

# JSAP

JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE

**РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ**

<http://logospress.ru>



**Значимые достижения  
в ветеринарной онкологии —  
за 60 лет**

**Рентгенографический диагноз  
обструкции тонкого кишечника  
у домашних кроликов (*Oryctolagus  
cuniculus*): 63 случая**

**Врожденная плевроперитонеальная  
грыжа с проявлениями  
гастроторакса у пяти кавалер-  
кинг-чарльз-спаниелей**

**Теперь здоровье ваших питомцев под контролем!**



**Lindocat Advanced** наполнители комкующиеся с контролем уровня pH, древесный и без запаха



**Lindocat** наполнитель комкующийся с ароматами в ассортименте, без запаха и с угольными гранулами



**Lindocat** наполнитель впитывающий силикагель с ароматами лимона, лаванды, алоэ вера и без запаха



**Lindocat**  
only for Very Important Cats

ООО АС-Маркет | г. Москва, Рябиновая, д. 55  
+7 495 916-91-64 | [www.as-market.ru](http://www.as-market.ru)

  
АС-Маркет  
группа компаний АС

# JSAP

JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE

## РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ

Издание осуществляется с согласия и при содействии BSAVA (British Small Animal Veterinari Association) и Willey 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

Значимые достижения в ветеринарной онкологии — за 60 лет.....4

*J. M. Dobson*

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Предложенная техника одностадийной реконструкции препуция у кобеля.....17

*J. Milgram, E. Yas-Natan, H. Benzioni-Bar and A. Shipov*

Кровоизлияние под конъюнктиву у 147 собак.....24

*J. Saastamoinen, C. R. Rutter and U. Jeffery*

Рентгенографический диагноз обструкции тонкого кишечника у домашних кроликов (*Oryctolagus cuniculus*): 63 случая.....30

*J. J. Debenham, T. Brinchmann, J. Sheen and D. Vella*

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Врожденная плевроперитонеальная грыжа с проявлениями гастроторакса у пяти кавалер-кинг-чарльз-спаниелей.....36

*M. Rossanese, M. Pivetta, N. Pereira and R. Burrow*

### ВИЗУАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В ПРАКТИЧЕСКОЙ ВЕТЕРИНАРИИ МЕЛКИХ ЖИВОТНЫХ

Анально-вагинальная расщелина у чихуахуа.....40

*K. R. Barran*

### РОССИЙСКАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ ПРАКТИКА.....41



# Значимые достижения в ветеринарной онкологии – за 60 лет

В первом издании журнала «Ветеринарная практика мелких животных», вышедшем в феврале 1969 г., была опубликована статья под названием «Новые способы лечения злокачественных новообразований», автор д-р Ларри Оуэн. Сейчас, в 60-ю годовщину JSAP, эту статью можно считать точкой отсчета последующих достижений ветеринарной онкологии; теперь существуют международные сети, благодаря которым ветеринарная онкология стала мультидисциплинарной специальностью, которой и является в настоящее время. Определенно, что понимание патологии и эпизоотологии онкологических заболеваний животных, методов их диагностики и лечения значительно усовершенствовалось. Однако предмет стал настолько обширным и разнообразным, что подробно охватить все вопросы в этом обзоре не представляется возможным. Также следует признать, что в знаниях в этой области по-прежнему остается много пробелов, и, кроме того, доказательная база для лечения, которое обычно считают «стандартным», часто слабая из-за отсутствия рандомизированных клинических исследований.

J. M. Dobson

Ветеринарный факультет, Кембриджский университет, Кембридж CB3 0ES, Великобритания.  
Для переписки: jmd1000@cam.ac.uk

*Journal of Small Animal Practice* (2019) 60, 711–722 DOI: 10.1111/jsap.13076  
Принято: 31 июня 2019 г.; опубликовано онлайн: 19 ноября 2019 г.

## ВВЕДЕНИЕ

### Исторические основы

Первое издание JSAP (февраль 1960 г.) содержало статью под названием «Новые способы лечения злокачественных новообразований» (*Recent Treatments of Malignant Neoplasia*) [80]. Автор утверждал, что «хирургическое лечение является лучшим методом, однако оно возможно не во всех случаях», и описал различные формы лучевой терапии, гормональной

терапии и химиотерапии, применявшиеся для животных и людей в то время. Ларри Оуэн стал одним из первопроходцев в ветеринарной и сравнительной онкологии, благодаря ему ветеринарный факультет Кембриджского университета получил признание Всемирной организации здравоохранения, кроме того, он руководил разработкой схем лучевой терапии и химиотерапии для лечения рака у домашних животных. Таким образом, с приближением 60-летнего юбилея JSAP его статья может служить подходящей отправной точкой для обзора достижений в ветеринарной онкологии за последние 60 лет.

Во введении к этой статье Оуэн утверждает, что «Желательно провести контролируемое исследование поведения всех форм злокачественных новообразований, чтобы получить основу для истинной оценки лечения». Во время написания этой работы понимание эпизоотологии и патологии рака у животных находилось в зачаточном состоянии. Годом раньше Эрнест Котчин опубликовал обзор 4187 опухолей собак и 571 опухоли кошек, исследованных на кафедре патологии Королевского ветеринарного колледжа в период с 1940 по 1958 г. [26]. Тремя наиболее распространенными местами возникновения опухолей у собак были кожа (37,5 %), половая система сук (включая молочные железы) (25,9 %) и пищеварительный тракт (14 %), а у кошек: пищеварительный тракт (28,7 %), кожа (24,5 %) и лимфатическая система (12,3 %). Он пришел к заключению, что «редкость рака легкого, желудка, толстого кишечника или матки у собак и кошек контрастирует со значимостью этих видов у людей... некоторые опухоли, распространенные у собак и кошек, но редкие у человека, по-видимому, заслуживают подробного исследования, например тучноклеточные опухоли кожи у собак...». Котчин предположил, что в «диагностической подведомственной области Лондонского колледжа» вырисовывается картина значимых типов новообразований у собак и кошек, и высказал различные предложения по совершенствованию исследований, в том числе подготовки окончательного атласа опухолей животных и развитие реестров опухолей животных.

### Текущее состояние

В настоящее время рак считается значимой причиной заболеваемости и смертности кошек и собак, составляя 27 % всех случаев смерти чистопородных собак в Великобритании [2]; эта пропорция сходна с полученной в серии случаев посмертного исследования, включавшей 2000 собак, в которой 23 % всех собак и 45 % собак старше 10 лет умерли от рака [20].

Прочие эпизоотологические исследования на основе популяций клиник или обзоров образцов, отправленных в гистологические лаборатории, в значительной степени подтверждают эти оценки применительно к популяции собак в целом [12, 36, 43, 89, 92], как и недавние данные из ряда европейских реестров опухолей [19, 72, 106]. В отсутствие надежных исторических реестров опухолей сложно установить, действительно ли увеличилась распространенность рака у кошек и собак за последние 60 лет. Ряд факторов может способствовать повышению частоты диагноза рака у кошек и собак. Например, благодаря улучшению здоровья и благополучия животные стали жить дольше, а рак — обычно заболевание пожилого возраста [11]. За последние 60 лет в ветеринарии произошло много достижений, приведших к росту специализации в профессии, примером чего является ветеринарная онкология, в которой появились клинические специалисты и специализированные клиники. Изменения в обществе, внедрение страхования здоровья животных и появление Интернета привели к изменениям как ожиданий владельцев, так и клинических подходов. С ростом доступности современных технологических возможностей для лечения рака также растет осведомленность о важности качества жизни, а не просто ее продления, и, в этом контексте, значимости паллиативного лечения.

Ветеринарное онкологическое общество (Veterinary Cancer Society; VCS) было создано в 1976 г. маленькой группой ветеринарных врачей с целью основания профессиональной организации, посвященной исключительно ветеринарной онкологии, и поощрения исследований и сотрудничества между ее членами. В настоящее время в VCS входит почти 1000 специалистов в области хирургической, терапевтической и радиационной онкологии, специалистов по внутренним болезням, патологов, фармакологов и врачей общей практики со всего мира. В Европе в 1992 г. группой

ученых в области ветеринарной и сравнительной онкологии было основано Европейское общество ветеринарной онкологии (European Society of Veterinary Oncology; ESVONC). Как и VCS, ESVONC поощряет исследования, сотрудничество и образование в области ветеринарной и сравнительной онкологии, организует ежегодный конгресс и поддерживает журнал «Ветеринарная и сравнительная онкология» (*Veterinary and Comparative Oncology*), который начал выходить с 2003 г. В 1988 г. ветеринарная онкология стала самостоятельной специальностью благодаря Американской коллегии внутренних болезней животных, предоставляющей специализированную сертификацию в ветеринарной онкологии и в настоящее время контролирующей 32 одобренные программы резидентуры в области онкологии. Подобным образом в Европе ветеринарная онкология была выделена в отдельную специальность Европейской коллегией ветеринарии (ECVIM-CA) в 2004 г. и теперь может похвастаться 58 дипломантами и 15 утвержденными учебными центрами. Благодаря этому развивающемуся ветеринарному сообществу проводятся многочисленные исследовательские программы, от базовой молекулярной биологии до клинических исследований, и накопленные им знания и опыт являются фундаментом нашей современной клинической практики (рис. 1). Кроме того, международное сотрудничество, например, между исполнительными комитетами VCS и ESVONC для обмена идеями и результатами исследований на ежегодных конференциях, и сети, такие как Объединенная ветеринарная онкологическая группа, Группа лучевой терапии в ветеринарной онкологии, Ветеринарное общество хирургической онкологии, совместно работали над рекомендациями по оптимальной практике ветеринарной онкологии в самом широком смысле.

В первой части этого обзора мы рассмотрим разработки и достижения в разных областях специали-

1960-е гг.	1970-е гг.	1980-е гг.	1990-е гг.	2000-е гг.	2010-е гг.
➔					
Ветеринарное онкологическое сообщество	1976 Ветеринарное онкологическое общество	1988 ACVIM Онкология	1992 ESVONC	2004 ECVIM Онкология	
Ключевые учебники и журналы					
Опухоли домашних животных D. E. Molton 1961	2-е издание, 1978		3-е издание, 1990	под ред. Meuten, 4-е издание	
		Клиническая онкология мелких животных Withrow & MacEwen 1998	2-е издание, 1996	3-е издание, 2001 4-е издание, 2007	5-е издание, 2013
				Ветеринария и сравнительная онкология Впервые опубликована в 2003 г.	

