и частично/полностью влажным кормом. У премоляров скорость прогрессирования была наибольшей по сравнению с клыками ($p < 0,0001$) и молярами ($p = 0,029$), однако они значительно не отличались от резцов ($p = 0,44$; рис. 3). Средняя оценка гингивита для премоляров повышалась на 0,14 (0,10, 0,18) с каждым годом жизни. У клыков скорость прогрессирования гингивита была самой низкой (по сравнению с резцами и молярами $p < 0,0001$ и $p = 0,005$, соответственно), и увеличение возраста на год было связано с увеличением оценки гингивита на 0,08 (0,04, 0,13). Скорость прогрессирования гингивита у резцов и моляров значительно не различалась ($p = 0,58$). При среднем возрасте собак в исследовании (191 неделя, 3,7 лет) у моляров оценка гингивита была значительно выше, чем у всех остальных типов зубов, при кормлении как сухим кормом, так и частично/полностью влажным (для всех сравнений $p < 0,0001$).

Если собак кормили сухим кормом, а не частично/полностью влажным, оценки гингивита для всех зубов были ниже. Выявленные различия в оценках гингивита для резцов в возрасте 191 недели составили 0,18 (0,12, 0,25), $p < 0,0001$, для клыков 0,16 (0,06, 0,26), $p < 0,0001$, для премоляров 0,07 (0,01, 0,13), $p = 0,0178$ и для моляров 0,16 (0,09, 0,23), $p < 0,0001$.

Гингивит и сторона зуба

Окончательная статистическая модель включала возраст, тип зуба, сторону зуба, возраст в зависимости от типа зуба, возраст в зависимости от стороны зуба, тип зуба в зависимости от стороны зуба и тип зуба в зависимости от рациона. Исследование связей между стороной зуба и оценкой гингивита с помощью этой модели показало, что средняя оценка гингивита увели-

чивается с возрастом для каждой стороны и каждого типа зуба при кормлении как сухим, так и частично/полностью влажным кормом (рис. 4). С мезиальной стороны премоляров скорость прогрессирования гингивита с возрастом была наибольшей, и среднее увеличение оценки составило 0,16 (0,12, 0,21) на каждый год жизни. С щечной стороны клыков скорость прогрессирования гингивита была самой медленной, и среднее увеличение оценки составило 0,052 (0,004, 0,099) на каждый год жизни.

В среднем возрасте собак в исследовании значительно более выраженный гингивит наблюдался с небной/язычной стороны зубов всех типов по сравнению с дистальной, щечной и мезиальной сторонами ($p < 0,0001$ для всех 12 парных сравнений). Это было особенно выражено у резцов и премоляров, различие в оценке гингивита между небной/язычной стороной и другими сторонами варьировало от 0,68 (0,63, 0,74) до 0,88 (0,82, 0,94). По сравнению с этим различие в оценках гингивита для клыков и моляров варьировало от 0,35 (0,28, 0,42) до 0,67 (0,60, 0,74).

Частота периодонтита

У 30 собак (56,6 %) обнаружен периодонтит одного или нескольких зубов на протяжении исследования. Из 2169 зубов, оценивавшихся в исследовании, 124 (5,7 %) было поражено периодонтитом на протяжении двухлетнего периода.

Оценивали пропорцию зубов в ротовой полости, пораженных периодонтитом, и окончательная модель имела всего одну переменную (возраст в неделях). Эта модель показала значимую корреляцию между пропорцией зубов с периодонтитом и возрастом ($p < 0,0001$; рис. 5). Отношение шансов периодонти-

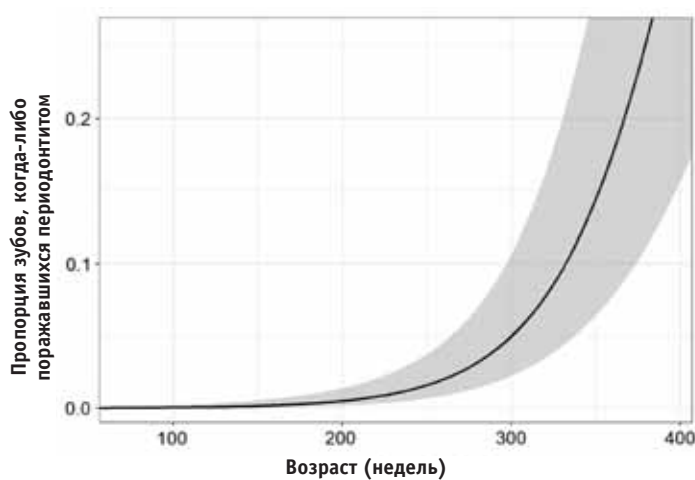


Рис. 5. Пропорция зубов с периодонтитом в зависимости от возраста собаки в неделях. Сплошная линия соответствует подобранной модели, а заштрихованная область — 95 % доверительным интервалам

та составило 3,38 (2,40, 4,75) на каждый год жизни. Статистическая модель показала, что в возрасте двух лет (104 недели) процент зубов с периодонтитом составил 0,05 % (0,009, 0,31), а в возрасте 8 лет — 44,2 % (17,1, 75,3).

Частота периодонтита в зависимости от типа зуба

Исследование частоты периодонтита в зависимости от типа зубов показало, что 86 пораженных периодонтитом зубов из 121 (71,1 %) были резцами. На протяжении двухлетнего исследования в 15 % из 572 оцененных резцов развился периодонтит. В наибольшей степени поражались первый и второй резцы, за которыми следовал третий (рис. 6). На следующем месте по вероятности развития периодонтита стояли премоляры; 17 из 121 (14,1 %) зубов, в которых развился периодонтит во время исследования, были премолярами. В 2,4 % из 722 оцененных премоляров развился периодонтит в течение двух лет. 9 зубов из 121, в которых развился периодонтит, были клыками (7,4 %) и 9 — молярами (7,4 %). В целом периодонтит развился в 4,8 % из 189 оцененных клыков и 1,9 % из 479 моляров. Что касается премоляров и моляров, вероятность развития периодонтита была наивысшей



Рис. 6. Процент зубов каждого типа с периодонтитом

для четвертых премоляров (14,2 %) и первых моляров (6,6 %). Периодонтит не развился в первых и вторых премолярах, и обнаружено всего два случая периодонтита третьего премоляра (1,7 %). Случаев периодонтита третьего моляра не обнаружено, а поражение второго моляра отмечено всего один раз (0,8 %). В связи с малым количеством зубов, прогрессирующих до периодонтита, статистически оценить, какие зубы — верхние или нижние — поражаются чаще, не предоставлялось возможным.

Исследование частоты периодонтита по типу зубов показало значимую зависимость между возрастом и рационом ($p = 0,014$) и значимый эффект типа зуба ($p < 0,0001$). Обнаружено увеличение отношения шансов периодонтита зуба в 2,31 раза (1,59, 3,36) с каждым годом жизни у собак, получающих сухой корм. Оно было значительно меньше ($p = 0,003$), чем у собак, получавших полностью или частично влажный корм, у которых отношение шансов составило 1,27 (0,81, 1,99) (рис. 7). В возрасте двух лет (104 недели) вероятность периодонтита при кормлении частично или полностью влажным кормом была значительно выше, чем при кормлении сухим кормом ($p < 0,0001$), с отношением шансов 6,86 (2,80, 16,82). Однако в возрасте 6 лет (312 недели) значительных различий вероятности периодонтита в зависимости от рациона не выявлено ($p = 0,364$).

В среднем возрасте собак в исследовании (191 неделя) вероятность развития периодонтита в области резцов была значительно выше по сравнению с клыками ($p = 0,002$), премолярами ($p < 0,0001$) и молярами ($p < 0,0001$) с отношением шансов 3,5 (1,41, 8,69), 7,3 (3,7, 14,3), 10,3 (4,0, 25,0) соответственно. Не выявлено значимых различий в отношениях шансов развития периодонтита между клыками, премолярами и молярами. Вероятность периодонтита резцов составила 1,46 (0,75, 2,82) при кормлении сухим кормом и 3,60 % (1,83, 6,97) при кормлении частично или полностью влажным кормом. Вероятность периодонтита клыков составила 0,42 % (0,15, 1,21) при кормлении сухим кормом и 1,06 % (0,36, 3,07) при кормлении частично или полностью влажным кормом. Вероятность периодонтита премоляров оценена как 0,20 % (0,08, 0,49) при кормлении сухим кормом и 0,51 % (0,21, 1,25) при кормлении частично или полностью влажным кормом. Оценка вероятности периодонтита моляров составила 0,14 % (0,05, 0,43) при кормлении сухим кормом и 0,36 % (0,12, 1,10) при кормлении частично или полностью влажным кормом.

Частота периодонтита в зависимости от стороны зуба

На протяжении двухлетнего исследования прогрессирование до периодонтита обнаружено у 127 из 8659 (1,5 %) оцененных сторон зубов. Сюда вошло 5 случаев, когда прогрессирование обнаружено более чем с одной стороны зуба. Пропорция сторон, с которых может развиваться периодонтит, вероятно, недооценена, так как зубы исключали из исследования после развития периодонтита с одной или нескольких сторон. Наибольшая вероятность развития периодон-

тита обнаружена с нёбной/язычной стороны резцов (2,78 %; рис. 8). Далее порядок вероятности развития периодонтита был следующим: дистальная сторона клыков (0,61 %), дистальная (0,51 %) и мезиальная (0,46 %) стороны резцов и нёбная/язычная сторона премоляров (0,45 %). Статистическое сравнение вероятности развития периодонтита с каждой из сторон было невозможным из-за малого числа зубов, прогрессирующих до периодонтита.

Зависимость между гингивитом и периодонтитом

Статистическая модель с возрастом и средней оценкой гингивита в качестве переменных показала положительную зависимость между пропорцией зубов с периодонтитом и гингивитом. С повышением средней оценки гингивита на каждую единицу повышалось отношение шансов (12,5 (2,5, 62,5)) пропорции зубов с периодонтитом. Также обнаружена положительная зависимость между пропорцией зубов с периодонтитом и возрастом с отношением шансов 2,39 (1,70, 3,37) на каждый год жизни. Если мы рассмотрим возраст собак в этом исследовании, который варьировал от 56 до 407 недель (1,1–7,8 лет), тогда можно оценить, что кратность изменения пропорции зубов с периодонтитом составляет 363 (27, 4930). Подобным образом, если учитывать изменение средней оценки гингивита на протяжении исследования, которая варьировала от 0,47 до 2,15, тогда оценка кратности изменения пропорции зубов с периодонтитом будет 70 (5, 909).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании описана распространенность гингивита и периодонтита у 53 лабрадор-ретриверов на основании результатов осмотра ротовой полости

под наркозом на протяжении 24 месяцев. Все собаки в возрасте от 1,1 до 5,9 лет в начале исследования имели гингивит при исходном осмотре, из них у 89 % гингивит присутствовал в области всех зубов. Эти данные согласуются с результатами исследования карликовых шнауцеров, в котором у всех собак обнаружен гингивит при первой оценке после прекращения чистки зубов щеткой [18]. В прочих исследованиях также сообщается о быстром развитии гингивита при отсутствии эффективного режима гигиены ротовой полости [17]. С большинства сторон зубов гингивит был легким (87,5 % сторон имели оценку Г1/Г2), а наибольшая вероятность кровотечения при зондировании обнаружена с язычной/нёбной стороны (63,0 % сторон получили оценку Г2/Г3). Средняя оценка гингивита повысилась на 24 % за два года, что согласуется с исследованием, показавшим значительное повышение оценки гингивита с возрастом [10].

Во время этого исследования у 30 собак (56,6 %) обнаружен периодонтит одного или нескольких зубов, даже в таком молодом возрасте, как 1,9 года. Мы полагаем, что распространенность заболевания, наблюдаемая у этих лабрадор-ретриверов, соответствует таковой в целом по популяции. Исследование обладало достаточной статистической мощностью, собаки имели нормальный вес и были признаны здоровыми на основании ветеринарного осмотра. Хотя оценки распространенности периодонтита значительно варьируют в связи с различиями изученных популяций и способов определения заболевания периодонта, процент собак в этом исследовании с диагнозом периодонтита находился в пределах, описанных в предыдущих публикациях. Например, рентгенографическое исследование 259 чистопородных собак и метисов в возрасте от 7 месяцев до 15 лет показало периодонтит у 44 % животных [4]. Рентгенографическое исследование

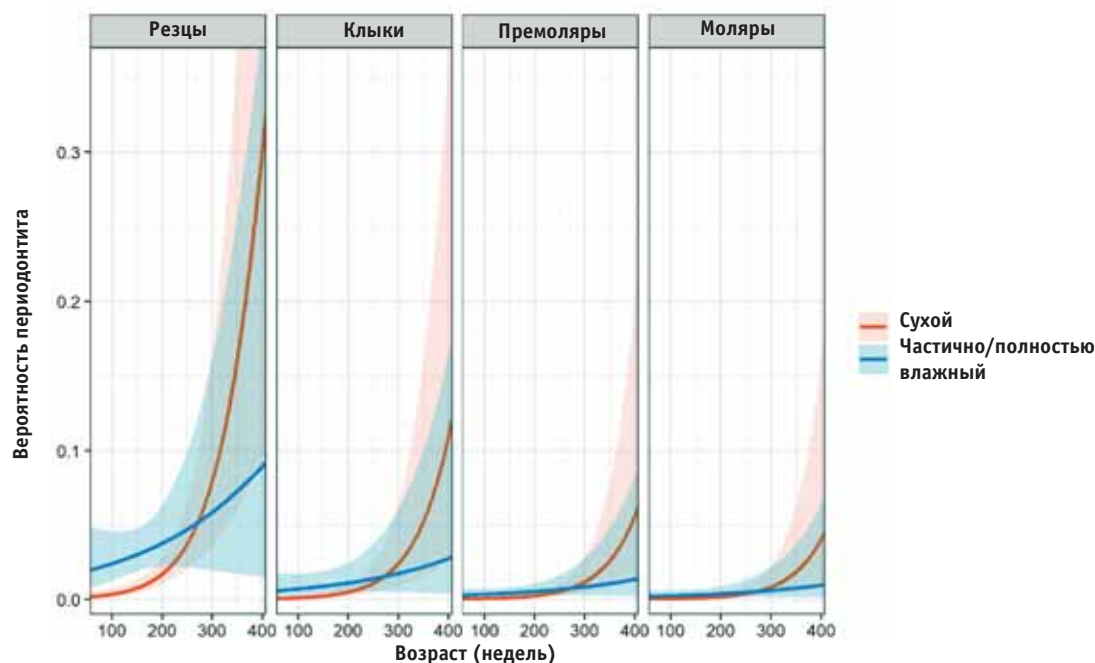


Рис. 7. Вероятность периодонтита по типу зубов (клыки, резцы, моляры, премоляры) при кормлении сухим (красный) или частично/полностью влажным (синий) кормом в зависимости от возраста в неделях. Закрашенные области соответствуют 95 % доверительным интервалам