Рис. 1. Хронология ключевых событий в истории ветеринарной онкологии

зации, вносящие вклад в современную ветеринарную онкологию. Во второй части, на примере распространенных опухолей собак, таких как мягкотканная саркома, тучноклеточная опухоль (ТКО) и лимфома, мы расскажем, как успехи в понимании природы, диагностики и лечения этих состояний привели к разработке современных рекомендаций по лечению.

### Патология и лабораторные исследования

В начале обсуждения в своей статье 1959 г. Эрнест Котчин пишет:

«...внимательное изучение большого числа случаев опухолей разных типов с помощью гистологических и других методов поможет определить диапазон их биологического поведения, таким образом, не только клиницисты получают всесторонне обоснованный диагноз и прогноз, но и будет накапливаться информация, которая послужит хорошим ключом к интерпретации результатов терапевтических исследований...»

За 24 месяца (1961) издательство Калифорнийского университета выпустило первое издание *“Tumours of Domestic Animals”* (Опухоли домашних животных) под редакцией Молтона (1961); на данный момент вышло уже пятое издание этого учебника под редакцией Дональда Дж. Мейтона, которое считается наиболее всеобъемлющим и авторитетным источником на тему патологии опухолей распространенных домашних животных. Сравнение этих двух учебников ясно показывает, насколько продвинулись наши знания и понимание патологии опухолей за это время. Они расширились от базовой морфологической интерпретации срезов опухолей, окрашенных гематоксилином и эозином, до гистохимического окрашивания, иммунологического мечения и далее до молекулярного определения подтипов с помощью таких техник, как гибридизация *in situ* и полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, по-прежнему остаются первичным подходом к гистологической диагностике большинства опухолей, и благодаря исследованиям 1980-х гг., проведенным такими гистологами, как Босток из Кембриджа и Патнейк из ветеринарного центра Нью-Йорка, теперь мы можем не только полагаться на гистологический диагноз типа опухоли, но и определить *степень ее злокачественности*, чтобы установить прогноз. Гистологическое определение степени злокачественности опухоли основывается на таких особенностях, как степень дифференциации опухоли, клеточность, плеоморфизм клеток, количество стромы, количество сосудов, митотическая активность, некроз опухоли, воспалительная инфильтрация и прорастание в соседние ткани [14, 30, 82]. У опухолей высокой степени злокачественности независимо от гистологического типа риск метастазирования обычно выше, чем у их аналогов меньшей степени злокачественности.

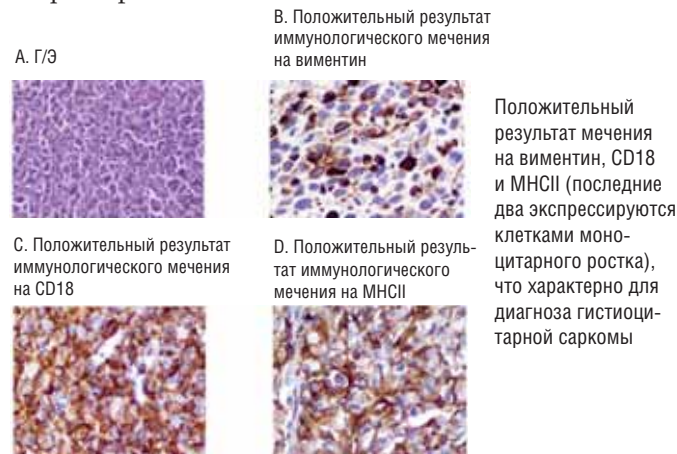
Диагноз на основании исследования образцов, окрашенных гематоксилином и эозином, зависит от способности гистолога распознать вероятный гистогенез опухолевых клеток по их микроскопическим характеристикам, таким как форма и вид ядер, сте-

пень зернистости цитоплазмы и связанная строма. Клетки многих опухолей слабо дифференцированы, а основной стромальный компонент отсутствует. Их можно назвать «слабо дифференцированными» или «анапластическими» опухолями, а в некоторых случаях неочевидна даже ткань происхождения, например эпителиальная, мезенхимная, меланоцитарная или лимфоидная. Изначально в таких случаях для определения происхождения клеток использовали гистохимические красители, такие как метиловый зеленый, толуидиновый синий, периодная кислота — реактив Шиффа. В 1975 г. были получены первые моноклональные антитела с помощью мышей и гибридной техники [57]. Специфические антитела, конъюгированные с вторичными антителами, мечеными флуорохромом, можно наносить на срезы тканей для идентификации специфических антигенов клеточной поверхности, связанных с различными типами ткани. Иммуногистохимические методы также очень помогают установить прогноз. Например, Ki67 — крупный ядерный белок, экспрессирующийся исключительно клетками на всех фазах клеточного цикла, кроме G0, таким образом, если клетка экспрессирует Ki67, она реплицируется. Это независимый прогностический показатель при многих человеческих опухолях; кроме того, показано, что это независимый прогностический показатель при ТКО у собак [95].

Количество иммуногистохимических техник мечения, подходящих для исследования тканей собак и кошек (как показано на примере случая 1), постоянно растет, и исследователи продолжают использовать эти техники для дополнительной классификации опухолей, которые ранее были неотличимы друг от друга. Сегодня ветеринарные онкологи используют эту информацию, чтобы делать более точные прогнозы

### Случай 1: 7-летний кастрированный кобель прямошерстного ретривера с хромотой на левую грудную конечность с околоуставным объемным образованием, окружающим локтевой сустав.

Был взят биоптат новообразования: в препарате, окрашенном Г/Э (А), опухолевые клетки крупные, полиморфные, с выраженной степенью анизоцитоза и анизокариоза. Заметны двуядерные и многоядерные гигантские опухолевые клетки с лимфоцитарным инфильтратом.





и подбирать планы лечения индивидуально. Кроме того, вероятно, что применение этих техник поможет установить новые терапевтические мишени, чтобы дополнительно расширить арсенал лекарств и других агентов, таких как антитела и низкомолекулярные ингибиторы киназ, которые рационально применять для лечения онкологических заболеваний у животных в будущем.

Эффективное взаимодействие между гистологом и клиницистом имеет решающее значение для успешного лечения любого онкологического пациента. По инициативе Онкологического комитета Американской коллегии ветеринарных патологов был установлен стандартизированный подход к биопсии опухолей с рекомендациями по направлению образцов, изготовлению срезов фрагментов тканей, оценке границ и отчету [51]. Хотя это не обязательно, данные рекомендации рассмотрены и подтверждены Международной ассоциацией ветеринарии мелких животных в качестве эффективного средства, помогающего ветеринарным врачам общей практики, ветеринарным онкологам и патологам оптимизировать лечение животных с онкологическими заболеваниями.

Хотя гистологический диагноз дает наиболее надежное окончательное определение типа опухоли и степени злокачественности, цитологическое исследование опухолевых клеток, полученных из выпотов, других жидкостей организма или путем тонкоигольной аспирации из очага, может дать важные сведения о природе очага при меньшей инвазивности и стоимости. Цитологическое исследование позволяет дифференцировать воспалительный процесс от опухолевого и, в случае последнего, указать на возможный тип клеток. Хотя некоторые типы опухолей могут обладать характерными цитологическими особенностями (например, ТКО), при постановке окончательного диагноза опухолей многих типов не следует полагаться только на цитологию, также не следует использовать ее для определения степени злокачественности опухоли. Однако в сочетании с техниками иммунофенотипирования, такими как проточная цитометрия, это может стать мощным диагностическим инструментом, особенно при лимфоидных опухолях и лейкозах (случай 2). Недавно было показано, что экспрессия определенных маркеров, определяемых методом проточной цитометрии, имеет прогностическое значение при лимфоме собак, особенно Т-клеточной, что, возможно, позволяет точнее установить прогноз в отдельных случаях [1, 28]. Однако в вопросах применения этих маркеров в ветеринарной онкологии всё еще много неизученного.

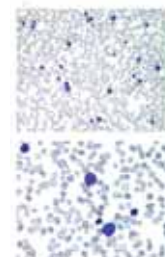
### Молекулярная диагностика: ПЦР для обнаружения перестроек рецепторов антигенов

Лимфоидные клетки в норме содержат области, связывающие ДНК-антигены (кодируемые специфическими последовательностями ДНК), которые уникальны. При исследованиях клональности применяется ПЦР для обнаружения и амплификации генов рецептора антигена, чтобы установить, являются ли популяции лимфоидных клеток клональными (с одной и той

**Случай 2:** кокер-спаниель в возрасте 2 года 6 месяцев с вялостью, лихорадкой и отсутствием аппетита на протяжении одной недели. Клинический анализ крови показал лейкоцитоз с большим количеством циркулирующих атипичных клеток и тромбоцитопению.

Параметр	Значение	Единицы	Пределы нормы
Лейкоциты	53,2	×10 <sup>9</sup> /л	6,0–17,0
Нейтрофилы	22,3	×10 <sup>9</sup> /л	3,0–11,5
Лимфоциты	2,7	×10 <sup>9</sup> /л	1,0–4,3
Моноциты	4,8	×10 <sup>9</sup> /л	0,2–1,5
Атипичные клетки	23,4	×10 <sup>9</sup> /л	–
Гематокрит	24	%	37–55
Тромбоциты	39	×10 <sup>9</sup> /л	175–500

Атипичные клетки круглые, с ядрами от неправильной округлой до зазубренной формы, тяжами хроматина и часто несколькими выраженными ядрышками неправильной круглой формы и умеренным количеством темно-синей цитоплазмы, иногда содержащей розовые гранулы.