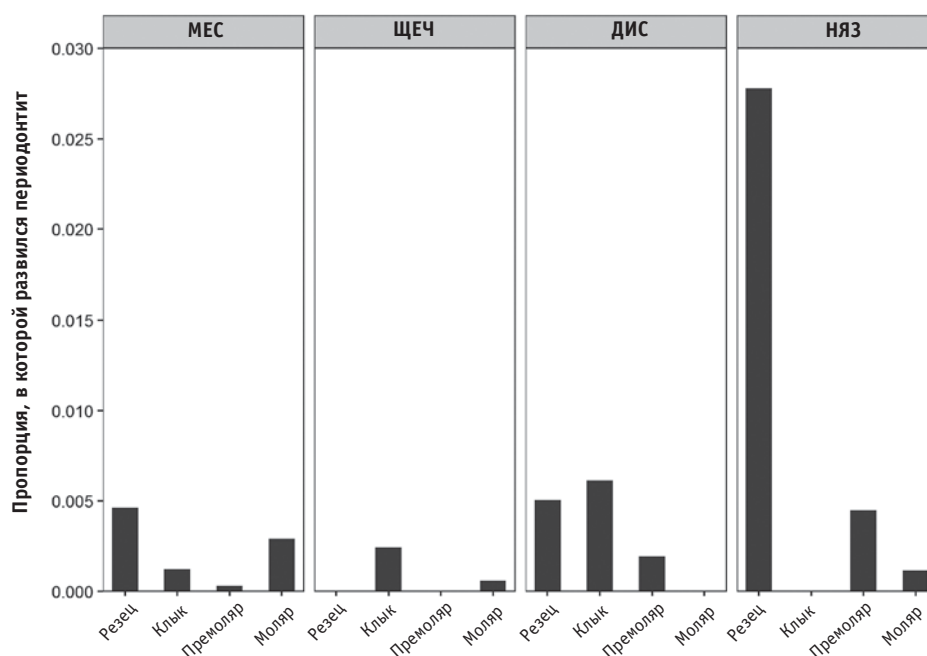


Рис. 8. Пропорция типов зубов и сторон зубов с периодонтитом: мезиальная (МЕЗ), щечная (ЩЕЧ), дистальная (ДИС) и небная/язычная (НЯЗ)

162 произвольно выбранных собак в возрасте от 7 месяцев до 14 лет показало периодонтит у 63,3 % собак [7]. Анализ 1350 записей процедур у собак под наркозом в ветеринарных клиниках США и Канады показал, что 769 собак (56,9 %) поступили для лечения заболевания периодонта [10]. Кроме того, ретроспективное исследование 408 собак, поступивших в частный городской ветеринарный госпиталь в Чехии, выявил 60,8 % случаев периодонтита [16]. Более высокие значения получены в исследовании 123 пуделей в возрасте от 2 до более 12 лет, где 90 % собак в возрасте до 4 лет и 100 % собак старше 4 лет имели хотя бы один зуб, пораженный периодонтитом [11]. Сходным образом, в долговременном исследовании карликовых шнауцеров у 98 % собак развился периодонтит в течение года после прекращения чистки зубов щеткой [18]. Несоответствие данных о распространенности между исследованиями подчеркивает необходимость стандартизированной системы оценки. Стадии заболевания периодонта, установленные AVDC, описательные и позволяют только примерно судить о степени заболевания. Таким образом, в данном исследовании мы определяли глубину зондирования для каждой из стадий периодонтита по инструкциям европейского дипломанта в области ветеринарной стоматологии. Для периодонтита использовалось такое определение, как потеря прикрепления с одной или нескольких сторон зуба, которое определяли с помощью зонда. Эти значения глубины зондирования основывались на оценке длины корней зубов среднего лабрадор-ретривера и, возможно, не являются универсальными для каждого типа зубов. Действительно, клинический эффект может различаться в зависимости от пораженных зубов.

Количество зубов с развившимся периодонтитом в этом двухлетнем исследовании на лабрадор-ретриве-

рах было значительно ниже (5,7 %), чем в годичном исследовании на карликовых шнауцерах (28,3 %) [18]. Это подтверждается рядом исследований, показавших, что воспаление десен, обнажение зоны разделения корней и потеря прикрепления наблюдаются чаще у мелких собак, чем у более крупных [4, 7, 10, 16]. Также описаны различия в распространенности заболеваний периодонта между пуделями и немецкими овчарками [7]. Такие породные различия могут быть обусловлены измеряемыми факторами, такими как кормление или уход за ротовой полостью, или неизменяемыми факторами, такими как генетика [6, 10, 22].

У лабрадор-ретриверов обнаружена значимая положительная корреляция между пропорцией зубов, пораженных периодонтитом, и возрастом. Эти данные согласуются с другими эпизоотологическими исследованиями, показавшими повышение распространенности и тяжести периодонтита с возрастом [4, 7, 10, 11, 14, 15].

У лабрадор-ретриверов периодонтит раньше всего поражал резцы (71 % зубов, пораженных периодонтитом), за которыми следовали премоляры (14 %, из них 12,4 % четвертые премоляры), а затем клыки и моляры (оба 7,4 %, из них 6,6 % были первыми молярами). Эти данные согласуются с исследованием карликовых шнауцеров, показавших, что периодонтит в первую очередь развивается на резцах, за которыми следуют четвертые премоляры и первые моляры [18]. Такая картина была более выраженной на нижней челюсти, чем на верхней. В нескольких других исследованиях сообщается о большей распространенности и более тяжелой потере прикрепления для четвертого премоляра и первого моляра [4, 10, 14, 21]. Однако в исследовании пуделей сообщается, что периодонтитом чаще всего поражаются клыки, за которыми следуют верхние четвертые премоляры и нижние первые моляры [11].

Полное исследование ротовой полости 96 биглей показало, что наиболее чувствительными к потере прикрепления зубами были второй, третий и четвертый премоляры верхней челюсти, а наиболее склонными к формированию глубоких карманов (≥ 4 мм) были верхние клыки [15]. В противоположность этому у лабрадор-ретриверов была выше распространенность периодонтита четвертых премоляров нижней челюсти (11 зубов) и первых моляров нижней челюсти (5 зубов) по сравнению с теми же зубами в верхней челюсти (6 четвертых премоляров и 3 первых моляра).

У лабрадор-ретриверов более тяжелый гингивит наблюдался с небной/язычной стороны зубов всех типов, что было особенно выражено для резцов и премоляров. Небная/язычная сторона резцов также была местом обнаружения периодонтита в большей части случаев. Это согласуется с исследованием карликовых шнауцеров с заболеваниями периодонта, у которых чаще всего наблюдалось поражение небной/язычной стороны резцов. Тем не менее это не согласуется с данными других исследований, показавших, что щечная сторона зубов поражается тяжелее, чем небная/язычная [16, 21]. Данные о частом поражении четвертого премоляра и первого моляра периодонти- том согласуются между исследованиями. В опубликованной литературе не всегда указано, какие зубы — верхние или нижние — поражаются в наибольшей степени. Существуют расхождения в данных о распространенности периодонтита клыков и резцов, а также наиболее пораженной стороне. Это может быть обусловлено породными различиями в проявлениях болезни, а также различиями других факторов, таких как возраст в когорте, критерии, используемые для определения степени болезни, исследуемые зубы, степень учета рациона и географическое положение.

У лабрадор-ретриверов, получавших сухой корм, оценки гингивита были значительно ниже, чем у получавших частично или полностью влажный корм. Однако оценка гингивита для каждой стороны и каждого типа зубов увеличивалась с возрастом независимо от того, какой корм получала собака. Связь между рационом и периодонтитом была менее четкой, поскольку присутствовала значимая зависимость между возрастом и рационом. У молодых собак (два года) была значительно выше вероятность периодонтита при кормлении влажным кормом, однако в возрасте 6 лет значительного различия не обнаружено. Ранее показано, что кормление сухим кормом для собак благоприятно сказывается на состоянии здоровья ротовой полости (оцениваемом по зубным отложениям, размеру лимфатических узлов и здоровью десен) [3, 5]. Прочие исследования не показали корреляции между условиями кормления и частотой заболевания периодонта [11]. Однако можно предположить, что абразивное действие сухого корма способствует общему снижению гингивита, но неясно, почему и каким образом рационы могут по-разному влиять на периодонтит в зависимости от возраста. Возможно, что с возрастом или с увеличением числа зубов, пораженных периодонтом, собаки начинают меньше жевать. Также возможно, что сила пережевывания гранул

корма снижается с возрастом, приводя к уменьшению давления на связку периодонта и снижению скорости выделения слюны [13].

Хотя гингивит был у всех собак в начале исследования, не у всех развился периодонтит. Кроме того, из 30 собак, у которых развился периодонтит, число пораженных зубов различалось (от 1 до 10). Даже у собак из одного помета обнаружены различия в чувствительности к периодонтиту. Лабрадор-ретриверы в текущем исследовании были из 19 пометов, и 6 пометов были представлены более чем двумя собаками. В одном помете из 8 собак у 12 % развился периодонтит, тогда как в другом помете из 5 собак периодонтит развился у 100 %, а в оставшихся четырех пометах значения были промежуточными. Различия в частоте и тяжести заболевания также описаны в других исследованиях собак одной породы в том же возрастном диапазоне [11, 15]. Независимо от этих данных, общая вероятность развития периодонтита зуба возрастала с усилением гингивита и с возрастом собак. Однако, что согласуется с другими исследованиями, гингивит без лечения не всегда прогрессирует до периодонтита [1, 9].

В этом долговременном исследовании лабрадор-ретриверов описана распространенность гингивита и периодонтита среди зубов разных типов, и оно улучшает наше понимание заболевания периодонта у собак разных пород. У всех собак была некоторая степень гингивита при отсутствии гигиены ротовой полости, и это становилось более выраженным с возрастом. В возрасте старше двух лет у 56,6 % собак развился периодонтит, даже в таком молодом возрасте, как 1,9 года. Вероятность развития периодонтита повышалась с возрастом и с увеличением тяжести гингивита. Наши данные дают основания полагать, что у лабрадор-ретриверов необходимо уделять особое внимание небной/язычной стороне резцов, четвертых премоляров и первых моляров. Эти зоны ротовой полости труднодоступны для оценки без наркоза путем оттягивания губ. Это также подчеркивает, что случаи заболевания периодонта, вероятно, остаются недодиагностированными. В качестве профилактической меры для снижения риска заболеваний периодонта и других нарушений ротовой полости рекомендуется регулярный осмотр у ветеринара. Всем собакам необходим регулярный уход за ротовой полостью, однако необходимая частота может различаться в зависимости от индивидуальных особенностей, породы и возраста собаки. Существует несколько способов поддерживать десны клинически здоровыми, в том числе чистка щеткой, диеты для поддержания чистоты зубов, жевательные лакомства для гигиены ротовой полости, растворы для ополаскивания ротовой полости, добавки к воде и гели.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить Колина Ирвина, Амелию Уогстафф, Сэнди Бейли, Венди Бейли, Карен Биллингтон и Юдит Аллсопп за технический опыт и выполнение всех клинических оценок; Андреа Барнхэм, Рассела Ньюнхама, Джонатана Теша и Рут Бейтс

за помощь с процедурами у животных; Ричарда Коуэна, Зою Маршалл-Джонс и Роберта Уиггалла за начальные соображения по поводу плана исследования, концепции и начала проекта; Эндрю Твиди и Майка Ребака за создание, поддержание и проверку специальной клинической базы данных для сбора данных исследования. Это исследование финансировалось центром кормления домашних животных WALTHAM (Mars Petcare).

Конфликт интересов

CW, K P, MM, RS, SH и LH являются или были сотрудниками Mars Petcare на момент исследования.