Заключение/диагноз  
Острый миелоидный лейкоз

### Результат проточной цитометрии для обнаружения атипичных клеток

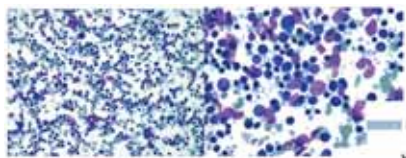
Антиген	Местоположение	Основная реактивность	Атипичные клетки
CD3 собак	Вне цитоплазмы	Т-лимфоциты	Слабоположительная реакция
CD4 собак	Вне цитоплазмы	Т-хелперы, нейтрофилы	
CD5 собак	Вне цитоплазмы	Т-лимфоциты	
CD8 собак	Вне цитоплазмы	Цитотоксические Т-клетки	
CD12 собак	Вне цитоплазмы	В-лимфоциты	
CD18 собак	Вне цитоплазмы	Все лейкоциты	
MHCII собак	Вне цитоплазмы	Лимфоциты, моноциты	Положительная реакция
CD34 собак	Вне цитоплазмы	Стволовые клетки	Положительная реакция
CD45 собак	Вне цитоплазмы	Все лейкоциты	
CD14 человека	Вне цитоплазмы	Моноциты <sup>a</sup>	
CD11d собак	Вне цитоплазмы	Субпопуляция Т-лимфоцитов, миелоидная (моноцитарная) субпопуляция	
CD90 собак	Вне цитоплазмы	Т-лимфоциты, моноциты	
CD3 человека	В цитоплазме	Т-лимфоциты <sup>b</sup>	
CD79a человека	В цитоплазме	В-лимфоциты <sup>b</sup>	
MPO человека	В цитоплазме	Миелоидные клетки (особенно нейтрофилы) <sup>c</sup>	

же перестройкой рецептора) или поликлональными. Если считать, что злокачественные новообразования клональные, клональная перестройка указывает на вероятность новообразования, как показано в случае 3 (см. также [53]).

### Случай 3: 11-летняя кастрированная кошка породы британская голубая.

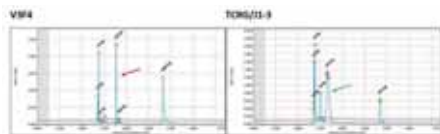
- Хроническая (в течение 8 месяцев) потеря веса и диарея
- Недавно состояние ухудшилось
- Клинический осмотр: лимфаденопатия брюшных узлов при пальпации
- Лимфаденопатия (узлов ободочной кишки и печени) подтверждена при УЗИ, также обнаружено утолщение стенки ободочной кишки и отсутствие видимых слоев стенки

Цитологический препарат материала, полученного при ТИА печеночного лимфатического узла



Увеличенная популяция лимфоцитов от промежуточного до большого размера, хотя остается много малых лимфоцитов. Клиническая картина очень характерна для лимфомы, однако это нельзя подтвердить на основании цитологического исследования.

Результаты исследования клональности (в характерном сходном случае) показывают моноклональность при ИГХ, говоря о клональной перестройке В-клеточного рецептора.



ОТЧЕТ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ КЛОНАЛЬНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ  
Перестройка гена рецептора антигена IGH/TCRG: два графика, показывающие моноклональность для IGH (V3F4) и поликлональность для TCRG (TCRG/J1-3) (зеленая стрелка). По оси X показано абсолютное время миграции в минутах, а по оси Y — относительные единицы флуоресценции. Пики, соответствующие 15 и 1000 п.о., — сигналы от маркера. В заключение, видна моноклональность IGH. (С любезного разрешения Сабины Е. Хаммер, Vetmeduni, Вена.)

### Биохимические маркеры неопластического заболевания

В целом в ветеринарной онкологии по-прежнему отсутствуют эффективные методы исследования крови для проверки на онкологические заболевания, такие как определение простат-специфического антигена у людей [103]. В сыворотке собак с лимфопролиферативными заболеваниями повышается содержание тимидинкиназы 1 типа (TK1), С-реактивного белка и гаптоглобина [74, 97], и TK1 можно использовать, в частности, для наблюдения за ответом на лечение лимфомы собак [107]. Белок острой фазы, С-реактивный белок, повышается при других неопластических заболеваниях, таких как рак молочной железы у собак [84, 97] и гистиоцитарная саркома (личное наблюдение), что, вероятно, отражает роль воспаления в опухолях данного типа. Ферритин сыворотки также предложен в качестве опухолевого маркера при гистиоцитарной саркоме собак [41]. И всё же до настоящего времени ни один из этих маркеров не применяется в ветеринарной онкологической практике стандартно.

Благодаря недавним достижениям в молекулярной онкологии была открыта мутация *BRAF* V595E примерно в 80 % случаев уротелиального рака собак. Это позволило разработать диагностический набор (метод обнаружения мутации Cadet BRAF) для выявления уротелиального рака мочевого пузыря, чтобы поставить окончательный диагноз, не прибегая к более инвазивным процедурам. В этом исследовании используется капельный цифровой метод ПЦР для обнаружения мутации, характерной для уротелиального рака собак, в образцах мочи. Чувствительность и специфичность этого метода составляет 80 и 100 % соответственно [75]. Ограничениями этого метода являются возможное отсутствие экспрессии мутации *BRAF* в 20 % случаев уротелиального рака (что приводит к ложноотрицательному результату) и реже — присутствие другого типа опухоли в мочевом пузыре или предстательной железе.

### Визуальная диагностика

В 1960-х гг. Оуэну приходилось полагаться на рентгенографию для диагностики и клинического «определения стадии» опухолей у его пациентов. В последующие годы методы визуальной диагностики, планомерно используемые в ветеринарной практике, очень значительно усовершенствовались, сначала появилось УЗИ, что позволило подробнее рассмотреть структуру органов брюшной полости, а позднее томографические методы — КТ и МРТ.

Сейчас современная визуальная диагностика играет решающую роль в оценке животного с онкологическим заболеванием, в некоторых случаях это позволяет обнаружить и диагностировать новообразования и во всех случаях злокачественных опухолей оценить наличие метастазов и, следовательно, *клиническую стадию* опухоли в определенный момент времени.

КТ чувствительнее рентгенографии для обнаружения легочных узелков и является предпочтительным методом оценки на наличие метастазов в легких, особенно при опухолях высокой степени злокачественности, таких как остеосаркома и меланома [5]; при злокачественной меланоме ротовой полости КТ также можно использовать для оценки лимфаденопатии нижнечелюстных и заглоточных узлов. Однако даже при использовании контраста чувствительность КТ для обнаружения метастазов в шейных лимфатических узлах низкая, и полагаться только на КТ для этой цели не следует [99]. С другой стороны, КТ чувствительнее рентгенографии при обнаружении лимфаденопатии средостения и считается предпочтительным методом обследования животных с новообразованием в легких. Кроме того, КТ позволяет хорошо визуализировать мягкие ткани брюшных (брыжеечных или медиальных подвздошных и подчревных) лимфатических узлов и может использоваться для оценки крестцовых лимфатических узлов в тазовой полости, если они не видны при УЗИ. КТ с контрастом может подчеркнуть важные различия в визуальных особенностях доброкачественных и злокачественных новообразований селезенки, однако, как и другие техники визуальной диагностики, не дает гистологического или цитологического диагноза [Fife *et al.*, 2004].



И наконец, КТ может быть чувствительнее для обнаружения костных метастазов и используется (помимо прочего) для этой цели в сочетании с позитронной эмиссионной томографией для обследования людей с онкологическими заболеваниями [81].

В противоположность КТ, МРТ обеспечивает превосходную детализацию мягких тканей и анатомическое определение за счет лучшего контраста изображений в градациях серого, однако детализация коркового вещества костей недостаточна. Она особенно чувствительна для визуализации головного и спинного мозга. МРТ также очень хорошо подходит для оценки мягкотканых сарком перед лечением, а также опухолей носовой полости, которые часто распространяются в ретробульбарное пространство или в лобную область мозга через продырявленную пластинку. Гиперинтенсивность мозговых оболочек обонятельных луковиц и распространение опухоли в каудальное носовое углубление — достаточно распространенные особенности опухолей носовой полости у собак [4]. МРТ может использоваться для визуализации первичных опухолей головы и шеи, позвоночника, области спины и таза, однако поскольку во время получения изображений соответствующая область должна быть неподвижна, этот метод реже применяется для визуализации очагов в грудной и брюшной полостях у мелких животных. Для устранения артефакта движения можно использовать системы синхронизации, однако поскольку это сложно и занимает много времени, КТ предпочтительнее для визуализации опухолей в этих местах. Хотя для определения стадии опухолей у людей используется МРТ всего тела, ее роль в ветеринарии направлена больше на определение стадии первичной опухоли, чем на оценку наличия метастазов. Можно утверждать, что наибольшее значение МРТ в ветеринарной онкологии имеет для обнаружения и диагностики внутричерепных опухолей. Хотя золотым стандартом диагностики считается гистологическое исследование биоптата опухоли, из-за местоположения многих внутричерепных опухолей биопсия несет высокий риск осложнений, а сама процедура может оказаться дорогостоящей. В отсутствие биопсии МРТ может быть чувствительной и достаточно специфичной альтернативой для диагностики внутричерепных новообразований [111].