Литература

1. Albuquerque, C., Morinha, F., Requicha, J., *et al.* (2012) Canine periodontitis: the dog as an important model for periodontal studies // *Veterinary Journal* 191, 299–305.
2. Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., *et al.* (2015) Fitting linear mixed-effects models using lme4 // *Journal of Statistical Software* 67, 1–48.
3. Buckley, C., Colyer, A., Skrzywanek, M., *et al.* (2011) The impact of home-prepared diets and home oral hygiene on oral health in cats and dogs // *The British Journal of Nutrition* 106 (Suppl 1), S124–S127.
4. Butkovic, V., Simpraga, M., Sehic, M., *et al.* (2001) Dental diseases of dogs: a retrospective study of radiological data // *Acta Veterinaria Brno* 70, 203–208.
5. Gawor, J.P., Reiter, A.M., Jodkowska, K., *et al.* (2006) Influence of diet on oral health in cats and dogs // *The Journal of Nutrition* 136, 2021S–2023S.
6. Gorrel, C. (2004) Periodontal disease. In: *Veterinary Dentistry for the General Practitioner*. 1st edn. Saunders Ltd, Philadelphia, PA, USA. pp 87–110.
7. Hamp, S.E., Olsson, S.E., Farso-Madsen, K., *et al.* (1984) A macroscopic and radiological investigation of dental diseases of the dog // *Veterinary Radiology* 25, 86–92.
8. Harvey, C.E. (1998) Periodontal disease in dogs. Etiopathogenesis, prevalence, and significance // *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 28, 1111–1128.
9. Harvey, C.E. (2005) Management of periodontal disease: understanding the options // *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 35, 819–836.
10. Harvey, C.E., Shofer, F.S. & Laster, L. (1994) Association of age and body weight with periodontal disease in North American dogs // *Journal of Veterinary Dentistry* 11, 94–105.
11. Hoffman, T. & Gaengler, P. (1996) Epidemiology of periodontal disease in poodles // *Journal of Small Animal Practice* 37, 309–316.
12. Hothorn, T., Bretz, F. & Westfall, P. (2008) Simultaneous inference in general parametric models // *Biometrical Journal* 50, 346–363.
13. Inui, T. (2015) The beneficial effects of regular chewing. In: *Dry Mouth: A Guide to Clinical Causes, Effects and Treatments*. Ed G. Carpenter. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. pp 175–194.
14. Isogai, H., Isogai, E., Okamoto, H., *et al.* (1989) Epidemiological study on periodontal diseases and some other dental disorders in dogs // *The Japanese Journal of Veterinary Science* 51, 1151–1162.
15. Kortegaard, H.E., Eriksen, T. & Baelum, V. (2008) Periodontal disease in research beagle dogs – an epidemiological study // *The Journal of Small Animal Practice* 49, 610–616.
16. Kyllar, M. & Witter, K. (2005) Prevalence of dental disorders in pet dogs // *Veterinárni Medicina* 50, 496–505.
17. Lindhe, J., Hamp, S.E. & Loe, H. (1975) Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study // *Journal of Periodontal Research* 10, 243–255.
18. Marshall, M.D., Wallis, C.V., Milella, L., *et al.* (2014) A longitudinal assessment of periodontal disease in 52 miniature schnauzers // *BMC Veterinary Research* 10, 166.
19. National Research Council (2006) *Nutrient Requirements of Dogs and Cats*. The National Academies Press, Washington, DC, USA.
20. R Core Team (2017) *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. www.R-project.org.
21. Sorenson, W.P., Loe, H. & Ramfjord, S.P. (1980) Periodontal disease in the beagle dog. A cross sectional clinical study // *Journal of Periodontal Research* 15, 380–389.
22. Van Dyke, T.E. & Sheilesh, D. (2005) Risk factors for periodontitis // *Journal of the International Academy of Periodontology* 7, 3–7.
23. Wickham, H. (2009) *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer, New York, NY, USA. <http://ggplot2.org>.
24. Wiggs, R. & Lobprise, H. (1997) Periodontology. In: *Veterinary Dentistry: Principles and Practice*. 1st edn. Lippencott-Raven, Philadelphia, PA, USA. pp 186–232.
25. Wolf, H.F., Rateitschak, E.M., Rateitschak, K.H., *et al.* (2005) *Color Atlas of Dental Medicine: Periodontology*. Thieme, Stuttgart, Germany and New York, NY, USA.

Использование биполярного электрохирургического зажима для остановки кровотечения при открытой хирургической овариэктомии у сук и кошек и кастрации кобелей

Цели: описать технику применения биполярного электрохирургического зажима для остановки кровотечения во время открытой овариэктомии сук и кошек и кастрации кобелей, чтобы установить, сокращает ли применение зажима длительность операции по сравнению с лигированием шовным материалом.

Материалы и методы: биполярный электрохирургический зажим использовали для остановки кровотечения при 3744 открытых операциях, в том числе овариэктомии у сук ($n = 1406$) и кошек ($n = 859$) и кастрации кобелей ($n = 1335$). Также зажим использовали в качестве вспомогательного инструмента при овариогистерэктомии у сук ($n = 89$) и кошек ($n = 55$). Эффект биполярной электрокоагуляции и других вероятных факторов, влияющих на длительность операции, оценивали путем анализа 367 операций методом линейной регрессии.

Результаты: применение зажима сократило операцию на $9,7 \pm 2,8$ минуты у сук и на $3,0 \pm 1,5$ минуты у кошек. В начале применения отмечены такие осложнения, как мелкие поверхностные ожоги кожи, требующие местного лечения, и один случай кровотечения, связанного с хирургической техникой.

Клиническая значимость: биполярный электрохирургический зажим сокращает время овариэктомии, а осложнения редки. Эта техника представляется многообещающей для широкого применения в ветеринарной практике в качестве средства остановки кровотечения при овариэктомии у сук и кошек.

J. Watts¹ ©

Journal of Small Animal Practice (2018) 59, 465-473

DOI: 10.1111/jsap.12838

Принято: 26 февраля 2018 г.;

опубликовано онлайн: 2 апреля 2018 г.

Ветеринарная клиника Wyndham, 133 Market Road, Верриби, Виктория 3030, Австралия

¹Для переписки: j.watts@mac.com

ВВЕДЕНИЕ

Кастрация самок, включающая овариэктомию и овариогистерэктомию [3], и кастрация самцов — самые распространенные методы контрацепции для собак и кошек в таких странах, как Великобритания, США и Австралия [13]. В связи с такой практикой эти процедуры относятся к самым распространенным хирургическим операциям в ветеринарии мелких животных во многих странах [1, 7, 16, 22, 25].

Хотя кастрация сук часто считается стандартной процедурой, у зрелых крупных сук бывает очень сложно добиться остановки кровотечения, особенно для неопытных хирургов. Добиться гемостаза бывает сложно из-за глубокого анатомического расположения яичников, крупных кровеносных сосудов, снабжающих кровью яичники и матку, а также из-за того, что эти сосуды часто закрыты жиром. Таким образом, существует значительный риск кровотечения, которое может быть смертельным [2, 23]. Кроме того, проблема кровотечений усугубляется при увеличении размеров сосудов, например во время проэструса, течки, раннего диэструса или беременности [23, 24].

Наблюдения в моей клинике показали, что неопытным хирургам может потребоваться до двух часов для выполнения овариэктомии у крупной зрелой суки с ожирением при применении лигатур из шовного материала для остановки кровотечения. В медицине увеличение длительности операции связано с повышением частоты осложнений [6], а в ветеринарии также с повышением расходов на бизнес, в том числе в связи с более длительным наркозом и снижением продуктивности работы персонала.

Лигирование шовным материалом — стандартная техника остановки кровотечения в ветеринарной практике мелких животных при открытой хирургической кастрации сук и кошек и кастрации кобелей [13, 23]. У сук лигатуры, кольцевые или трансфиксирующие, накладывают на ножку яичника и кровеносные сосуды матки [20]. Однако при лапароскопической овариогистерэктомии у сук описана также биполярная электрокоагуляция с обратной связью (устройства для запаивания сосудов), показавшая себя эффективнее для остановки кровотечения по сравнению с внешней

лигатурой из шовного материала или сосудистыми зажимами [22, 23]. Преимущества лапароскопической операции заключаются в уменьшении послеоперационной боли и хирургического стресса по сравнению с открытой операцией [8], однако открытая хирургическая кастрация самцов и самок по-прежнему остается самой распространенной техникой в ветеринарной практике.

В двух исследованиях применялись имеющиеся в продаже устройства для запаивания сосудов с обратной связью в группе из 20 сук, чтобы ограничить возможное термическое повреждение тканей при овариэктомии [9, 26]. Применение имеющегося в продаже биполярного устройства для запаивания сосудов уменьшило время операции по сравнению с лигированием шовным материалом [26], однако недостаток таких устройств заключается в их дороговизне, и, кроме того, некоторые или все компоненты таких устройств обычно одноразовые.

В литературе нет публикаций, посвященных применению биполярного электрохирургического зажима без механизма обратной связи для контроля коагуляции при открытой хирургической овариэктомии или кастрации у собак и кошек. Это ретроспективное исследование проведено с целью: (1) описать технику, клинические данные и безопасность применения этого зажима для остановки кровотечения во время овариэктомии сук и кошек и кастрации кобелей; и (2) определить, сокращает ли зажим длительность операции по сравнению с лигированием только шовным материалом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рассматривали клинические записи собак и кошек, поступивших в нашу клинику для кастрации, с сентября 2011 г. по февраль 2017 г. Анализировали данные, чтобы установить, позволяет ли электрокоагуляция биполярным зажимом значительно сократить длительность операции при плановых процедурах (только овариэктомия и кастрация кобелей), проводимых хирургами, работавшими в клинике в течение 6 месяцев до и после начала применения биполярного электрохирургического зажима. Длительность операции определяли как период от первого разреза до ушивания кожи. В этот период биполярный электрохирургический зажим был подключен к генератору.

Записывали длительность операции и анализировали эффекты факторов с вероятным влиянием на длительность операции методом линейной регрессии (метод наименьших квадратов) (Wizard; Evan Miller). Статистическую значимость определяли как $p < 0,05$. Данные выражали как коэффициент \pm стандартная ошибка коэффициента. Исследованные факторы включали вес, возраст, оперировавшего ветеринарного хирурга и применение электрокоагуляции. Чтобы исследовать эффект возраста, пациентов разделяли на группы младше 6 месяцев, от 6 месяцев до менее года, от 1 до менее 4 лет, от 4 до менее 8 лет и от 8 лет и более. Чтобы исследовать эффект веса, сук делили

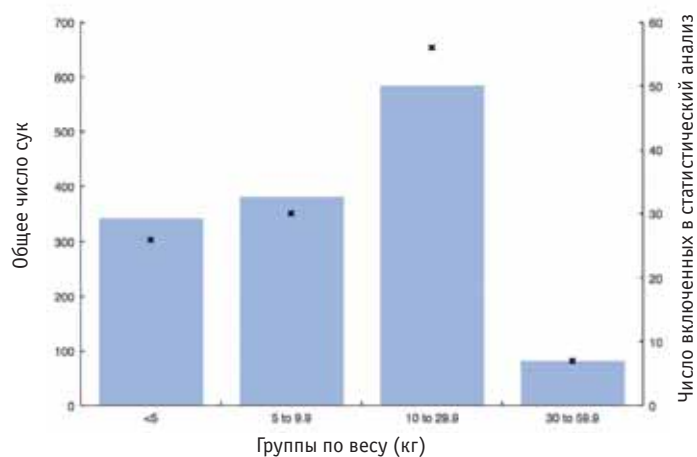


Рис. 1. Весовые группы сук, при кастрации которых использовали биполярный электрокоагулятор (столбцы, $n = 1388$), и сук, включенных в статистический анализ (помечены X, шкала по правой вертикальной оси, $n = 119$). Данные о весе указаны для 107 сук. Также была еще одна сука весом более 59 кг, перенесшая операцию и не включенная в статистический анализ

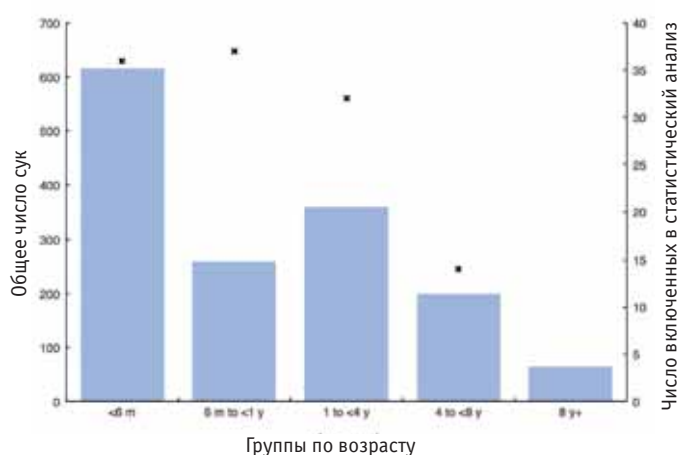


Рис. 2. Возрастные группы сук, при кастрации которых использовали биполярный электрокоагулятор (столбцы, $n = 1495$, $m = \text{мес.}$, $y = \text{лет}$), и сук, включенных в статистический анализ (помечены X, шкала по правой вертикальной оси, $n = 119$)

на группы менее 5, от 5 до 9,9, от 10 до 29,9, от 30 до 59,9 и от 60 кг и более. Кошек делили на группы менее 2,5 кг и от 2,5 до 5 кг. Животных взвешивали с точностью до одного знака после запятой (рис. 1 и 2).

Владельцам советовали проводить овариэктомию сук до наступления половой зрелости или, если у суки уже была течка, во время анэструса. Чтобы убедиться, что сука находится в состоянии анэструса, мы рекомендовали проводить операцию через три месяца после последней течки или родов. Кошек кастрировали на всех стадиях полового цикла.

Инструменты

Использовали биполярный электрохирургический зажим размером 15,24 и 20,32 см Производителя А (биполярный маточный зажим с фиксатором; Pee Bee Endoscopy) и размером 16,6 и 19,3 см (рис. 3) Производителя В (биполярный артериальный зажим; Baisheng Medical Company, Ltd). Зажим подключали к одному

из двух электрохирургических генераторов (Force EZ и Force 2; Valleylab; Medtronic). Изначальной настройкой каждого электрохирургического аппарата было 29 Вт, и иногда это значение повышали до 35 Вт или снижали до 25 Вт в зависимости от эффективности гемостаза. Коротко, если при воздействии электрокоагулятора на жировую ткань раздавался громкий хлопающий звук, мощность уменьшали. Если изменение цвета ткани происходило через более длительное время, чем ожидалось, мощность увеличивали.



Рис. 3. Фото биполярного зажима 193 мм Производителя В, использовавшегося в этом исследовании

Биполярный электрохирургический зажим был пригоден для стерилизации и многократного применения. После каждого использования его очищали вручную с помощью щелочного раствора (Pyroneg; Diversey Australia Pty Ltd), а затем упаковывали в двойной бумажный пакет для паровой стерилизации и автоклавировали с щадящим вакуумным циклом при 121 °С, 1 бар, в течение 20,5 минут.

Предоперационная оценка

При поступлении животных оценивали с помощью подробной анкеты для владельцев с вопросами о последнем кормлении, последней течке и любых проблемах здоровья. Клинический осмотр проводили дважды, в первый раз фельдшером и во второй раз — ветеринарным хирургом перед премедикацией.

Техника операции

Наркоз

Для премедикации вводили 0,3 мг/кг метадона (Метадон; Илиум) подкожно (п/к) или метадон в сочетании с ацетилпромазином (АЦП 2; Делвет) в дозе 0,2 мг/кг п/к в зависимости от клинической ситуации. Всем животным устанавливали внутривенные катетеры перед индукцией наркоза. Пожилым животным (старше 8 лет), животным с заболеваниями, например, сердца или почек, пиометрой, а также при длительной операции (более 40 минут) до, во время и после процедуры вводили растворы внутривенно. Стандартная скорость внутривенных инфузий во время операции составляла 5 мл/кг в час для собак и 3 мл/кг в час для кошек. Для индукции наркоза вводили пропофол в дозе 4–6 мг/кг (Пропофол; Сандоз) внутривенно (в/в). Животных интубировали, давали кислород на протяжении всей процедуры и поддерживали наркоз изофлюраном (Изофлюран; ветеринарные компании Австралии). Собакам вводили 2–4 мг/кг карпрофена

(Карприев; Норбрук) п/к при выходе из наркоза при отсутствии противопоказаний. Кошкам вводили 0,015 мг/кг бупренорфина (Темвет; Илиум) п/к через 4 часа после премедикации. Во время наркоза за животными непрерывно наблюдал обученный ветеринарный фельдшер, который внимательно измерял жизненные показатели, такие как температура, частота сердечных сокращений, частота дыхания, стадия наркоза и насыщение кислородом. После операции кобелям и сукам планово давали 2–4 мг/кг карпрофена (Карприев; Норбрук) внутрь в течение трех дней при отсутствии противопоказаний. Собакам, которым были противопоказаны нестероидные противовоспалительные препараты, давали повторные дозы опиоидов по усмотрению ветеринарного хирурга, ответственного за лечение пациента, по необходимости для облегчения боли.

Плановая овариэктомия

При овариэктомии сук все хирурги делали разрез по средней линии, за исключением животных младше 4 месяцев, для которых предпочитали боковой разрез слева. Боковой доступ слева использовали для всех кошек, кроме породы колор-пойнт, кошек на средней и поздней стадии беременности, а также имеющих анатомические аномалии репродуктивного тракта; в таком случае боковой разрез ушивали и использовали доступ по средней линии. Место бокового разреза было сходно с описанным в предыдущих исследованиях [4, 15].

У сук находили яичник и оттягивали в каудовентральном направлении, чтобы найти натянутую подвешивающую связку. Эту связку осторожно разделяли, перемещая палец латерально, чтобы можно было вытянуть яичник из брюшной полости. У кошек яичник легко вытягивался за пределы брюшной полости. Яичник удерживали на месте гемостатическим зажимом на собственной связке, чтобы изолировать ножку яичника. Затем второй гемостатический зажим накладывали на ножку яичника, если позволяла ее длина (рис. 4), или только на подвешивающую связку. После этого ножку яичника захватывали биполярными электрохирургическим зажимом, либо между яичником и вторым гемостатическим зажимом, либо глубже обоих зажимов. После этого активировали коагуляцию, пока цвет тканей не изменялся на коричневый, жировая ткань не сокращалась, отходя от зажима, и хирург убеждался, что кровотечение остановилось. Затем при необходимости электрохирургический зажим смещали вентральнее для успешной коагуляции как минимум на 5 мм ножки яичника. У зрелых сук с крупной ножкой яичника требовалось перемещать зажим в каудальном и краниальном направлении и коагулировать ножку в несколько стадий, так как захватить ножку целиком в биполярный зажим было невозможно (рис. 5А). После первых 50 процедур между биполярным зажимом и кожей стали класть марлевую салфетку для защиты от ожогов.

Ножку разрезали ножницами Метценбаума по границе коагулированной зоны со стороны яичника. Затем подвешивающую связку захватывали тканевым



Рис. 4. Ножка яичника суки до полового созревания после применения биполярного электрохирургического зажима. Обратите внимание на коричневый цвет ткани, подвергнутой коагуляции, и гемостатический зажим на ножке яичника и ткани собственной связки

зажимом Аллиса, чтобы связка не ушла в брюшную полость (рис. 5В). Гемостатический зажим на ножке снимали и осматривали ножку на предмет кровотечения. Ножку яичника медленно опускали в брюшную полость, внимательно наблюдая, нет ли кровотечения, и снимали зажим Аллиса с подвешивающей связки.

Далее, коагулировали собственную связку с помощью биполярного электрохирургического зажима и рассекали сходным образом. Матку, удерживаемую зажимом для тканей, осматривали на предмет кровотечения. У некоторых сук с большими рогами матки во время диэструса иногда требовался дополнительный гемостаз с помощью лигатуры из полидиоксана 2-0 (Nantong Changsheng International Trade Co. Ltd), круговой или трансфиксирующей, которую накладывали на рог матки рядом с собственной связкой. Затем данный способ повторяли на противоположном яичнике.

Овариогистерэктомия для лечения пиометры и во время кесарева сечения

В случаях полной овариогистерэктомии для лечения пиометры или при кесаревом сечении ножку яичника коагулировали по такой же технике. Биполярный электрохирургический зажим использовали для коагуляции любых мелких сосудов в широкой связке при ее рассечении на уровне краниальной части влагалища. Затем на влагалище дистальнее шейки накладывали

три обычных гемостатических зажима. После этого зажимы со стороны вульвы снимали и накладывали как минимум три трансфиксирующие лигатуры полидиоксаноном 2-0 в одной области раздавленных тканей, убедившись в остановке кровотечения из правых и левых маточных сосудов. При необходимости культю влагалища ушивали полидиоксаноном 4-0. С помощью биполярного зажима коагулировали правые и левые маточные сосуды с шейечной стороны лигатуры для дополнительного гемостаза.

Разрез брюшной стенки по средней линии ушивали обычным способом, накладывая простой узловой или непрерывный шов полидиоксаноном 2-0 или 1 у сук больше 30 кг на белую линию и подкожные и внутрикожные швы полидиоксаноном 4-0. При боковом доступе мышечные слои (2 у кошек, 3 у сук) ушивали индивидуально простым узловым швом полидиоксаноном 4-0, и такой же способ использовали для наложения подкожных и внутрикожных швов.

Кастрация кобелей

Открытые кастрации проводили по хорошо описанным техникам. Коротко, делали разрез мошонки спереди, смещая один семенник краниально и надрезая кожу над семенниками лезвием скальпеля. Вскрывали влагалищную оболочку, следя, чтобы не надрезать семенник, и вытягивали семенник из разреза.

На связку хвоста придатка семенника накладывали гемостатический зажим и отделяли влагалищную оболочку от семенника, оставляя зажим прикрепленным к связке. Второй гемостатический зажим накладывали на семенной канатик и коагулировали канатик между зажимами и семенником (рис. 6) или, альтернативно, разделяли семявыносящий проток и сосудистый пучок и коагулировали каждый отдельно. Коагуляцию выполняли, пока цвет тканей не изменится на коричневый. Процедуру повторяли до коагуляции примерно 10 мм ткани и до тех пор, пока хирург не будет уверен в гемостазе. Затем семявыносящий проток перерезали ножницами Метценбаума по коагулированной области примерно на 5 мм от конца со стороны семенника. После этого гемостатический зажим снимали и, удерживая коагулированную ткань зубчатым пинцетом, оценивали ее на наличие кровотечения примерно 10 секунд. Если кровотечения отсутствовало, ткань отпускали из пинцета. Эту же процедуру повторяли для сосудов.

Затем гемостатический зажим снимали со связки хвоста придатка семенника и коагулировали мелкие сосуды, часто присутствующие в этой связке, биполярным электрохирургическим зажимом. Прежде чем заправить вскрытый влагалищный отросток обратно, его осматривали на наличие кровотечения.

После этого процедуру повторяли для другого семенника. Разрез ушивали обычным способом простым узловым подкожным швом и непрерывным или простым узловым внутрикожным швом полидиоксаноном 4-0.

Послеоперационный уход

За животными постоянно наблюдали до удаления эндотрахеальных трубок, а затем каждые 15 минут,

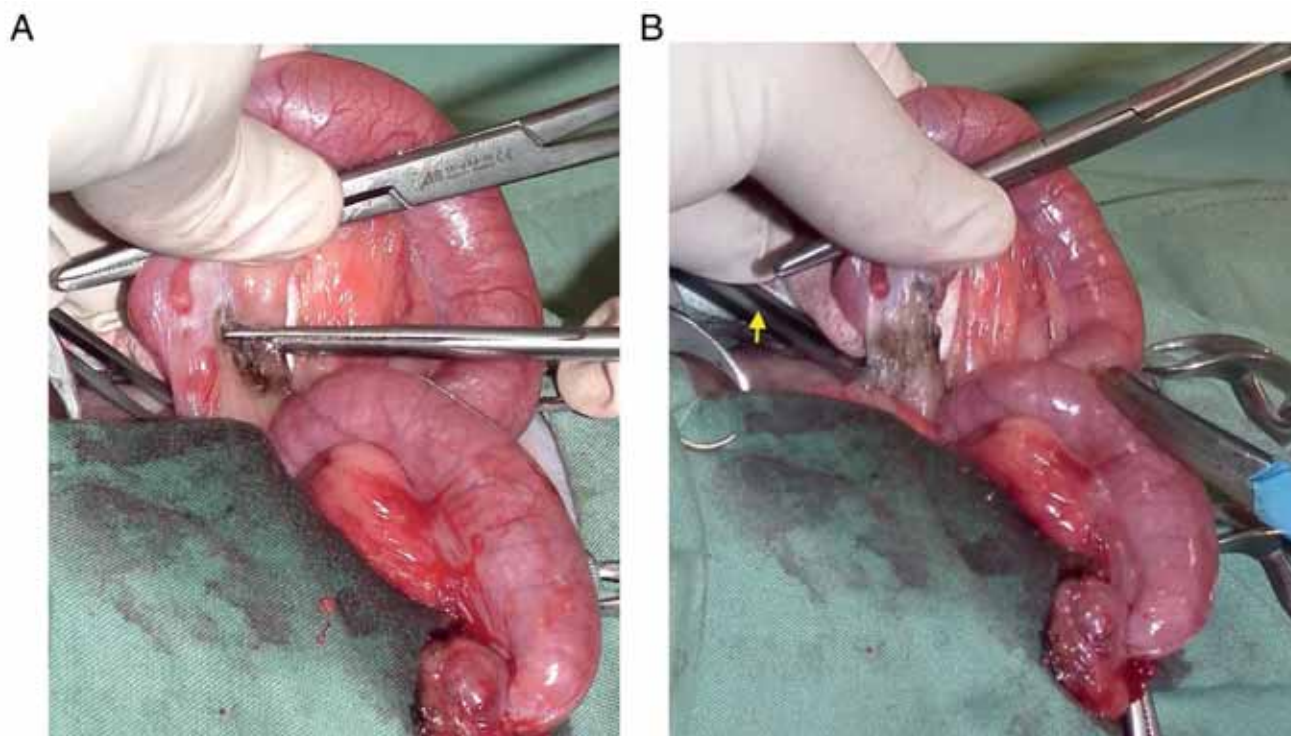


Рис. 5. (А) Фото, показывающие электрокоагуляцию ножки левого яичника в 2 стадии у 7-летней суки в состоянии дизэструса. Каудальная часть ножки обработана биполярным электрохирургическим зажимом. Затем коричневая ножка после воздействия коагулятора будет отсечена ножницами Метценбаума для доступа к краниальной части ножки. Обратите внимание на увеличенную матку из-за пиометры. (В) Коагулированная ранее ножка частично рассечена, и электрокоагулятор используется для обработки оставшейся части ножки, ткань которой имеет коричневый цвет. Обратите внимание на зажим Аллиса (стрелка) на подвешивающей связке, чтобы не дать ножке уйти в брюшную полость

пока они не вставали. Наблюдение за признаками кровотечения включало проверку цвета слизистых оболочек и времени наполнения капилляров, истечений из раны, частоты сердечных сокращений, выраженности боли и степени сознания. Эти признаки проверяли снова перед тем, как отпустить животное домой, как минимум через два часа после операции. Через два дня с владельцами связывались по телефону, чтобы узнать, как восстановилось животное. Через 5 дней фельдшер проводил клинический осмотр, включая сбор анамнеза. При каких-либо опасениях фельдшер просил ветеринарного врача осмотреть животное, и через 5 дней назначали еще один осмотр.

В целом 23 ветеринарных хирурга провели 3744 открытые операции, в том числе 1406 овариэктоми у сук и 859 у кошек и 1335 кастрации кобелей. У 27 сук для овариэктомии использовали боковой доступ слева. У кошек в 140 случаях использовали доступ по средней линии (для породы колор-пойнт и для кошек с предположительной средней или поздней стадией беременности). У трех кошек обнаружены анатомические отклонения репродуктивного тракта, поэтому во время операции боковой разрез ушили и перешли к доступу по средней линии.

Медиана возраста сук составила 6 месяцев (диапазон от 7 недель до 17 лет), а медиана веса — 6,8 кг (диапазон от 1,2 до 67 кг, рис. 1 и 2). Медиана возраста кошек составила 7 месяцев (диапазон от 10 недель до 9 лет), 451 кошка была младше 7 месяцев, а медиана веса — 2,5 кг (диапазон от 1,1 до 4,7 кг). Медиана возраста собак составила 8 месяцев (диапазон от 8 недель до 15 лет), 725 собак были младше 9 меся-

цев, а медиана веса 9,4 кг (диапазон от 1,3 до 87,5 кг). В целом овариогистерэктомия сукам также проводилась из-за пиометры ($n = 57$), беременности ($n = 14$) и после кесарева сечения ($n = 18$) и кошкам ($n = 55$) во время беременности.