### Лечение рака

В апреле 1972 г. на базе BSAVA был проведен симпозиум на тему «Лечение злокачественных новообразований» во время 15-го ежегодного конгресса в Лондоне, и в статьях, в последующем опубликованных в JSAP авторами Silver [98], Bostock & Owen [15] и Baker [7], описывалось применение лучевой терапии для лечения новообразований, химиотерапии при опухолях собак и кошек и хирургического лечения соответственно. Однако несмотря на то что принципы, лежащие в основе этих методов, были понятны, все участники пришли к заключению, что в ветеринарной литературе того времени недостаточно обзоров с данными последующего наблюдения, описывающих ответ на лечение и исходы, и призывали

проводить клинические исследования для оценки эффективности этих методов лечения в ветеринарной онкологии. Ветеринарное онкологическое сообщество откликнулось на этот призыв, и сейчас в литературе можно найти множество клинических исследований, описывающих разнообразные способы лечения многих типов опухолей. К сожалению, большинство этих исследований представляет собой маленькие ретроспективные серии случаев, и твердых доказательств эффективности на основании крупномасштабных контролируемых клинических исследований, которые формируют основу стандартного лечения в медицине, в ветеринарии по-прежнему крайне мало. Таким образом, мы по-прежнему не имеем или не знаем решений многих онкологических головоломок, которые ежедневно встречаются в ветеринарной практике мелких животных. В недавней статье, опубликованной в JSAP, описывается развитие ветеринарной лучевой терапии и некоторые противоречия, по-прежнему существующие в вопросе о наилучшем способе введения и применения лучевой терапии для животных с онкологическими заболеваниями [79]. По-прежнему необходимо правильно спланированные и проведенные исследования со стратификацией по стадиям, чтобы ответить на многие имеющиеся вопросы об оптимальных способах лечения конкретных новообразований, а также для наработки надежной доказательной базы, особенно применительно к химиотерапии в ветеринарной практике мелких животных. Однако, несмотря на слабую доказательную базу во многих случаях, разработаны определенные «стандарты лечения» некоторых опухолей. Подробный обзор развития ветеринарной хирургической онкологии, химиотерапии и лучевой терапии выходит за рамки этой статьи. Ниже обсуждается, как формировались представления о лечении конкретных типов опухолей со временем, чтобы сделать обзор развития этих способов лечения и показать, каким образом их применение в клинических случаях привело к развитию ветеринарной онкологии как мультидисциплинарной специальности.

### Пример 1: мягкотканная саркома

В отличие от людей, у которых мягкотканые саркомы редки и составляют 1 % всех злокачественных новообразований, у собак и кошек они относительно часты и составляют 10–20 % всех новообразований [34]. Хотя мягкотканые саркомы могут развиваться во многих органах, у большинства собак и кошек поражается кожа, подкожная клетчатка или более глубокие соединительные ткани, и следующее обсуждение будет посвящено в основном опухолям данных более распространенных локализаций. Существует много статей, описывающих гистологические особенности и схемы классификации мягкотканых сарком, которые изменились и усовершенствовались с годами в результате совершенствования гистологических и иммуногистохимических техник [30, 48]. Например, термин «злокачественная фиброзная гистиоцитома» исторически использовался для описания группы плеоморфных сарком разного происхождения, со-

державших смесь круглых, веретеновидных и много-ядерных гигантских клеток [54], которые в настоящее время обычно классифицируются как часть комплекс-а гистиоцитарной саркомы и миелоидное дендритное происхождение которых определяют по экспрес-сии CD1, CD11c, МНС класса II и ICAM-1 и более недавно — CD18 и Iba-1 [3, 83].

Мягкотканые саркомы часто рассматривают как одну группу, так как, несмотря на ряд четких ги-стологических типов, у них сходное биологическое поведение, а вероятный метастатический потен-циал определяется *степенью злокачественности* опухоли [30]. Из-за инфильтрирующего характера роста локальный рецидив обычно является более распространенной причиной неэффективности лече-ния, чем развитие метастазов. Большинство мягкот-каных сарком имеет низкую или промежуточную степень злокачественности и традиционно устойчиво к химиотерапии, поэтому ключом к успеху являет-ся хирургическое лечение. Хирургический подход к мягкотканым саркомам значительно развился за последние 60 лет. Осознав, что локальный рецидив является результатом неполного удаления опухоле-вых клеток, в 1990-х гг. хирурги начали применять всё более агрессивный подход к этим опухолям и разработали техники реконструкции остающихся в результате крупных дефектов тканей [31]. Как резуль-тат, появилась стандартная рекомендация резекции мягкотканых сарком «единым блоком» с захватом не менее 3 см нормальной ткани с боков и одной фасциальной плоскости под опухолью [31, 37, 60]. Однако последние данные не подтверждают необ-ходимости в удалении всего органа или даже более широкой резекции во всех случаях; действительно, в нескольких публикациях описаны хорошие резуль-таты, полученные врачами общей практики, несмотря на узкий хирургический край [18, 23, 48]. К сожа-лению, в настоящее время не существует диагностиче-

ских методов, позволяющих достоверно предсказать, какой хирургический край необходим для полного иссечения конкретной опухоли. С помощью КТ или МРТ хирург может определить до операции, ограни-чена ли опухоль анатомически четкими тканевыми границами либо распространилась в фасциальные плоскости и пространства с нечеткими границами [58], а чтобы четче дифференцировать опухоль и окружающие ткани, можно использовать контраст-ные вещества. Оценка характера периферического роста опухоли у людей до операции при помощи МРТ показала разные типы роста, как известно, имеющие прогностическое значение, в частности инфильтри-рующий рост означает неблагоприятный прогноз по сравнению с «оттесняющим» ростом [38].

Текущие рекомендации по хирургическому лече-нию мягкотканых сарком предписывают по возмож-ности иссекать опухоль с захватом 2–3 см нормальной ткани по бокам и одну чистую глубокую фасциальную плоскость [90]. При опухолях дистальных частей конечностей такие границы редко достижимы, и альтернативная стратегия — плановая операция уменьшения объема опухоли с последующей лучевой терапией (рис. 2). Лучший способ фракционирования лучевой терапией по-прежнему обсуждается: в одной публикации у 38 собак, получавших фракции по 3 Гр через день, всего 63 Гр, с использованием кобальта-60, 5-летняя выживаемость составила 76 %, а медиана выживания без симптомов болезни — 1082 дня [71] в сравнении с 5-летней выживаемостью 65 % среди 56 собак, получавших лучевую терапию раз в неделю фракциями по 8–9 Гр, всего 32–36 Гр, с использовани-ем линейного ускорителя 4 МВ [29]; медиана времени выживания в этом исследовании не была достигнута (рис. 3). В недавнем обзоре, состоящем из двух частей, представлены более полные обновленные сведения о текущем понимании и лечении мягкотканых сарком собак [16, 17].

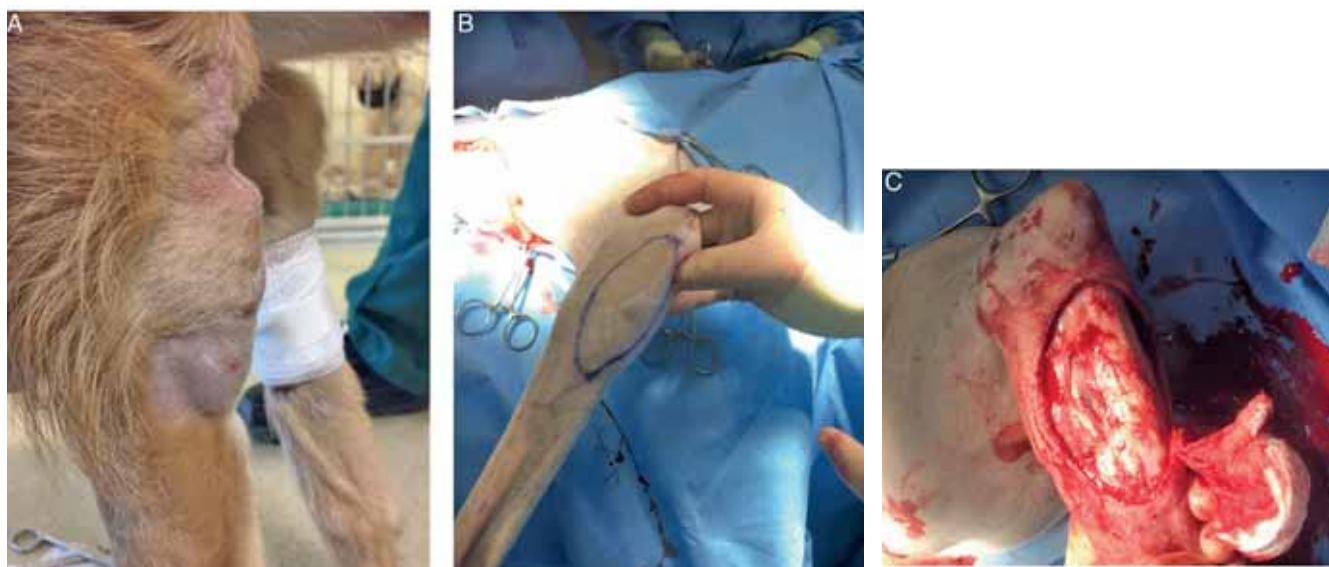


Рис. 2. Краевое иссечение рецидивирующей мягкотканной саркомы. (А) Рецидивирующая мягкотканная саркома на каудальной поверхности локтя. (В) Конечность, подготовленная для операции, границы краевого иссечения помечены маркером. (С) Иссеченная опухоль с оставшейся раной

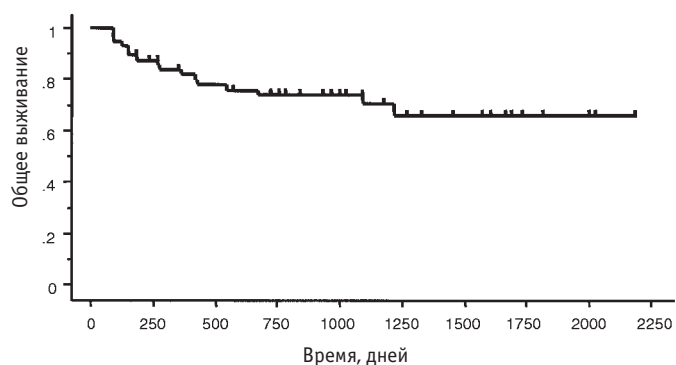


Рис. 3. График Каплана-Мейера, отображающий локальные рецидивы у 56 собак с саркомой конечности после плановой краевой резекции с последующей лучевой терапией, показаны цензурированные индивиды [29]

Еще одно обновление в ветеринарной онкологии за последние 60 лет относится к развитию саркомы в месте инъекции (СМИ) у кошек, впервые описанной в 1990-х гг. [47]. Данные опухоли относятся к неоднородной группе сарком, развивающихся у кошек в месте инъекции через месяцы или годы после инъекции/вакцинации; это хороший пример того, как сотрудничество между клиницистами и гистологами помогло идентифицировать это состояние. СМИ можно определить как опухоли, развивающиеся в месте, куда обычно делают инъекции (традиционно загривок или межлопаточная область в случае вакцинации), имеющие характерные гистологические свойства, с агрессивным ростом и тенденцией к рецидивам. Связь между вакцинацией и развитием саркомы впервые предположили в 1991 г. после введения в Пенсильвании законов об обязательной вакцинации кошек от бешенства. В пользу причинной и временной связи вакцинации и развития саркомы говорит сдвиг в распределении сарком после того, как вышла рекомендация Рабочей группы по поствакцинальной саркоме кошек чередовать места введения вакцины (тазовые конечности и правое плечо) [93]. Радикальная первая операция, вероятно, является наиболее важным прогностическим фактором, хотя описано применение лучевой терапии до и после операции, химиотерапии и тоцераниба для лечения СМИ [61]; кроме того, препарат Онсепт-И2 (Мериал/Берингер), рекомбинантный вирус оспы канареек, экспрессирующий кошачий интерлейкин-2, лицензирован в Европе для дополнительного лечения СМИ в сочетании с хирургической резекцией и лучевой терапией [50]. На данный момент применение этого препарата описано недостаточно.

### Пример 2: ТКО у собак

По наблюдению Эрнеста Котчина в 1960-х гг., ТКО — распространенные опухоли у собак. Они поражают главным образом кожу и подкожную клетчатку, хотя известны также висцеральные формы. ТКО собак представляют собой сложную проблему для клинической практики в связи с различным поведением; у большинства течение довольно доброкачественное,

однако небольшая пропорция характеризуется агрессивным ростом и метастазированием. Лечение ТКО собак усложнялось с годами в результате лучшего понимания их патологии и биологического поведения. В конце 1970-х — начале 1980-х гг. Патаник и Босток разработали схемы биологической классификации с целью прогнозирования [14, 82]. По более распространенной системе Патаника опухоли делятся на три уровня, к степени 1 относятся в целом доброкачественные (метастазирует менее 10%), к степени 3 — очень злокачественные (метастазирует более 80%), а поведение опухолей 2 степени сложно прогнозировать, так как большинство ведут себя как доброкачественные, однако ощутимая часть ведет себя агрессивно (метастазирует от 5 до 25%). Растущая частота постановки диагноза ТКО 2 степени и остающаяся неопределенность в отношении прогноза заставили большую группу ветеринарных патологов пересмотреть системы классификации. В 2011 г. была опубликована новая система классификации [56], чтобы убрать промежуточный уровень и делить все опухоли на высокую или низкую степень злокачественности. Для лучшей воспроизводимости результатов разных гистологов в этой системе классификации используются более объективные численные значения определенных клеточных особенностей, чтобы отнести опухоль к высокой степени злокачественности. Эта система классификации доказала свою популярность главным образом благодаря простоте за счет отказа от сложных промежуточных степеней злокачественности.

Исследован ряд маркеров пролиферации для облегчения прогноза при опухолях промежуточной степени злокачественности, которые в настоящее время предлагают несколько коммерческих лабораторий: к ним относятся митотический индекс (МИ), Ki67, статус мутации c-kit и характер окрашивания KIT, AgNOR и ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA). МИ, число митозов на 10 полей зрения при высоком увеличении (пзvu) — твердый прогностический показатель, однако мнения по поводу наиболее подходящего граничного значения для прогнозирования выживания в литературе непостоянны, указываются значения 5 и 7 на 10 пзvu, тогда как другие данные указывают на граничное значение 2 на 10 пзvu ([82] (5), [56] (7) [108] (2)).

Экспрессия белка Ki67 используется в качестве костного маркера клеточной пролиферации. Scase *et al.* [95] описали граничное значение 1,8% клеток Ki67+ для прогнозирования выживания независимо от степени злокачественности опухоли. Выживаемость за 1, 2 и 3 года составила 92, 86 и 77% при низкой экспрессии Ki67 и 43, 21 и 21% при высокой экспрессии Ki67. Сейчас многие лаборатории предлагают определение Ki67 в качестве дополнительного иммуногистохимического метода, хотя возникает некоторая путаница между лабораториями, поскольку они используют разные методы количественного анализа Ki67 и отчета о результатах. Кроме того, иногда результаты исследования Ki67 и МИ не согласуются, что создает дополнительные сложности [105].



ТКО метастазируют в региональные лимфатические узлы, печень, селезенку (и костный мозг) и могут также давать начало кожным метастазам. Теперь при определении клинической стадии ТКО можно руководствоваться знанием характера их метастазирования, так как показано, что состояние локального/регионального лимфатического узла имеет решающее значение. В исследовании 220 собак с ТКО у 30,9 % были метастазы в лимфатических узлах при поступлении, а у 6,8 % также были отдаленные метастазы. Локальный лимфатический узел считали сигнальным, и при отсутствии метастазов в лимфатическом узле дальнейшее обследование для определения стадии не имело большой практической пользы [108]. Однако при некоторых опухолях и в некоторых локализациях не удастся точно определить клинически, какие именно лимфатические узлы собирают лимфу из этой области, некоторые онкологи по-прежнему рекомендуют УЗИ брюшной полости и ТИА печени и селезенки для всех собак с ТКО, плюс исследование костного мозга у пациентов высокого риска [6].

В вопросах цитологической интерпретации образцов, полученных путем ТИА, по-прежнему существуют противоречия, особенно если материал получен из лимфатического узла, собирающего лимфу из зоны опухоли, так как в цитологических препаратах лимфатических узлов до 24 % здоровых собак обнаруживаются малые количества морфологически нормальных тучных клеток [13]. Расположение тучных клеток скоплениями или пластами более характерно для метастаза, хотя даже гистологическая оценка удаленного лимфатического узла может дать сомнительный результат; некоторые исследования говорят о возможной прогностической значимости метастазов в лимфатические узлы, тогда как другие — нет [35, 59]. Недавно была предложена система гистологической оценки для классификации метастазов в лимфатические узлы с категориями H<sub>N</sub>0–H<sub>N</sub>3, показывающими степень определенности метастазов [110].

Если возможно, следует рассматривать хирургическое лечение ТКО как предпочтительное; хирургический доступ и показания к адьювантной лучевой терапии сходны с обсуждавшимися при мягкотканых саркомах. Мнения по поводу цитотоксических препаратов для лечения ТКО по-прежнему противоречивы. Клинический опыт дает основания полагать, что некоторые ТКО регрессируют в ответ только на высокие дозы преднизолона, однако этот ответ редко бывает длительным [70]. Показано благоприятное действие винбластина в сочетании с преднизолоном и хлорамбуцила с преднизолоном при лечении ТКО высокой степени злокачественности [35, 46]. Также описано применение ломустина [91]. Ни один из протоколов не показал себя успешнее других, общая частота ответа составляет примерно 40–50 %; рандомизированные контролируемые исследования отсутствуют.

Традиционные цитотоксические препараты больше не являются единственным средством лечения неоперабельных или очень злокачественных ТКО. Тирозинкиназы представляют собой разнородное семейство белков, участвующих в клеточных сигнальных путях. Они регулируют клеточные функции, такие как про-

лиферация, дифференциация, миграция, активация и выживание. За последние годы при многих типах рака людей и животных показаны нарушения функции тирозинкиназы, такие как мутации или избыточная экспрессия [63]. При ТКО собак мутации в гене *c-kit* присутствуют в 30–40 % опухолей, и в опухолях высокой степени злокачественности их распространенность выше [42, 109].

Маситиниб (Масивет) и тоцераниба фосфат (Палладия) — ингибиторы тирозинкиназы, лицензированные для лечения собак с неоперабельными ТКО II и III степеней. Оба препарата показали свою эффективность при монотерапии в проспективных клинических исследованиях на собаках [45, 64]. В недавнем исследовании собак с ТКО, получавших маситиниб, частота ответа составила примерно 50 %, а медиана времени выживания (МВВ) собак, отвечавших на терапию маситинибом, — 630 дней в сравнении с 137 днями среди животных без ответа [100]. Наиболее распространенные нежелательные явления были гематологическими и желудочно-кишечными, за которыми следовала энтеропатия с потерей белка. Появляются данные в пользу большей эффективности маситиниба при менее агрессивных опухолях [73].

В 2012 г., после нескольких конференций европейских ветеринарных онкологов и других заинтересованных сторон, был опубликован Европейский согласованный документ о ТКО у собак [10]. Целью этого документа, основанного главным образом на международных опубликованных исследованиях с сильным упором на доказательную базу, было формирование основ для нашего текущего понимания данного заболевания.

### Лимфома собак

Лимфома (злокачественная лимфома) — распространенное неопластическое заболевание у собак, вызывающее значительный интерес у ветеринаров, так как это один из видов «рака» мелких домашних животных, лучше всего поддающийся лечению. С 1973 г., когда было впервые показано, что преднизолон, циклофосфамид и винкристин подходят для лечения лимфомы собак [101], появились многочисленные публикации, описывающие ответ этого заболевания на различные протоколы химиотерапии, в том числе одиночные препараты, такие как доксорубин, простые комбинированные протоколы, состоящие из циклофосфамида, винкристина и преднизолона, и более интенсивные сочетания, включающие такие препараты, как доксорубин и L-аспарагиназу [22, 27, 32, 52, 65, 66, 88]. Во всех этих публикациях описывается частота ремиссии от 75 до 90 % со средним временем выживания или МВВ от 6 до 15 месяцев; эмпирические данные дают основания предполагать лучший ответ на более интенсивные протоколы, содержащие доксорубин, однако рандомизированные контролируемые клинические исследования не проводились. Кроме того, при этих «традиционных» протоколах химиотерапии ответ, по-видимому, «достигает потолка», таким образом, использование дополнительных или других цитотоксических препаратов не увеличивает время выживания.

В большинстве этих клинических серий случаев многоцентровая лимфома рассматривалась как одна нозологическая единица, однако в каждой серии клинических случаев наблюдалась значительная вариабельность ответа, при некоторых опухолях ответ был быстрым и устойчивым, тогда как другие рецидивировали и становились устойчивыми к терапии за короткое время, а некоторые совершенно не отвечали. Это дает основания предполагать существование разных подтипов лимфомы с разным биологическим поведением и ответом на лечение.