Анализ данных о длительности операции был возможен только у трех ветеринарных врачей, выполнивших 367 операций (табл. 1). Каждый из них выполнил более 80 операций, и они работали в клинике как до, так и после начала применения электрокоагулятора. На момент начала сбора данных опыт работы хирурга А был 1,3 года, а хирургов В и С — 2,3 года.

Применение биполярного электрохирургического зажима эффективно уменьшило длительность операции на $9,7 \pm 2,8$ минуты ($p < 0,001$) при овариэктомии у сук по сравнению с лигированием шовным материалом (табл. 2). У кошек длительность операции уменьшилась на $3,0 \pm 1,5$ минуты ($p < 0,05$) по сравнению с техникой с лигированием. Значительного влияния биполярного электрокоагулятора на длительность кастрации кобелей не выявлено ($p = 0,48$).

Длительность операции у разных хирургов различалась: при овариэктомии у сук ветеринарный хирург А работал на $9,2 \pm 3,2$ минуты ($p = 0,005$) медленнее хирурга С. При овариэктомии у кошек ветеринарный хирург В работал на $5,7 \pm 1,9$ минуты быстрее ($p = 0,003$), а ветеринарный хирург С — на $5,4 \pm 1,6$ минуты быстрее ($p = 0,001$), чем ветеринарный хирург А. При кастрации кобелей различий не обнаружено.

Отмечено значимое влияние возраста животного на длительность овариэктомии. У сук в возрасте от 4 до менее 8 лет длительность операции была выше, чем



Рис. 6. Биполярный зажим используется для коагуляции семенного канатика и сосудов семенника при кастрации кобеля. Проксимальнее биполярного зажима наложен гемостатический зажим. Обратите внимание на побеление канатика между двумя инструментами

у сук младше 6 месяцев, на $10,2 \pm 4,6$ минуты ($p = 0,03$). У кошек в возрасте от 6 до 12 месяцев операция была длительнее на $3,2 \pm 1,6$ ($p = 0,045$), в возрасте от 1 до менее 4 лет — на $5,5 \pm 1,8$ ($p = 0,003$), и в возрасте от 4 до менее 8 лет — на $18,2 \pm 4,5$ минуты ($p < 0,001$), чем у кошек младше 6 месяцев.

Обнаружено значимое влияние массы тела на длительность операции у сук и кобелей. У сук весом от 10 до 29,9 кг длительность операции была больше на $13,2 \pm 3,6$ минуты ($p < 0,001$), а у сук весом от 30 до 59,9 кг — на $39,0 \pm 6,7$ минуты ($p < 0,001$) по сравнению с суками менее 5 кг. Длительность кастрации кобелей весом от 30 до 59,9 кг была на $8,4 \pm 1,9$ минуты больше ($p < 0,001$), чем у кобелей весом менее 5 кг.

Зажим Производителя А можно было автоклавирировать примерно 50 раз. Зажим Производителя В должен выдерживать автоклавирирование примерно 100 раз и все еще использовался на момент написания статьи.

После начала применения электрохирургического зажима не было смертельных случаев. Имел место один случай кровотечения у кобеля после кастрации. У этого животного артерия семенника сократилась и ушла глубоко в рану, и для ее лигирования потре-

бовалась лапаротомия. Случаев кровотечения после кастрации сук и кошек не отмечено. В начале использования зажима отмечались случаи незначительных ожогов кожи с обнажением эпителия. Для профилактики таких ожогов между кожей и электрохирургическим зажимом помещали марлевую салфетку.

Таблица 1. Количество процедур, проведенных каждым ветеринарным хирургом, включенным в статистический анализ

Ветеринарный хирург	Число операций					
	Овариэктомия у сук		Овариэктомия у кошек		Кастрация кобелей	
	Лигирование	Коагуляция	Лигирование	Коагуляция	Лигирование	Коагуляция
A	18	12	23	9	12	12
B	19	11	22	11	17	11
C	26	33	41	15	43	32

Осложнения представлены в табл. 3. Хирургического вмешательства требовало только расхождение раны. Остальные осложнения лечили медикаментозно. Из 26 случаев легкого припухания у кошек в 16 случаях использовался доступ по средней линии (11,2% операций с доступом по средней линии) и в 10 — боковой доступ (1,4% операций с боковым доступом). Два из трех случаев сильного отека, требовавшие лечения, возникли после овариэктомии с боковым доступом. Медикаменты, применявшиеся для лечения послеоперационных осложнений, включали дополнительные нестероидные противовоспалительные препараты внутрь и/или антибиотики.

У сук в состоянии диэструса с увеличенной маткой бывает сложно добиться остановки кровотечения при овариэктомии только с помощью биполярного электрохирургического зажима. В таких случаях для дополнительного гемостаза требовалось наложение лигатуры из шовного материала на рог матки, по окружности или трансфиксирующей. Такие случаи составили примерно 90 из 1406 овариэктомий исходя из количества сук, кастрированных в состоянии диэструса. Иногда встречались временные технические проблемы (примерно 1 из 20 операций) из-за неисправности зажима или кабеля, которые решали заменой любого из компонентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это ретроспективное исследование показывает, что биполярный зажим для электрохирургии безопасен для использования с целью остановки кровотечения при овариэктомии у сук и кошек и кастрации у кобелей. Оборудование использовалось при 3744 операциях, при этом возникло всего одно значительное осложнение в виде кровотечения, когда зажим применялся при кастрации кобеля. По-видимому, единственный случай послеоперационного кровотечения в этом исследовании был обусловлен технической ошибкой; хирург полагал, что он мог захватить и повредить артерию ниже коагулированного участка зубчатым пинцетом для тканей. Этого осложнения можно было

Таблица 2. Длительность операции в минутах у каждого ветеринарного хирурга, включенного в статистический анализ (среднее ± стандартное отклонение)

Ветеринарный хирург	Число операций					
	Суки		Кошки		Кобели	
	Лигирование	Коагуляция	Лигирование	Коагуляция	Лигирование	Коагуляция
A	40,7 ± 3,9	33,9 ± 2,4	27,5 ± 2,1	24,7 ± 1,9	12,5 ± 0,8	13,8 ± 0,9
B	46,7 ± 3,0	30,5 ± 2,8	21,9 ± 2,0	18,8 ± 2,9	14,3 ± 0,6	17,7 ± 2,2
C	31,9 ± 2,2	26,6 ± 2,1	21,6 ± 1,0	19,3 ± 1,2	13,1 ± 0,4	13,1 ± 1,4

избежать при более осторожной технике, например коагуляции близко к семеннику, чтобы уменьшить натяжение семенного канатика после отпускания, и более внимательной проверки на наличие кровотечения из сосудов перед тем, как отпустить канатик. Кроме того, при манипуляциях с сосудами проксимальнее коагулированной ткани необходима осторожность при использовании травматичных инструментов. Редкие послеоперационные нежелательные явления можно наблюдать после любой операции, и наблюдаемые явления оценили как несвязанные с электрокоагуляцией. Частота припухания у кошек была выше при доступе по средней линии по сравнению с боковым доступом, и по этой причине боковой доступ предпочтителен.

Клинический опыт хирурга напрямую позволял легко определить, произошел ли гемостаз, по четкому изменению вида ножки после применения электрохирургического зажима. Большая часть белой жировой ткани сокращалась и отходила от зажима, а розовые сосуды и другие ткани изменяли цвет на коричневый, что было связано с хорошим гемостазом. Таким образом, жировая ткань у зрелых или ожиревших сук не мешала гемостазу в ножке яичника. После электрокоагуляции не было видно крови, сочащейся из ножки. У кобелей электрокоагуляции подвергали большую область, чем у сук, в связи с лучшим доступом к тканям и сосудам у кобелей. Кроме того, целью было запаивание конца семенного канатика со стороны семенника, чтобы предотвратить проникновение раздражающих сперматозоидов в рану.

Таблица 3. Послеоперационные осложнения у животных, которым проводили операции с использованием биполярного электрохирургического зажима в этом исследовании

Осложнения	Количество случаев		
	Суки (n = 1495)	Кошки (n = 914)	Кобели (n = 1335)
Не требующие лечения (например, легкая припухлость)	98 (6,6 %)	26 (2,8 %)	100 (7,5 %)
Требующие лечения	48 (3,2 %)	11 (1,2 %)	91 (6,8 %)
Сильная припухлость	20	3	44
Инфекция раны	19	5	44
Расхождение раны	9	3	3

При принятии решения о внедрении этой техники основными вопросами были кровотечения во время и после операции. По опыту автора и по информации из предыдущих публикаций [28] известно, что биполярная электрокоагуляция эффективно останавливает кровотечение у сук при операциях на любой стадии полового цикла. Была проведена предварительная оценка (n = 30) применения биполярного зажима для электрокоагуляции с целью остановки кровотечения при овариэктомии у сук и кошек, а также при кастрации кобелей. Так как зажим показал себя эффективным и безопасным в начальной группе, его внедрили в клиническую практику для использования другими ветеринарными хирургами.

Это исследование также показало, что биполярный электрохирургический зажим сокращает время операции при применении с целью остановки кровотечения во время овариэктомии у сук и кошек. Уменьшение времени операции при использовании электрохирургического зажима заметно повлияло на эффективность работы клиники. Экономия времени была сходной с обнаруженной в исследовании устройства для запаивания сосудов, в котором для достижения гемостаза требовалось меньше времени, чем при лигировании шовным материалом [26]. Так как неопытным хирургам часто требуется больше всего времени на выполнение операций, вероятно, что улучшение способов остановки кровотечения уменьшит длительность операции у них в большей степени, чем у опытного хирурга. Эта же точка зрения высказывается в другой публикации [26].

В дополнение к экономии времени вероятно, что использование этого зажима для остановки кровотечения ведет к дополнительной значительной экономии, например, за счет меньшего расхода шовного материала. Кроме того, биполярный электрохирургический зажим можно использовать для эффективной остановки кровотечения также при многих других операциях. Капитальные расходы на оборудования не очень высоки, и биполярный электрохирургический зажим можно приобрести по приемлемой цене; тем не менее следует учитывать стоимость труда персонала, выполняющего очистку и стерилизацию зажима. По нашему мнению, зажим Производителя B был лучше по конструкции и долговечности, чем зажим Производителя A.

Статистический анализ также четко показал влияние возраста и веса животного на длительность операции. Увеличение времени операции на 39 минут

при овариэктомии сук весом от 30 до 59,9 кг по сравнению с суками весом менее 5 кг было особенно поразительным и подтвердило длительное время операции в таких случаях. К сожалению, данных об упитанности за период исследования, которые бы также стоило включить в анализ, не сохранилось.

Возможно, что биполярный электрохирургический зажим подходит для остановки кровотечения из тела матки при плановой субтотальной овариогистерэктомии. При плановой кастрации сук многие клиники проводят субтотальную овариогистерэктомию, оставляя шейку матки [29], а не овариэктомию. Возможно, электрохирургический зажим применим в таких случаях, так как тело матки обычно имеет малый диаметр, а естественный барьер в виде шейки сохраняется. В противоположность этому, в настоящем исследовании овариогистерэктомию проводили из-за беременности или заболевания, и лигатуры использовали для закрытия влагалища и формирования искусственного барьера между влагалищем и брюшной полостью. Полная овариогистерэктомия предполагает удаление матки и шейки целиком вместе с яичниками [11]. В случаях полной овариогистерэктомии, включенных в это исследование, влагалище было смещено краниально из-за увеличенной матки и, таким образом, случайное лигирование мочеточников при ушивании влагалища было менее вероятно, чем при плановых процедурах.

Электрокоагуляция имеет свои недостатки, например термическое повреждение из-за чрезмерного воздействия и образование дыма во время операции. В начале использования биполярного зажима в этом исследовании иногда отмечались незначительные и поверхностные ожоги кожи, вероятнее всего, из-за распространения тепла при контакте зажима с кожей. Эту проблему удалось легко предотвратить, поместив марлевую салфетку между зажимом и кожей. Кроме того, необходимо учитывать состояние здоровья персонала, так как во время электрокоагуляции тканей образуется дым; этот вопрос заслуживает дальнейшего исследования [21]. Чтобы свести к минимуму риск для здоровья, благоразумно работать в хорошо вентилируемом помещении или использовать вытяжку для удаления любого образующегося избыточного дыма.

Ранее рассматривалось применение существующих способов остановки кровотечения при открытых операциях, таких как хирургические зажимы и стяжки [5, 12] и устройства для запаивания сосудов путем электрокоагуляции с обратной связью (LigaSure system; Covidian) [9, 26]. От применения хирургических зажимов и стяжек отказались, так как они часто становятся причиной постоянных инородных тел в брюшной полости, а рассасывающиеся стяжки отсутствуют в продаже [5, 12]. Устройства для запаивания сосудов применяются и доказали свои преимущества над техниками лигирования при овариэктомии у сук [9, 26], кроме того, они сокращали операцию по сравнению с традиционным лигированием шовным материалом [26]. Технически эти инструменты превосходят биполярный электрохирургический зажим, применявшийся в настоящем исследовании, так как в них предусмотрена обратная связь и электрокоагуля-

ция прекращается после достижения гемостаза, что снижает риск повреждения тканей [17]. Устройства для запаивания сосудов дороже, чем биполярный электрохирургический зажим, и некоторые их части предназначены только для одноразового применения. Для их повторного использования можно попробовать холодную стерилизацию, однако в противоположность этому биполярный электрохирургический зажим можно автоклавируют и использовать многократно. Таким образом, устройства для запаивания сосудов были признаны неоправданными с коммерческой точки зрения, так как во многих ветеринарных клиниках овариэктомии и кастрации выполняются по меньшей стоимости по сравнению с другими операциями. Для непосредственного сравнения практической эффективности гемостаза с помощью устройств для запаивания сосудов и биполярного электрохирургического зажима, использовавшегося в этом исследовании, потребовались бы дополнительные исследования.

Это исследование было посвящено эффективности электрохирургического зажима и его влиянию на длительность плановых операций в частной ветеринарной клинике. Следует подчеркнуть, что мы не делаем заявлений о том, что какие-либо из протоколов, описанных в этом исследовании, являются «наилучшей практикой», и читателю не следует интерпретировать методологию таким образом. Например, у кого-то может сложиться мнение, что всем животным во время операций следует вводить растворы внутривенно, тогда как в настоящем исследовании внутривенные инфузии использовались по необходимости и не применялись при быстрых плановых операциях. Кроме того, отказ от использования нестероидных противовоспалительных препаратов для кошек после операции может показаться необычным. Польза нестероидных противовоспалительных препаратов для облегчения послеоперационной боли после овариэктомии у кошек хорошо установлена [19, 27], и ранее в клинике эти препараты вводились кошкам планово. Однако после двух случаев острой почечной недостаточности после кастрации ранее здоровых кошек, развившейся после применения нестероидного противовоспалительного препарата, мы прекратили их плановое применение. Важно отметить, что при применении этого протокола ни у одной из кошек не отмечено признаков дискомфорта после овариэктомии.

Еще одна техника в этом исследовании, которая может показаться необычной, — кратковременное и осторожное наложение гемостатического зажима некоторыми хирургами для удерживания ножки яичника проксимальнее области электрокоагуляции. Это может вызвать опасения по поводу травмирования ножки зажимом и риска кровотечения из зажатой области. Однако после снятия гемостатического зажима не было выявлено признаков кровотечения из этой ткани, и эти зажимы предназначены только для захвата и сжатия ткани [18]. Действительно, часто зажимы только повреждали эндотелий сосудов, что может создать спайки и тромбоз, приводящие к постоянной окклюзии сосуда [14, 18]. Кроме того, при использовании стандартной техники с тремя зажимами и лигированием шовным материалом для остановки

кровотечения при овариэктомии участок ткани ножки, зажатый самым проксимальным гемостатическим зажимом до лигирования, обычно гораздо шире шовного материала, однако проблем с кровотечением из зажатой ткани под самой проксимальной парой зажимов после лигирования обычно не наблюдается. Для наложения подкожных и внутривошвенных швов использовали полидиоксаноновый шовный материал, как описано ранее в медицинском исследовании [10].

И наконец, в статистический анализ включили только троих хирургов из 23 и 367 операций из 3744, что могло внести систематическую погрешность. К сожалению, включение в анализ оставшихся 20 хирургов было невозможно, так как они начали работать в клинике уже после начала применения биполярного электрохирургического зажима. Таким образом, данных о длительности операции при лигировании шовным материалом не было, поскольку хирурги использовали эту технику только в других клиниках. Клиника нанимала на работу новых ветеринарных хирургов за период исследования, и любое сравнение между лигированием шовным материалом и биполярным электрохирургическим зажимом для этих 3377 операций было невозможно.

Данное ретроспективное исследование показывает, что биполярный электрохирургический зажим безопасен и эффективен при открытой хирургической овариэктомии у сук и кошек и кастрации кобелей. Кроме того, применение этого зажима сокращает длительность овариэктомии у сук за счет быстрого и эффективного гемостаза.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить ветеринарных хирургов и фельдшеров, работающих и работавших ранее в ветеринарной клинике Wyndham, которые выполняли и ассистировали при этих операциях, а также Робин Уоттс за помощь с подготовкой рукописи.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Литература

1. Adin, C.A. (2011) Complications of ovariohysterectomy and orchietomy in companion animals // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41, 1023–1039 viii.
2. Berzon, J.L. (1979) Complications of elective ovariohysterectomies in the dog and cat at a teaching institution: clinical review of 853 cases // *Veterinary Surgery* 8, 89–91.
3. Boden, E. & Andrews, A. (2015) In: Black's Veterinary Dictionary. 22nd edn. Eds E. Boden and A. Andrews. Bloomsbury Information, London, UK.
4. Coe, R.J., Grint, N.J., Tivers, M.S., et al. (2006) Comparison of flank and midline approaches to the ovariohysterectomy of cats // *The Veterinary Record* 159, 309–313.
5. Costa, M.R., Oliveira, A.L., Ramos, R.M., et al. (2016) Ligation of the mesovarium in dogs with a self-locking implant of a resorbable polyglycolic based co-polymer: a study of feasibility and comparison to suture ligation // *BMC Research Notes* 9, 245.
6. Daley, B.J., Cecil, W., Clarke, P.C., et al. (2015) How slow is too slow? Correlation of operative time to complications: an analysis from the Tennessee Surgical Quality Collaborative // *Journal of the American College of Surgeons* 220, 550–558.
7. Davidson, E.B., Moll, H.D. & Payton, M.E. (2004) Comparison of laparoscopic ovariohysterectomy and ovariohysterectomy in dogs // *Veterinary Surgery* 33, 62–69.

8. Devitt, C.M., Cox, R.E. & Hailey, J.J. (2005) Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 921–927.
9. Devriendt, N., Van Goethem, B., Van Brantegem, L., et al. (2017) Comparison of a 5-mm and 10-mm vessel sealing device in an open ovarioectomy model in dogs // *The Veterinary Record* 180, 425.
10. Fahie, M.A. (2012) Skin and reconstruction. In: *Veterinary Surgery Small Animal*. Eds K. M. Tobias and S. A. Johnston. Elsevier Saunders, St. Louis, MO, USA. p 1202.
11. Feldman, E.C. & Nelson, R.W. (1996) Induced abortion, pregnancy prevention and termination, and mismating. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 2nd edn. Eds E. C. Feldman and R.W. Nelson. W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA, USA. pp 592–605.
12. Hoglund, O.V., Hagman, R., Olsson, K., et al. (2013) Ligation of the ovarian pedicles in dogs with a resorbable self-locking device – a long-term follow-up study // *Journal of Biomaterials Applications* 27, 961–966.
13. Howe, L.M. (2006) Surgical methods of contraception and sterilization // *Theriogenology* 66, 500–509.
14. Huang, Z.S., Lee, T.K., Teng, C.M., et al. (1990) A simple method to create carotid endothelial laceration and acute platelet thrombus in vivo in guinea-pig // *Thrombosis Research* 60, 109–119.
15. Janssens, L.A.A. & Janssens, G.H.R.R. (1991) Bilateral flank ovarioectomy in the dog – surgical technique and sequelae in 72 animals // *Journal of Small Animal Practice* 32, 249–252.
16. Johnston, S.D., Root Kustritz, M.V. & Olson, P.N.S. (2001) *Canine and Feline Theriogenology*. W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA. p 592.
17. Kennedy, J.S., Stranahan, P.L., Taylor, K.D., et al. (1998) High-burst-strength, feedback-controlled bipolar vessel sealing // *Surgical Endoscopy* 12, 876–878.
18. Kirkup, J. (2007) *A History of Limb Amputation*. Springer-Verlag. p 183.
19. Lascelles, B.D., Cripps, P., Mirchandani, S., et al. (1995) Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride // *The Journal of Small Animal Practice* 36, 535–541.
20. Leitch, B.J., Bray, J.P., Kim, N.J., et al. (2012) Pedicle ligation in ovariohysterectomy: an in vitro study of ligation techniques // *Journal of Small Animal Practice* 53, 592–598.
21. Lindsey, C., Hutchinson, M. & Mellor, G. (2015) The nature and hazards of diathermy plumes: a review // *AORN Journal* 101, 428–442.
22. Mayhew, P.D. & Brown, D.C. (2007) Comparison of three techniques for ovarian pedicle hemostasis during laparoscopic-assisted ovariohysterectomy // *Veterinary Surgery* 36, 541–547.
23. Pearson, H. (1973) The complications of ovariohysterectomy in the bitch // *Journal of Small Animal Practice* 14, 257–266.
24. Polisca, A., Zelli, R., Troisi, A., et al. (2013) Power and pulsed Doppler evaluation of ovarian hemodynamic changes during diestrus in pregnant and non-pregnant bitches // *Theriogenology* 79, 219–224.
25. Pukacz, M., Kienzle, B. & Braun, J. (2009) Simple, minimally invasive technique for ovariohysterectomy in the dog // *Veterinary Record* 165, 688–690.
26. Schwarzkopf, I., Van Goethem, B., Vandekerckhove, P.M., et al. (2015) Vessel sealing versus suture ligation for canine ovarian pedicle haemostasis: a randomised clinical trial // *The Veterinary Record* 176, 125.
27. Staffieri, F., Centonze, P., Gigante, G., et al. (2013) Comparison of the analgesic effects of robenacoxib, buprenorphine and their combination in cats after ovariohysterectomy // *Veterinary Journal* 197, 363–367.
28. Van Nimwegen, S.A. & Kirpensteijn, J. (2007) Comparison of Nd:YAG surgical laser and Remorgida bipolar electro-surgery forceps for canine laparoscopic ovarioectomy // *Veterinary Surgery* 36, 533–540.
29. White, R.N. (1998) Surgery of the genital tract. In: *BSAVA Manual of Small Animal Reproduction and Neonatology*. Eds G. M. Simpson, G.C.W. England and M. Havery. British Small Animal Veterinary Association, Cheltenham, UK. pp 171–196.

Вызванные слуховые потенциалы ствола мозга у собак породы уругвайский симаррон

Врожденная наследственная нейросенсорная глухота (НСГ) — самая распространенная причина снижения слуха у собак [3]. Она выявлена более чем у 90 пород с распространенностью от 6,9 до 30 % [6]. Уругвайский симаррон — местная уругвайская порода собак, тесно связанная с историческим и культурным наследием страны. Согласно записям Уругвайского клуба собаководства и общества заводчиков уругвайского симаррона, в Уругвае зарегистрировано примерно 5000 живущих собак. Здесь мы описываем распространенность НСГ у этой породы. Кроме того, нашей целью было представление пределов нормы для измерения вызванных слуховых потенциалов ствола мозга (ВСПС) у собак этой породы. 46 собакам породы уругвайский симаррон в возрасте от 4 мес. до 5 лет измеряли ВСПС. Минимальный размер выборки, необходимый для выявления заболевания в популяции, определили по формуле Кэннона и Рое, 1982. Учитывая величину популяции 5000 собак, минимальную ожидаемую распространенность 6,9 % (наименьшая распространенность, обнаруженная у пород, у которых описано это нарушение) [6] и уровень значимости 95 %, минимальный необходимый размер выборки составил 42 животных. Электрический сигнал записывали с помощью системы усреднения сигнала (Bio-PC Evoked potentials, в. 9, Akonic) с подкожными монополярными игольчатыми электродами. Активный электрод устанавливали у сосцевидного отростка уха, заземляющий электрод — у противоположного сосцевидного отростка, а стандартный электрод — на темени (Cz). Эта конфигурация соответствует международной системе 10–20, рекомендованной Американским обществом клинической нейрофизиологии [Chiappa, 1997; 4]. Использовали щелчки разряжения длительностью 0,1 миллисекунды, громкостью 80 дБ выше НУС (номинального уровня слышимости для взрослого животного) и частотой 11 Гц [1]. Звуковой раздражитель подавали через наушники. Определяли латентность волн I, II, комплекса III–IV и V; и интервалы от I до III, от III до V и от I до V для каждой стороны и амплитуды волн от I до V. На рисунке показана типичная запись ВСПС у собаки с нормальным слухом.

Случаев двухсторонней глухоты не обнаружено, таким образом, по формуле Кэннона и Рое (1982) мы могли установить максимально возможную распространенность заболевания в популяции. Учитывая

Таблица 1. Средние значения латентности и стандартное отклонение (СО) интервалов между волнами I–V и интервалами I–III, I–V и II–V в миллисекундах для каждого уха

Латентность	Правое ухо		Левое ухо	
	Латентность (мс)	СО	Латентность (мс)	СО
I	1,319	0,179	1,342	0,116
II	2,195	0,229	2,175	0,172
III–IV	3,035	0,336	3,045	0,253
V	3,929	0,384	3,940	0,301
I–III	1,703	0,201	1,716	0,180
I–V	2,512	0,660	2,526	0,656
III–V	0,809	0,648	0,810	0,708

размер популяции 5000 животных и размер выборки 46, мы можем утверждать с доверительным уровнем 95 %, что распространенность этого заболевания у собак породы уругвайский симаррон менее 6,3 %. Это обнадеживающий результат для этой породы, так как он ниже наименьшей распространенности,

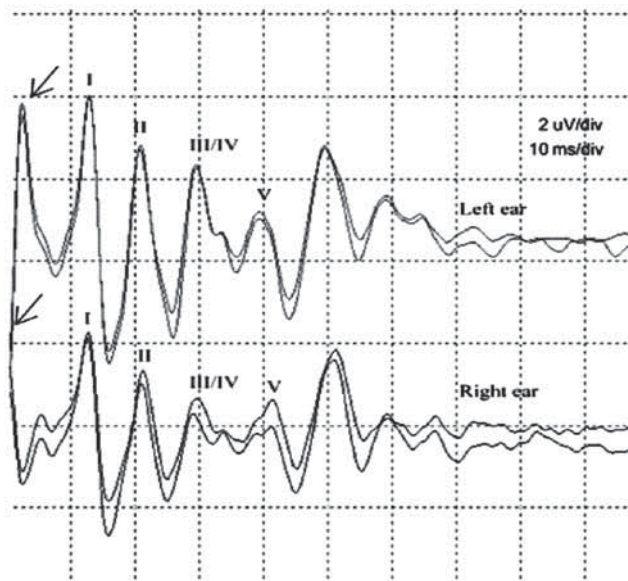


Рис. 1. Запись слуховых вызванных потенциалов ствола мозга (ВСПС) одной из исследованных собак, показывающая типичные волны у собаки с нормальным слухом. Стрелка — артефакт, вызванный раздражителем

A. Mondino, M. Gutiérrez and L. Delucchi

Unidad de Neurología, Departamento de Patología y Clínica de Pequeños Animales, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Albertos Lasplacas 1550, Монтевидео, CP 11600, Уругвай.