Некоторые из первых моноклональных антител, разработанные и использовавшиеся для собак, были предназначены для идентификации разных популяций лимфоцитов [76]. Как результат, показано, что иммунофенотип лимфомы является важным прогностическим показателем, при этом при В-клеточных опухолях прогноз лучше, чем при Т-клеточных [33]. Однако так как 60 % лимфом собак В-клеточные и по-прежнему существует значительная вариабельность ответа опухоли и выживания в этой группе, знание, к какому типу — В- или Т-клеточному — относится опухоль, само по себе не позволяет клиницисту установить окончательный прогноз, чтобы дать базовые рекомендации по лечению [86].

Предпринималось много попыток классифицировать лимфомы собак по гистологическим критериям, однако пока еще нет общепринятой клинически значимой системы классификации этого заболевания. Хотя некоторые гистологи выступают в пользу рабочей формулы Национального онкологического института США, Кильская классификация представляется наиболее подходящей для злокачественной лимфомы собак, так как не уделяет большого внимания структуре, которая у собак почти всегда диффузная, и позволяет точнее подразделять лимфомы высокой степени злокачественности [44, 102]. Классификация опухолей кроветворной системы у домашних животных ВОЗ была недавно обновлена [104], и теперь это всеобъемлющая классификация с подразделением по иммунофенотипу, отражающая классификацию опухолей кроветворной системы человека. Однако прогностическое значение этой классификации не подтверждено, также она не нашла широкого распространения в коммерческих ветеринарных гистологических лабораториях в Великобритании. Французская группа использовала обновленную Кильскую классификацию для создания клинически значимой классификации лимфомы собак [39] и с помощью этой морфологической классификации 57 клинических случаев смогла идентифицировать субпопуляции лимфомы собак, коррелировавшие не только с клинической картиной, но и с ответом на лечение и прогнозом [86]. Позднее эта группа идентифицировала Т- и В-клеточные лимфомы высокой и низкой степени злокачественности и субпопуляции внутри каждой из этих групп, имеющие разные проявления и по-разному отвечающие на лечение ([87] — таблица). Somazzi & Gelain [24] использовали проточную цитометрию для уточнения цитологического диагноза лимфомы собак, а также молекулярное профилирование для выявления подтипов лимфомы собак с различными

прогнозами [40]. В результате всех этих исследований мы теперь понимаем, что лимфома собак — это не одна нозологическая единица, и существует много (возможно, более 20) подтипов, различающихся клиническим поведением и терапевтическим откликом. На данный момент некоторые подтипы хорошо описаны, в то время как другие — хуже. Тогда как некоторые подтипы можно диагностировать методом проточной цитометрии, для подтипов, требующих оценки структуры либо оценки лимфатических узлов или селезенки, необходимо гистологическое исследование. Таким образом, в подобных случаях настоятельно рекомендуется иссечение лимфатического узла для подтверждения и уточнения цитологического диагноза [94]. Между Европой и США нет согласия в классификации лимфомы собак, однако, по-видимому, во всех трех группах разрабатываются прогностически значимые схемы (за исключением определенных подтипов с конкретной локализацией, таких как первичная лимфома селезенки):

- диффузная круглоклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) — самая распространенная форма у собак;
- лимфобластная периферическая Т-клеточная лимфома высокой степени злокачественности — обычно с неблагоприятным прогнозом;
- мелкоклеточные Т-клеточные лимфомы низкой степени злокачественности (Т-зона) — с более медленным прогрессированием и тенденцией к наибольшему времени выживания.

**Таблица. Классификация лимфомы собак [87]**

<b>В-клеточная лимфома</b>	
<p>В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности (n = 81):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• разновидность из малых лимфоцитов (n = 2)</li> <li>• полиморфно-клеточная разновидность (n = 1)</li> <li>• пограничная зона (n = 66)</li> <li>• центробластная/центроклеточная (n = 3)</li> </ul>	<p>В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (n = 307):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• центробластная мономорфная (n = 4)</li> <li>• центробластная полиморфная (n = 234)</li> <li>• иммунобластная (n = 47)</li> <li>• анапластическая/средостенная (n = 1)</li> <li>• тип Беркитта (n = 10)</li> <li>• плазмцитиодная (n = 6)</li> </ul>
<b>Т-клеточная лимфома</b>	
<p>Из предшественников Т-клеток — лимфобластная (n = 17)</p> <p>Из зрелых Т-клеток (n = 126):</p> <p>низкой степени злокачественности (n = 126)</p> <p>Из мелких прозрачных клеток, Т-зона (n = 20):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• полиморфно-клеточная (n = 1)</li> <li>• плейоморфная мелкоклеточная (n = 5)</li> </ul>	<p>Высокой степени злокачественности (n = 100):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• плейоморфная смешанная (n = 39)</li> <li>• плейоморфная крупноклеточная (n = 13)</li> <li>• иммунобластная (n = 7)</li> <li>• плазмцитиодная (n = 19)</li> <li>• агрессивная из крупных зернистых клеток (n = 1)</li> </ul>

Поскольку имеются некоторые доказательства, что Т-клеточные лимфомы могут быть чувствительнее к ломустину и хуже отвечать на доксорубин, многие ветеринарные онкологи теперь лечат В- и Т-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности по-другому и чаще применяют протоколы на основе доксорубина (например, CHOP) при DLBCL

и ломустина (LOP или LOPP) для лечения Т-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности, хотя рандомизированных контролируемых исследований для подтверждения такого подхода не проводилось [21, 77]. Хлорамбуцил показал некоторую пользу при лечении мелкоклеточных Т-клеточных лимфом низкой степени злокачественности, кишечной лимфомы [62]. Для более подробного обзора современного подхода к лечению лимфомы собак читателю рекомендуется обратиться к некоторым недавним обзорным статьям [67, 68].

Как можно понять, подход к диагностике и лечению лимфомы у собак в настоящее время недостаточно стандартизирован, и между разными учреждениями имеются значительные различия. В 2015 г. была учреждена Европейская сеть по лимфоме собак в качестве инициативы по разработке согласованных рекомендаций по диагностике и лечению лимфомы собак [25]. По-прежнему необходима дальнейшая совместная работа для стандартизации клинического подхода к лимфоме собак, чтобы разработать рекомендации и накопить информацию для клинических исследований и принятия решений в этой области в будущем.

### Будущие направления

Этот обзор посвящен достижениям в ветеринарной онкологии за последние 60 лет, на основании которых формировалась наша современная клиническая практика. Заглядывая вперед, некоторые интересные разработки в области интервенционной онкологии и иммунотерапии, вероятно, окажут влияние на клиническую практику за следующие 10–15 лет, и некоторые из них, например вакцина против меланомы собак (Онцепт производства компании Мериал), уже доступны для применения в ветеринарии. Недавно была рассмотрена потенциальная возможность модулирования иммунной системы с помощью препаратов, модифицирующих биологические реакции (например, цитокинов), иммуногенной терапии, вакцин против рака, иммунотерапии на основе иммунных клеток и моноклональных антител в работе Killick *et al.* [55]. За последние 30 лет интервенционная онкология стала распространенной практикой в медицине и дает возможность альтернативного или, в некоторых случаях, дополнительного варианта лечения некоторых видов рака у людей. За последние несколько лет отмечается рост числа интервенционных онкологических процедур у домашних животных. Для собак успешно применяются технологии стентирования для облегчения обструкции мочеиспускательного канала злокачественными новообразованиями [9]. Позднее сходные техники начали применять при обструкции мочеточников, пищевода, ободочной кишки и крупных сосудов злокачественными новообразованиями [8, 49, 96]. При внутриаартериальной химиотерапии, трансартериальной эмболизации и химической эмболизации применяется артериальный доступ (через бедренную или сонную артерию) для установки катетеров и проволочных проводников под флюороскопическим контролем к артерии, питающей опухоль,

и последующей доставки химиотерапевтических и/или эмболических препаратов непосредственно в опухоль.

Радиочастотная абляция и микроволновая абляция — вероятно, наиболее широко используемые малоинвазивные техники в медицине. В обеих техниках используется тепло, генерируемое магнитным полем, и электрический ток соответственно, и обе вызывают коагуляционный некроз. Эти методы изредка применяются в ветеринарии для лечения первичного гиперпаратиреоза, а эффективность микроволновой абляции при мелких метастатических опухолях печени и легких оценивалась всего в двух публикациях, описывающих клинические случаи [69, 85, 112]. К сожалению, и радиочастотную, и микроволновую абляцию можно использовать только при мелких опухолях — обычно менее 3 см, что ограничивает ее применение на более поздних стадиях болезни. Хотя интервенционная онкология в ветеринарии по-прежнему находится в зачаточном состоянии, вероятно, что по мере быстрого роста знаний, навыков и сотрудничества между разными ветеринарными специалистами она станет стандартной практикой лечения многих опухолевых заболеваний в ближайшем будущем.

В заключение, хотя ветеринарная онкология прошла долгий путь за прошедшие 60 лет, в наших знаниях и понимании новообразований у животных-компаньонов остались значительные пробелы, и доказательная база для многих использующихся в настоящее время диагностических и терапевтических подходов слабая. Ветеринарному онкологическому сообществу следует двигаться к разрешению многих из этих стоящих вопросов с помощью правильно спланированных, крупномасштабных, многоцентровых совместных программ клинических исследований. Огромные достижения в лечении онкологических заболеваний у людей с помощью целенаправленной терапии, например при помощи антител или низкомолекулярных ингибиторов киназ, а также в молекулярном анализе отдельных опухолей, уже ведут к более индивидуальному подбору терапии рака для каждого пациента/опухоли. Таким образом, это интересное время, и нам нужно работать сообща, чтобы реализовать сходные возможности для наших ветеринарных онкологических пациентов.