Таблица 2. Средние амплитуды и стандартное отклонение (СО) волн I-V в микровольтах (мкВ) для каждого уха

Амплитуды	Правое ухо		Левое ухо	
	Амплитуда (мкВ)	СО	Амплитуда (мкВ)	СО
I	2,455	0,922	2,279	1,012
II	1,632	0,682	1,577	0,686
III-IV	0,725	0,470	0,763	0,398
V	0,817	0,515	0,809	0,451

описанной у пород с этим заболеванием [6]. Всего у одной собаки было обнаружено снижение остроты слуха правым ухом, так как амплитуды волн справа составляли менее 50 % от амплитуды слева [5]. Определяли среднюю латентность для волн I-V и средние интервалы I-III, I-V и III-V (табл. 1), а также среднюю амплитуду (табл. 2).

По-видимому, это первое исследование, описывающее нормальные значения латентности и амплитуды волн I-V при измерении вызванных слуховых потенциалов ствола мозга у собак породы уругвайский симаррон, и эти значения укладываются в пределы, установленные в других исследованиях СВПС у собак [4, 7]. В случае волн IV и V средние значения латентности, полученные в этом исследовании, были очень близки к значениям, полученным при оценке СВПС у 15 других пород [4]. Это может быть обусловлено различием в интенсивности раздражителя в разных исследованиях. Зная нормальные значения для этой

породы, клиницисты смогут использовать этот электродиагностический метод для оценки нарушений слуха у своих пациентов.

Благодарности

Это исследование частично финансировалось из гранта PAIE, CSIC, Республиканский Университет. Мы благодарим д-ра Пабло Зунино, д-ра Алехандро Бьелли и д-ра Родольфо Унгерфилда за критический обзор этой статьи.

Литература

1. ACNS (2006) Guideline 9C: guidelines on short-latency auditory evoked potentials // *Journal of Clinical Neurophysiology* 46, 275–286. <https://doi.org/10.1097/00004691-200604000-00012>.
2. Cannon, R.M. & Roe, H.T. (1982) Livestock disease surveys: A field manual for veterinarians. Bureau of Rural Science, Department of Primary Industry, Australian Government Publishing Service, Canberra, Australia, pp 20.
3. Comito, B., Knowles, K.E. & Strain, G.M. (2012) Congenital deafness in Jack Russell terriers: prevalence and association with phenotype // *Veterinary Journal* 193, 404–407. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.02.018>.
4. Kemper, D.L., Scheifele, P.M. & Clark, J.G. (2013) Canine brainstem auditory evoked responses are not clinically impacted by head size or breed // *Physiology & Behavior* 110–111, 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.12.006>.
5. Pellegrino, F., Pacheco, E. & Vazzoler, M.L. (2009) Trastornos de audicion en perros: Revision bibliográfica y estudio clínico en el Dogo Argentino // *Anales de Veterinaria de Murcia* 25, 5–20.
6. Strain, G.M. (2004) Deafness prevalence and pigmentation and gender associations in dog breeds at risk // *Veterinary Journal* 167, 23–32. [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(03\)00104-7](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(03)00104-7).
7. Uzuka, Y., Fukaki, M., Hara, Y., et al. (1998) Brainstem auditory evoked responses elicited by tone-burst stimuli in clinically normal dogs // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12, 22–25.

Стабилизация коленного сустава у собак без осмотра мениска: аргументы против

Мы с огромным интересом прочли работу «Оценка владельцами результата выравнивающей остеотомии плато большеберцовой кости без осмотра мениска для лечения спонтанных разрывов краниальной крестовидной связки: 130 случаев (с 2009 по 2013 г.)» [Owner assessment of the outcome of tibial plateau levelling osteotomy without meniscal evaluation for treatment of naturally occurring cranial cruciate ligament ruptures: 130 cases (2009 to 2013); S. Bureau], и мы высоко ценим д-ра Бюро за усилия по сбору данных и публикации результатов. Однако в этой статье есть некоторые вопросы, которые следует открыто обсудить, чтобы внимательно собрать полезную клиническую информацию, более актуальную для наших повседневных пациентов — собак с заболеваниями крестовидной связки.

Обсуждение патологии мениска у людей представляет интерес и заслуживает некоторого упоминания, однако ее актуальность для клинической практики применительно к собакам очень ограничена. Большинство повреждений менисков у людей представляет собой изолированные и/или дегенеративные разрывы менисков, не связанные с нестабильностью коленного сустава. Повреждения менисков, связанные с нестабильностью коленного сустава, лечат хирургическим путем как значимое сопутствующее заболевание во время стабилизации коленного сустава, согласно текущим стандартам ортопедии. Таким образом, допущение д-ра Бюро, что практикой медицинской ортопедии можно оправдать нехирургическое лечение собак с повреждениями менисков, связанными с нестабильностью, не имеет оснований.

Хотя мы можем согласиться, что у собак с уже имеющимся остеоартритом и нестабильностью коленного сустава возможны некоторые повреждения менисков, не вызывающие хромоты, мы полагаем, что ветеринарам следует направить свои усилия на то, чтобы лучше определить эту субпопуляцию, а не предлагать игнорировать мениски во всех случаях. Лучшие современные доказательства дают основания полагать, что лечение повреждений менисков само по себе может принести пользу [4] собакам со спон-

танным разрывом краниальной крестовидной связки, и по допущению самого автора этой статьи, у 6 % собак была постоянная хромота, предположительно вызванная сопутствующим повреждением мениска. Хотя такая частота послеоперационной хромоты, по-видимому, приемлема для автора, мы настоятельно не рекомендуем подвергать собак риску инвалидности и заставлять владельцев нести дополнительные расходы, которых можно избежать, используя стандартные способы лечения во время основного индексного хирургического вмешательства.

Несомненно, что и артроскопия, и медиальная артротомия с мини-разрезом связана с некоторой степенью заболеваемости и что в полностью здоровых коленных суставах артротомия и частичная резекция мениска вызывает некоторую степень остеоартрита. Однако автор несколько неверно применяет это обоснование, так как в популяции собак, описанной в его статье, нет животных с нормальными коленными суставами. Наоборот, у всех собак в этом исследовании были разрывы краниальной крестовидной связки во всю толщину с вторичным остеоартритом, что определялось критериями включения. Кроме того, заболеваемость при артроскопии или медиальной мини-артротомии определено не выше, чем при остеотомии, открытой репозиции и внутренней фиксации. Таким образом, вывод автора, что обследование коленного сустава путем медиальной мини-артротомии или (предпочтительнее) артроскопии руками обученного хирурга несет для пациента больше риска, чем пользы, полностью безоснователен. Это дополнительно подтверждается данными, опубликованными в реферируемых источниках, включая собственные данные автора, которые показывают, что риск из-за отсутствия лечения отрицательно сказался как минимум на 9 % пациентов д-ра Бюро (6 % собак с постоянной хромотой после индексной операции и еще 3 %, у которых возникла поздняя травма мениска). Мы считаем, что это неприемлемо высокие цифры, рассматривая наилучшие современные доказательства, показывающие, что полная оценка сустава и лечение нарушений мениска при индексной операции может

P. A. Ridge* и J. L. Cook†,‡,* Ridge Referrals, Dawlish, Экзетер EX7 0QW, Великобритания

*Ортопедическая хирургия, Университет Миссури, Ортопедический институт Миссури (4028A), Колумбия, MO 65212, США

†Лаборатория регенеративной ортопедии Томпсона и Университет Миссури, Университет Миссури, Ортопедический институт Миссури (4028A), Колумбия, MO 65212, США

‡Отделение ортопедических исследований, Университет Миссури, Missouri Ортопедический институт Миссури (4028A), Колумбия, MO 65212, США

значительно уменьшить частоту поздней патологии мениска [1–3]. Кроме того, вероятно, что цифра 9 % недооценивает фактическую пропорцию собак с недиагностированными повреждениями менисков, в связи с субъективным характером оценок в исследовании в сочетании с субпопуляцией собак, имеющих хроническую хромоту. У ряда собак в этой субпопуляции могли быть повреждения мениска, лечение которых улучшило бы исход. В случаях 83, 85 и 103 указано ограничение амплитуды движений, что могло быть связано с повреждением мениска. Важность оценки и лечения менисков у собак с заболеванием краниальной крестовидной связки стала известна еще десятилетия назад и постоянно подтверждается доказательными исследованиями. Связанные с мениском осложнения часто встречаются после любой формы операций по стабилизации коленного сустава, когда мениску не уделяют внимания во время основной операции [1, 2 и много других]. Намеренное игнорирование мениска при основном хирургическом вмешательстве с целью облегчения симптомов нарушения коленного сустава и улучшения его функции не оправданно, учитывая обширную базу доказательств в реферируемой литературе.

Игнорируя мениск, вы также подвергаете риску остальные части сустава. Несостоятельность краниальной крестовидной связки — заболевание сустава. Таким образом, отказ от полной оценки сустава по определению означает пренебрежение основной проблемой. В дополнение к снижению частоты последующих осложнений, связанных с мениском, полная оценка пораженного коленного сустава позволяет диагностировать и лечить другие патологии, описанные при заболеваниях краниальной крестовидной связки и влияющие на исход; подтвердить состояние сустава для определения стадии, прогностических или законодательных целей; и дать владельцам полную информацию о состоянии здоровья животного, которую они заслуживают. Эти преимущества очевидно перевешивают минимальный риск и заболеваемость, беспокоящие автора.

Подводя итог, мы считаем, что важное исследование д-ра Бюро должно подтолкнуть нас к более комплексному подходу к наилучшей современной практике лечения заболеваний краниальной крестовидной связки у собак. Доказательства, опубликованные в реферируемых источниках, четко показывают, что ветеринарные хирурги не должны игнорировать мениск, если они стремятся добиться оптимальных результатов для своих пациентов. Нам кажется, что данные этой статьи могут быть использованы для оправдания неоптимального лечения, что является безответственным и потенциально опасным. Используя более внимательный подход вместо того, чтобы закрывать глаза на что-либо, мы только улучшим наши знания. Наши пациенты и их владельцы заслуживают этого.

Сообщение

Оба автора являются платными консультантами Arthrex. PR получает оплату за обучение артроскопии от Arthrex. JC также является консультантом компаний Eli Lilly, Merial и ConMed и владеет несвязанными патентами с Arthrex и Университетом Миссури. JC также входит в состав редакционного совета журнала *Journal of Knee*.

Литература

1. Christopher, S.A., Beetem, J. & Cook, J.L. (2013) Comparison of long term outcomes associated with three surgical techniques for treatment of cranial cruciate ligament disease in dogs // *Veterinary Surgery* 42, 329–334.
2. Ritzo, M.E., Ritzo, B.A., Siddens, A.D., et al. (2014) Incidence and type of meniscal injury and associated long term clinical outcomes in dogs treated surgically for cranial cruciate ligament disease // *Veterinary Surgery* 43, 952, 958.
3. Thieman, K.M., Tomlinson, J.L., Fox, D.B., et al. (2006) Effect of meniscal release on rate of subsequent meniscal tears and owners assessed outcomes in dogs with cruciate disease treated with tibial Plateaux levelling osteotomy // *Veterinary Surgery* 35, 705–710.
4. Tivers, M.S., Commerford, E. & Owen, M.R. (2009) Does a fabella tibial suture alter outcome for dogs with cranial cruciate ligament insufficiency undergoing arthroscopy and caudal pole meniscectomy? // *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 22, 283–288.



НАЦИОНАЛЬНАЯ
ВЕТЕРИНАРНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ



YETI

ЖИВОТНОЕ ИЛИ ЧЕЛОВЕК?



17-18-19
ОКТАБРЯ 2018
МОСКВА. CROCUS EXPO

☑ RGSTR
до 7 ОКТЯБРЯ
4999
рублей

**HOT!
PRICE**

Коллегия ветеринарных специалистов
настоятельно рекомендует решать
загадку Йети в компании российских
и международных экспертов
на NVC2018 в Крокус Экспо!

PURINA
PRO PLAN

Генеральный спонсор конференции

ROYAL CANIN

Официальный партнер конференции



+7 (495) 984 3390

info@nvc.moscow

www.nvc.moscow

ЧТО ТРЕВОЖИТ ВАШЕГО ПИТОМЦА?

РЕКЛАМА

для собак и кошек

АНОТЕН
против стресса и тревоги

16 таблеток

РУ: № 00253

Анотен - инновационный препарат для лечения тревоги и стресса у собак и кошек*

- Одна упаковка на полный курс**
- Удобен в применении: можно смешать с едой или растворить в воде*
- Разработан в соответствии с принципами доказательной медицины***

* См. инструкцию по применению
** Для собак крупных пород при необходимости используют 2 упаковки на полный курс
*** Карелина Е.А. с соавторами, Российский ветеринарный журнал, 2018

materia  medica

По вопросам приобретения обращайтесь:
ООО "АС-Маркет", тел: +7-495-916-916-4
as-market.ru


АС-Маркет
группа компаний АС

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Предупреждение лактогенной трансмиссии *Toxocara cati* — основной метод контроля заболеваемости кошек

Ключевые слова: кошки, Профендер® спот-он, токсокароз

Сокращения: ДВ — действующее вещество, ИИ — интенсивность инвазии, МТ — масса тела, УЗИ — ультразвуковое исследование

С. Волкен¹, Р. Шапер², Н. Менке²,
Ф. Крэмер¹, Т. Шнайдер¹

¹Институт паразитологии, Университет Ветеринарной Медицины (Ганновер, Германия).

²Bayer Animal Health GmbH (Лeverкузен, Германия).

ВВЕДЕНИЕ

Токсокароз — одно из самых распространенных гельминтологических заболеваний кошек. Возбудитель — аскарида *Toxocara cati* (нематода).



Кошка может заразиться токсокарозом при заглатывании яиц гельминтов, поедании инвазированных мышевидных грызунов (резервуарные хозяева), либо лактогенным путем. Вертикальное распространение заболевания от матери потомству реализуется посредством лактогенной передачи возбудителя, когда личинка с молоком матери попадает в организм котенка. Внутриутробного заражения у кошек не зарегистрировано [1, 5].

У человека *T. cati* как возбудителя токсокароза диагностируют реже, чем *T. canis*. После заражения у человека происходит висцеральная или окулярная миграция личинки *T. cati* [3].