### Благодарности

Автор выражает благодарность за ценный вклад коллегам: Антонио Джулиано (интервенционная онкология), Фернандо Константино-Казаса (срезы для случая 1), Кассию Хэр и Сабину Хаммер за вклад в случаи 2 и 3 и связанный текст.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Литература

1. Avery, P. R., Burton, J., Bromberek, J. L., *et al.* (2014) Flow cytometric characterization and clinical outcome of CD4+ T-cell lymphoma in dogs: 67 cases // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **58**, 538–46
2. Adams, V. J., Evans, K. M., Sampson, J., *et al.* (2010) Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK // *Journal of Small Animal Practice* **51**, 512–524



3. Affolter, V. K. & Moore, P. F. (2002) Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs // *Veterinary Pathology* **39**, 74–83
4. Agthe, P., Caine, A. R., Gear, R. N., et al. (2009) Prognostic significance of specific magnetic resonance imaging features in canine nasal tumours treated by radiotherapy // *Journal of Small Animal Practice* **50**, 641–648
5. Armbrust, L. J., Biller, D., Bamford, A., et al. (2012) Comparison of three-view thoracic radiography and tomography for detection of pulmonary nodules in dogs with neoplasia // *JAVMA* **240**, 1088–1094
6. Aubry, O. A., Spangler, E. A., Scheis, S. E., et al. (2014) Evaluation of bone marrow aspirates from multiple sites for staging canine lymphoma and mast cell tumours // *Veterinary & Comparative Oncology* **12**, 58–66
7. Baker, G. J. (1972) Treatment of malignant neoplasia // *Surgical Management. Journal of Small Animal Practice* **13**, 373–379
8. Berent, C. W., Beal, M., Brown, D. C., et al. (2011) Use of indwelling, double-pigtail stents for treatment of malignant ureteral obstruction in dogs: 12 cases (2006–2009) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **238**, 1017–1025
9. Blackburn, A. L., Berent, A. C., Weisse, C. W., et al. (2013) Brown Evaluation of outcome following urethral stent placement for the treatment of obstructive carcinoma of the urethra in dogs: 42 cases (2004–2008) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **242**, 59–68
10. Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., et al. (2012) European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats // *Veterinary and Comparative Oncology* **10**, e1–e29
11. Bonnett, B. N. & Egenvall, A. (2010) Age patterns of disease and death in insured Swedish dogs. *Cats and Horses* // *Journal of Comparative Pathology* **142**:S33, S38
12. Bonnett, B. N., Egenvall, A., Olson, P., et al. (1997) Mortality in insured Swedish dogs: rates and causes of death in various breeds // *Veterinary Record* **141**, 40–44
13. Bookbinder, P. F., Butt, M. T. & Harvey, H. J. (1992) Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow and buffy coat cytological specimens in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **200**, 1648–1650
14. Bostock, D. E. (1973) The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs // *Journal of Small Animal Practice* **14**, 27–41
15. Bostock, D. E. & Owen, L. N. (1972) Chemotherapy of canine and feline neoplasia // *Journal of Small Animal Practice* **13**, 359–367
16. Bray, J. P. (2016) Soft tissue sarcoma in the dog — part 1: a current review // *Journal of Small Animal Practice* **57**, 510–519
17. Bray, J. P. (2016) Soft tissue sarcoma in the dog — part 2: surgical margins, controversies and a comparative review // *Journal of Small Animal Practice* **58**, 63–72
18. 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
19. Bronden, L. B., Nielsen, S. S., Toft, N., et al. (2010) Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark // *Veterinary Record* **166**, 586–590
20. Bronson, R. T. (1982) Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds // *American Journal of Veterinary Research* **43**, 2057–2059
21. Brown, P. M., Tzannes, S., Nguyen, S., et al. (2018) LOPP chemotherapy as first line treatment for dogs with T cell lymphoma // *Veterinary and Comparative Oncology* **16**, 108–113
22. Carter, R. F., Harris, C. K., Withrow, S. J., Valli, V. E. O. & Susaneck, S. J. (1987) Chemotherapy of canine lymphoma with histopathological correlation: doxorubicin alone compared to COP as first treatment regimen // *Journal of the American Animal Hospital Association* **23**, 587–596
23. Chase, D., Bray, J. & Ide, A. (2009) Outcome following removal of canine spindle cell tumours in first opinion practice: 104 cases // *Journal of Small Animal Practice* **50**, 568–574
24. Comazzi, S. & Gelain, M. E. (2011) Use of flow cytometric immunophenotyping to refine the cytological diagnosis of canine lymphoma // *Veterinary Journal* **188**, 149–155
25. Comazzi, S., Marconato, L., Argyle, D. J., et al. (2015) The European Canine Lymphoma Network: a joining initiative to generate consensus guidelines for the diagnosis and therapy in canine lymphoma and research partnership // *Veterinary and Comparative Oncology* **13**, 494–497
26. Cotchin, E. (1959) Some tumours of dogs and cats of comparative veterinary and human interest // *Veterinary Record* **71**, 1040–1050
27. Cotter, S. M. (1983) Treatment of lymphoma and leukaemia with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone: I treatment of dogs // *Journal of the American Animal Hospital Association* **19**, 159–165
28. Deravi, N., Berke, O., Woods, J. P. & Bienzie, D. (2017) Specific immune types of canine T cell lymphoma are associated with different outcomes // *Veterinary Immunology and Immunopathology* **191**, 5–13
29. Demetriou, J. L., Brearely, M. J. & Constantino-Casas, F. (2012) Intentional marginal excision of canine limb sarcoma followed by radiotherapy // *The Journal of Small Animal Practice* **53**, 174–181
30. Dennis, M. M., McSporran, K. D., Bacon, N. J., et al. (2011) Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs // *Veterinary Pathology* **48**, 73–84
31. Dernell, W. S., Withrow, S. J., Kuntz, C. A., et al. (1998) Principles of treatment for soft tissue sarcoma // *Clinical Techniques in Small Animal Practice* **13**, 59–64
32. Dobson, J. M. & Gorman, N. T. (1994) Canine multicentric lymphoma II: response to treatment by two different chemotherapeutic protocols // *The Journal of Small Animal Practice* **35**, 9–15
33. Dobson, J. M., Blackwood, L. B., McInnes, E. F., et al. (2001) Prognostic variables in canine multicentric lymphosarcoma // *The Journal of Small Animal Practice* **42**, 377–384
34. Dobson, J. M., Samuel, S., Milstein, H., et al. (2002) Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs // *The Journal of Small Animal Practice* **43**, 240–246
35. Dobson, J., Cohen, S. & Gould, S. (2004) Treatment of canine mast cell tumours with prednisolone and radiotherapy // *Veterinary and Comparative Oncology* **2**, 132–141
36. Dorn, C. R., Taylor, D. O., Schneider, R., et al. (1968) Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa counties, California II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County // *Journal of the National Cancer Institute* **40**, 307–318
37. Ehrhart, N. (2005) Soft tissue sarcomas in dogs: a review // *Journal of the American Animal Hospital Association* **41**, 241–246
38. Fernebro, J., Wiklund, M., Jonsson, J., et al. (2006) Focus on the tumour periphery in MRI evaluation of soft tissue sarcoma: infiltrative growth signifies poor prognosis // *Sarcoma* **21251**, 1–5
39. Fournel-Fleury, C., Magnol, J. P., Bricaire, P., et al. (1997) Cytohistological and immunological classification of canine malignant lymphomas: comparison with human non-Hodgkin's lymphomas // *Journal of Comparative Pathology* **117**, 35–59
40. Frantz, A. M., Sarver, A. L., Ito, D., et al. (2013) Molecular profiling reveals prognostically significant subtypes of canine lymphoma // *Veterinary Pathology* **50**, 693–703
41. Friedrichs, K. R., Thomas, C., Plier, M., et al. (2010) Evaluation of serum ferritin as a tumor marker for canine histiocytic sarcoma // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **24**, 904–911
42. Gil da Costa, R. M. (2015) C-kit as a prognostic and therapeutic marker in canine cutaneous mast cell tumours // *From laboratory to clinic Vet J* **205**, 5–10
43. Goldschmidt, M. H. & Shofer, F. S. (1992) Skin Tumours of the Cat and Dog. Pub Pergamon Press, Oxford, NY, USA
44. Greenlee, P. G., Filippa, D. A., Quimby, F. W., et al. (1990) Lymphoma in dogs. A morphologic, immunologic and clinical study // *Cancer* **66**, 480–490
45. Hahn, K. A., Ogilvie, G. & Rusk, T. (2008) Masitinib is a safe and effective treatment for canine mast cell tumours // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **22**, 1301–1309
46. Hayes, A., Adams, V., Smith, K., et al. (2007) Vinblastine and prednisolone chemotherapy for surgically excised grade III canine cutaneous mast cell tumours // *Vet comp Oncol. Sep 5*, 168–176
47. Hendrick, M. J., Goldschmidt, M. H., Shofer, F. S., et al. (1992) Postvaccinal sarcomas in the cat, epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminium // *Cancer Research* **52**, 5391–5394
48. 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
49. Hume, D. Z., Solomon, J. A. & Weisse, C. (2006) Palliative stenting for malignant colonic obstruction in two cats // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **228**, 392–396
50. Jourdir, T.-M., Moste, C., Bonnet, M.-C., et al. (2003) Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcoma using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL) // *Gene Therapy* **10**, 2126–2132
51. Kamstock, D. A., Ehrhart, E. J., Getzy, D., et al. (2011) Recommended guidelines for submission, trimming margin evaluation and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology // *Veterinary Pathology* **48**, 19–31
52. Keller, E. T., MacEwen, E. G., Rosenthal, R. C., et al. (1993) Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy with doxorubicin for canine lymphoma // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **7**, 289–295
53. Keller, S. M., Vernau, W. & Moore, P. F. (2016) Clonality testing in veterinary medicine: a review with diagnostic guidelines // *Veterinary Pathology* **53**, 711–725
54. Kerlin, R. L. & Hendrick, M. J. (1996) Malignant fibrous histiocytoma and malignant histiocytosis in the dog — convergent or divergent phenotypic differentiation? // *Veterinary Pathology* **33**, 713–716
55. Killick, D. R., Stell, A. J. & Catchpole, B. (2015) Immunotherapy for cancer — is it time to go back to the future? // *Journal of Small Animal Practice* **56**, 229–241
56. Kiupel, M., Webster, J. D., Bailey, K. L., et al. (2011) Proposal of a 2-tier histological grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior // *Veterinary Pathology* **48**, 147–155
57. Koher, G. & Milstein, C. (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity // *Nature* **256**, 495–497
58. Kraun, M. B., Nelson, N. C. & Hollinger, C. (2015) Imaging diagnosis — computed tomographic, surgical and histopathological characteristics of and infiltrative aniolipoma in a dog // *Veterinary Radiology & Ultrasound* **56**, E31–E35
59. Krick, E. L., Billings, A. P., Shofer, F. S., et al. (2009) Cytological lymph node evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: association with grade and survival // *Veterinary and Comparative Oncology* **7**, 130–138
60. 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
61. Ladlow, J. (2013) Injection site-associated sarcoma in the cat: treatment recommendations and results to date // *Journal of Feline Medicine and Surgery* **15**, 409–418