Мониторинг заболеваемости в странах Европы и Америки показал, что токсокароз широко распространен не только среди бродячих животных, но и среди домашних кошек. Регулярные гигиенические мероприятия, антигельминтные обработки — основная стратегия снижения риска зоонозной передачи.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования — изучить эффективность применения эмодепсида для предупреждения передачи возбудителя лактогенным путем потомству у беременных кошек, инвазированных *T. cati*, а также определить переносимость и эффективность применения эмодепсида для лечения молодых котят, инвазированных *T. cati* лактогенным путем. Эмодепсид, использованный в данной работе, представляет собой комбинацию с празиквантелом в виде капель на холку (Профендер® spot-on).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования были отобраны 8 домашних короткошерстных кошек (беспородных) в возрасте от 3 до 9 лет, проживающих на территории Института паразитологии (Университет ветеринарной медицины, Ганновер). Самок с потомством содержали индивидуально в помещениях, оборудованных клетками минимальной площадью 3,5 м². Клетки регулярно убирали горячей водой 60–80 °С с последующей дезинфекцией (Виркон® С).

Животные получали стандартную промышленную диету, имели свободный доступ к воде, а также игрушки для развития и ежедневный груминг. Осеменение естественное, роды нормальные, без оказания родовспоможения, естественное вскармливание котят в послеродовой период. При первых признаках течки к кошке подсаживали кота. День после случки был определен как день предполагаемого зачатия (в работе обозначен как 60-й день). Наличие беременности подтверждалось увеличением уровня прогестерона в сыворотке крови спустя некоторое время после случки; число плодов и их жизнеспособность определяли по результатам УЗИ через 4 недели после случки. Котят содержали вместе с матерью в течение 8 недель после рождения.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

За общим состоянием здоровья ежедневно наблюдал обслуживающий персонал. Ветеринарные специалисты проводили клиническое исследование кошек перед случкой и перед применением антигельминтного препарата. МТ измеряли за день до лечения, физиологические параметры котят — в первые два дня после рождения и за день до начала терапии. Сроки клинического осмотра (общего и локального — на месте нанесения капель) — до начала терапии, после нанесения препарата — через 2 часа, 24 часа и еженедельно в течение 4 недель для выявления каких-либо нежелательных реакций. Кошек взвешивали перед лечением.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Инвазионный материал. Яйца *T. cati* (из полевых изолятов, идентифицированных на севере Германии в 1995 г.) были выделены из фекалий экспериментально инвазированных кошек. Яйца инкубировали при температуре 25 °С в течение 6 недель и после этого хранили в чашках Петри в водопроводной воде при 4 °С. Перед инвазированием проверяли жизнеспособность личинок методом микроскопии яиц. Начиная с 50-го дня в течение последующих 11 дней (от -10 до 0 дня эксперимента) после предполагаемого зачатия каждая беременная кошка ежедневно получала приблизительно по 2000 яиц *T. cati*. Яйца помещали в водную суспензию и вводили орально индивидуально с помощью инъектора.

Формирование исследовательских групп и лечение.

Данные формирования исследовательских групп и параметров терапии обобщены в таблице. Восемь кошек были распределены по группам А и В, по четыре животных в каждой. Животные в группе А были подвергнуты лечению на 60-й день после предполагаемого зачатия (0 день эксперимента, за 5 дней до предполагаемых родов). Кошки в группе В оставались без лечения. После родов кошки и их помёт в группе В были разделены на подгруппы В1 и В2 (по две кошки со своим помётом в каждой). Котята в группе В1 были подвергнуты лечению на 28-й день после рождения, котята в группе В2 длительно оставались без лечения. Для того чтобы иметь рациональное число котят в исследуемых группах В1 и В2, кошек с большим числом котят в ожидаемом помёте (более трех по результатам УЗИ) определили в группу В. Кошек в группе А лечили с использованием препарата Профендер® в дозе 3 мг эмодепсида /кг МТ и 12 мг празиквантела/кг МТ животного согласно инструкции. Для лечения котят в группе В1 использовали пипетки маленького размера (для кошек с МТ от 0,5 до 2,5 кг). Один котенок в группе В1 был исключен из эксперимента, потому что не имел минимально необходимую МТ (0,5 кг) на момент терапии. Котята были изолированы друг от друга и от матери в течение 4 часов после нанесения препарата.

Паразитологическое исследование. Пробы кала, полученные от экспериментальных животных, исследовали количественным методом [5], единицей измерения которого служит ЕРГ — количество яиц гельминтов в 1 г фекалий. Пробы фекалий, получен-

ные до начала эксперимента, были свободными от *T. cati*. Пробы фекалий от кошек начинали отбирать не позднее 30 дней после родов, от котят — как только мать переставала их вылизывать (начиная с 35-го дня жизни). Пробы брали ежедневно в течение недели до 56-дневного возраста. Фекалии котят были объединены по помётам.

Таблица. Распределение по группам и лечение

Группа	№ кошки	Число котят в помёте	Терапия	Наличие яиц гельминтов в фекалиях
А	1	2	Проведена беременным кошкам	Отсутствуют у кошек и котят
	2	2		
	3	2		
	4	4		
В1	5	4	Проведена котяткам на 28-й день жизни	То же
	6	2		
В2	7	3	Не проводилась	Присутствуют у кошек и котят
	8	5		

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования животных в группе контроля В2. Высокая интенсивность инвазии в последней трети беременности привела к инвазированию обеих беременных кошек из исследовательской группы В2, а также их восьми котят. Кошка № 7 стала копрологически позитивной по *T. cati* через 50 дней после первой инокуляции. Соответствующий помёт стал позитивным спустя 36 дней после рождения. Яйца *T. cati* обнаруживали у кошки № 8 начиная с 59-го дня после первой инокуляции, котята в ее помёте стали копрологически позитивными спустя 50 дней после рождения. Максимальное количество яиц гельминтов в 1 г фекалий (ЕРГ) достигало 22,233. Все кошки из контрольной группы оставались клинически здоровыми на всем протяжении исследования.

Предупреждение лактогенной передачи *T. cati* с помощью препарата Профендер® в экспериментальной группе А. Четыре кошки из экспериментальной группы А были обработаны препаратом Профендер® путем топикального нанесения за 5 дней до предполагаемых родов. Отмечена хорошая переносимость препарата беременными животными, не зарегистрировано проявление общих или локальных побочных явлений. Беременность протекала в рамках физиологической нормы, также не было отмечено негативного влияния антигельминтной терапии на внутриутробное развитие котят. Ни одна из кошек не заразилась *T. cati* до конца исследования (спустя 56 дней после инокуляции). Кошки из группы А родили 10 котят. Весь приплод оставался копрологически негативным по *T. cati* в течение всего исследования.

Переносимость и эффективность препарата Профендер® у котят в возрасте 4 недель в экспериментальной группе В1. Котята в экспериментальной

группе В1 ($n = 6$), были обработаны препаратом Профендер® на 28-й день после рождения. Все котята остались свободными от *T. cati* до конца эксперимента (56 дней после рождения). МТ обработанных препаратом котят составляла 0,51 кг, 0,47, 0,39, 0,44, 0,42 и 0,39 кг. Побочных явлений у котят выявлено не было. Не наблюдали задержки и отставания в росте и развитии или каких-либо нарушений, отклонений от нормы у котят в группе В1. Взрослые особи в группе В1 до конца эксперимента давали отрицательные результаты исследования на токсокароз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной целью исследования было определить эффективность эмодепсида, применяемого для предупреждения инвазирования помета лактогенным путем у кошек с высокой ИИ токсокарами. Эмодепсид применяли в виде комбинации эмодепсид/празиквантел в составе Профендер® в виде капель на холку. Метод инвазирования, который был ранее подробно описан, разработан для получения экспериментальных животных с высокой ИИ у кошек и котят, зараженных лактогенным путем [1]. Группа контроля (группа В2) показала в результате высокую ИИ, что говорит о функциональности использованного метода инвазирования.

Результаты исследований в группе А свидетельствуют об эффективности однократного применения препарата Профендер® кошкам в последней трети беременности (за 5–6 дней до предполагаемых родов) для лечения токсокароза и предупреждения вертикального распространения заболевания. Определение эффективности препарата основывается на подсчете количества яиц в 1 г фекалий животного.

Так как вскрытие котят, удаление молочных желез у кошек с последующим гистологическим исследованием и гельминтологическое исследование молока не проводилось, а роды, вскармливание в постнатальный период проходили естественным образом, мы не можем сделать заключение, что отсутствие токсокар у котят из группы А — это исключительно результат освобождения организма кошек от паразита. Это может обуславливаться трансмиссией эмодепсида с молоком матери в организм котенка. Последнее кажется маловероятным, так как известно, что вертикальная трансмиссия токсокар осуществляется в первые пять дней грудного вскармливания [5]. И совсем нелогично делать заключение о том, что котята сначала были инвазированы лактогенным путем, а затем этим же путем произошла трансмиссия эмодепсида в организм котенка. Мы можем говорить о разрыве цикла развития посредством предупреждения трансмиссии возбудителя лактогенным путем.

Возможность передачи ДВ от матери потомству в группе В1 вполне вероятна, так как в результате вылизывания шерсти обработанного животного эмодепсид поглощается животным в концентрации, достаточной для того, чтобы вызвать гибель существующих гельминтов. Тем не менее, кажется маловероятным, что именно эта передача ДВ была в группе А, так как процесс вылизывания направлен главным образом на

котят. Если принять во внимание тот факт, что клинические испытания препарата Профендер® показали высокую эффективность эмодепсида против личинок *T. cati* [4] не только в отношении имаго, но и личинок 3-й и 4-й стадии развития, а также преимагинальной формы, то можно сделать заключение, что вертикальная трансмиссия была прервана.

Вторая цель исследования — получить данные об эффективности применения и переносимости сочетания эмодепсида и празиквантела у четырехнедельных котят. Шесть котят из группы В1 были обработаны препаратом Профендер® (для кошек с МТ 0,5–2,5 кг) через 28 дней после рождения. Все котята хорошо перенесли препарат. Показатель ЕРG был равен нулю до конца эксперимента. Взрослые особи в группе В1 также остались свободными от токсокар. Это объясняется поглощением кошками ДВ препарата во время вылизывания котят. Хотя котята были изолированы друг от друга и от матери в течение 4 часов после нанесения препарата, возможно данный период времени оказался не достаточным для полной резорбции ДВ с кожного покрова котят.

Данная публикация фокусирует свое внимание на предупреждении передачи *T. cati* лактогенным путем. Эффективность применения Профендер® spot-on в последней трети беременности составила 98,7 % [6]. Результаты предыдущих исследований, подтвердивших высокий показатель ЕРG у больных токсокарозом кошек, зараженных в лабораторных условиях, и короткий патентный период у вертикально зараженных котят [1, 5], свидетельствуют о том, что лактогенная трансмиссия возбудителя представляет собой эффективную стратегию токсокар для сохранения популяции и распространения заболевания.

Полученные результаты показывают, что однократное применение препарата Профендер® в последней трети беременности у кошек предупреждает заражение котят *T. cati* лактогенным путем. Метод предупреждения трансмиссии возбудителя лактогенным путем может быть рекомендован в качестве основного метода стратегического контроля заболеваемости кошек токсокарозом.

Литература

- Coati N., Schnieder T., Epe C. Vertical transmission of *Toxocara cati* Schrank 1788 (Anisakidae) in the cat // *Parasitol Res*, 2004; 92: 142–146.
- Kraemer F., Hammerstein R., Stoye M., Epe C. Investigations into the prevention of prenatal and lactogenic *Toxocara canis* infections in puppies by application of moxidectin to the pregnant dog // *J Vet Med B*, 2006; 53: 218–223.
- Overgaauf P.A. Aspects of *Toxocara* epidemiology: human toxocarosis. *Crit // Rev Microbiol*, 1997; 23: 215–231.
- Reinemeyer C.R., Charles S.D., Buch J., Settje T., Altreuther G., Cruthers L., McCall J.W., Young D.R., Epe C. Evaluation of the efficacy of emodepside plus praziquantel topical solution against ascariid infections (*Toxocara cati* or *Toxascaris leonina*) in cats // *Parasitol Res* 2005; 97 (Suppl 1): 41–50.
- Sharif M., Nasrolahei M., Ziapour S.P., Gholami S., Ziaei H., Daryani A., Khalilian A. *Toxocara cati* infections in stray cats in northern Iran // *J Helminthol* 2007; 81: 63–66.
- Böhm C., Petry G., Schaper R., Wolken S., Strube C. Prevention of Lactogenic *Toxocara cati* Infections in Kittens by Application of an Emodepside/Praziquantel Spot-on (Profender®) to the Pregnant Queen // *Parasitol Res* (2015) 114 (Suppl 1): S175–S1 DOI 10.1007/s00436-015-4523

«Медицинский врач лечит человека,
ветеринарный – оберегает человечество»
Сергей Степанович Евсеенко (1850-1915)



На полной скорости

 **Марфлоксин**[®]
марбофлоксацин

НОВИНКА



Таблетки 5 мг, 20 мг, 80 мг



2% раствор для инъекций

- Широкий спектр бактерицидной активности, включающий *Mycoplasma spp.*
- Почти 100% биодоступность при пероральном введении
- Марбофлоксацин активен на любой стадии жизненного цикла бактерии¹
- Две формы выпуска для удобства применения

Источник информации: 1. Donald C. Plumb «Plumb's Veterinary Drug Handbook» – 8 th edition – 2015. – p. 652.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

 **KRKA**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

«Медицинский врач лечит человека,
ветеринарный – оберегает человечество»
Сергей Степанович Евсеенко (1850-1915)



НОВИНКА*

Виртуозное трио



Ушные капли



Широкий
спектр действия



Один раз в день



ОТОКСОЛАН®

Марбофлоксацин + клотримазол + дексаметазон



Для лечения острых и хронических
наружных отитов у собак



Обладает противомикробным,
противогрибковым и
противовоспалительным действием



Удобное применение – 1 раз в день

* Среди препаратов торговой марки KRKA.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.
Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

KRKA

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