62. Lane, J., Price, J., Moore, A., *et al.* (2018) Low-grade gastrointestinal lymphoma in dogs: 20 cases (2010 to 2016) // *Journal of Small Animal Practice* **59**, 147–153
63. London, C. (2004) Kinase inhibitors in cancer therapy // *Veterinary and Comparative Oncology* **2**, 177–193
64. London, C. A., Malpas, P. B. & Wood-Follis, S. L. (2009) Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision // *Clinical Cancer Research* **15**, 3856–3865
65. MacEwen, E. G., Brown, N. O., Patnaik, A. K., *et al.* (1981) Cyclic combination chemotherapy of canine lymphosarcoma // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **178**, 1178–1181
66. Madewell, B. R. (1975) Chemotherapy for canine lymphosarcoma // *American Journal of Veterinary Research* **36**, 1525–1528
67. Marcanato, L. (2011) The staging and treatment of multicentric high-grade lymphoma in dogs: a review of recent developments and future prospects // *Veterinary Journal* **188**, 34–38
68. Marcanato, L., Polton, G. A., Sabatini, S., *et al.* (2017) European canine lymphoma network. Conformity and controversies in the diagnosis. Staging and follow-up evaluation of canine nodal lymphoma: a systematic review of the last 15 years of published literature // *Veterinary and Comparative Oncology* **15**, 1029–1040
69. Mazzaccari, K., Boston, S. E., Toskich, B. B., *et al.* (2017) Video-assisted microwave ablation for the treatment of a metastatic lung lesion in a dog with appendicular osteosarcoma and hypertrophic osteopathy // *Veterinary Surgery* **46**, 1161–1165
70. McCaw, D. L., Miller, M. A., Ogilvie, G. K., *et al.* (1994) Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisone // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **8**, 406–408
71. McKnight, J. A., Maudlin, 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
72. Merlo, D. F., Rossi, L., Pellegrino, C., *et al.* (2008) Cancer incidence in pet dogs; findings of the animal tumor registry on Genoa, Italy // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **22**, 976–984
73. Miller, R. L., VanLelyvel, S., Warland, J., *et al.* (2016) A retrospective review of treatment and response of high-grade mast cell tumours in dogs // *Veterinary & Comparative Oncology* **14**, 361–370
74. Mischke, R., Waterson, M. & Eckersall, P. D. (2007) Changes in C-reactive protein and haptoglobin in dogs with lymphatic neoplasia // *The Veterinary Journal* **174**, 188–192
75. Mochizuki, H., Shapiro, S. G. & Breen, M. (2015) Detection of BRAF mutation in urine DNA as a molecular diagnostic for canine urothelial and prostatic carcinoma // *PLoS One* **10**, e0144170
76. Moore, P. F., Rossitto, P. V., Danilenko, D. M., *et al.* (1992) Monoclonal antibodies specific for canine CD4 and CD8 define functional T-lymphocyte subsets and high density expression of CD4 by canine neutrophils // *Tissue Antigens* **40**, 75–85
77. Morgan, E., O'Connell, K., Thomson, M., *et al.* (2018) Canine T cell lymphoma treated with lomustine, vincristine procarbazine and prednisolone chemotherapy in 35 dogs // *Veterinary and Comparative Oncology* **16**, 622–629
78. Moulton, J. E. (1961) Tumors in Domestic Animals. 1st edn. University of California Press, Berkeley, Los Angeles
79. Nolan, M. W. & Dobson, J. M. (2018) The future of radiotherapy in small animals — should the fractions be coarse or fine? // *Journal of Small Animal Practice* **59**, 521
80. Owen, L. N. (1960) Recent treatments of malignant neoplasia // *Journal of Small Animal Practice* **1**, 116–129
81. Park, S. B., Park, J. M., Moon, S. H., *et al.* (2018) Role of 18F-FDG PET/CT in patients without known primary malignancy with skeletal lesions suspicious for cancer metastasis // *PLoS One* **13**, e0196808
82. Patnaik, A. K., Ehler, W. J. & MacEwen, E. G. (1984) Canine cutaneous mast cell tumour: morphologic grading and survival time in 83 dogs // *Veterinary Pathology* **21**, 469–474
83. Pierezan, F., Mansell, J., Ambrus, A., *et al.* (2014) Immunohistochemical expression of ionized calcium binding adapter molecule 1 in cutaneous histiocytic proliferative, neoplastic and inflammatory disorders of dogs and cats // *Journal of Comparative Pathology* **151**, 347–351
84. Planellas, M., Bassols, A., Siracusa, C., *et al.* (2009) Evaluation of serum haptoglobin and C-reactive protein in dogs with mammary tumors // *Veterinary Clinical Pathology* **38**, 348–352
85. Pollard, R. E., Long, C. D., Nelson, R. W., *et al.* (2001) Percutaneous ultrasonographically guided radiofrequency heat ablation for treatment of primary hyperparathyroidism in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **218**, 1106–1110
86. Ponce, F., Magnol, J. P., Ledieu, D., *et al.* (2004) Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy // *The Veterinary Journal* **167**, 158–166
87. Ponce, F., Marchal, T., Magnol, J. P., *et al.* (2010) A morphologic study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology // *Veterinary Pathology* **47**, 414–433
88. Postorino, N. C., Susaneck, S. J., Withrow, S. J., *et al.* (1989) Single agent therapy with adriamycin for canine lymphoma // *Journal of the American Animal Hospital Association* **25**, 221–225
89. Priester, W. A. & McKay, F. W. (1980) The occurrence of tumors in domestic animals // *National Cancer Institute Monograph* **54**, 158
90. Prpich, C. Y., Santamaria, A. C., Simcock, J. O., *et al.* (2013) Second intention healing after wide excision of soft tissue sarcomas in the distal aspects of the limbs in dogs: 31 cases (2005–2012) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **244**, 187–194
91. Rassnick, K. M., Moore, A. S., Williams, L. E., *et al.* (1999) Treatment of canine mast cell tumours with CCNU (Lomustine) // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **13**, 601–605
92. Reid-Smith RJ, Bonnett BN, Martin SW, *et al.* (2000) The incidence of neoplasia in the canine and feline patient populations of private veterinary practices in southern Ontario. Proceedings of the 9th symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics. Colorado, August 2000, p 935–955.
93. Romatowski, J. (1997) Recommendations of the vaccine-associated feline sarcoma task force // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **210**, 890
94. Sayag, D., Flournel-Fleury, C. & Ponce, F. (2018) Prognostic significance of morphotypes in canine lymphoma. A systematic review of literature vet com // *Oncology* **16**, 12–19
95. Scase, T. J., Edwards, D., Miller, J., *et al.* (2006) Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **20**, 151–158
96. Schlicksup, C., Weisse, A. & Berent, J. A. (2009) Solomon use of endovascular stents in three dogs with Budd-Chiari syndrome // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **235**, 544–550
97. Selting, K. A., Ringold, R., Husbands, B., *et al.* (2016) Thymidine kinase type 1 and C-reactive protein concentrations in dogs with spontaneously occurring cancer // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **30**, 1159–1166
98. Silver, I. A. (1972) Use of radiotherapy for the treatment of malignant neoplasms // *Journal of Small Animal Practice* **13**, 351–358
99. Skinner, O. T., Boston, S. E., Giglio, R. E., *et al.* (2018) Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography for assessment of mandibular and medial retropharyngeal lymph node metastasis in dogs with oral and nasal cancer // *Veterinary and Comparative Oncology* **16**, 562–570
100. Smrkovski, O. A., Essick, L., Rohrbach, B. W., *et al.* (2013) Masitinib mesylate for metastatic and non-resectable canine cutaneous mast cell tumours // *Veterinary and Comparative Oncology* **13**, 314–321
101. Squire, R. A., Bush, M., Melby, E. C., *et al.* (1973) Clinical and pathological study of canine lymphoma: clinical staging, cell classification and therapy // *Journal of the National Cancer Institute* **51**, 565–574
102. Teske, E., Wisman, P., Moore, P. F., *et al.* (1994) Histological classification and immunotyping in canine malignant lymphomas. An unexpected high frequency of T-cell lymphomas with B-cell morphology // *Experimental Haematology* **22**, 1179–1187
103. Tilki, D., Kin, S., Dall'Era, M. A., *et al.* (2015) Ultrasensitive prostate specific antigen and its role after radical prostatectomy: A systematic review // *The Journal of Urology* **193**, 1525–1531
104. Valli, V. E., Jacobs, R. M., Parodi, A. L., *et al.* (2002) WHO Histological Classification of Haematopoietic Tumours of Domestic Animals, Pub by Armed Forces Institute of Pathology, Vol. 3. American Registry of Pathology, Washington DC Second series
105. Van Lelyveld, S., Miller, R., Warland, J., *et al.* (2015) Comparison of Ki67 and mitotic index for predicting outcome in canine mast cell tumours // *Journal of Small Animal Practice* **56**, 312–319
106. Vascellari, M., Baioni, E., Ru, G., *et al.* (2009) Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats // *BMC Veterinary Research* **5**, 39
107. Von Euler, H. P., Rivera, P., Aronsson, A. C., *et al.* (2009) Monitoring therapy in canine malignant lymphoma and leukaemia with serum thymidine kinase 1 activity — evaluation of a new, fully automated non-radiometric assay // *International Journal of Oncology* **34**, 505–510
108. Warland, J., Amores-Fuster, I., Newbury, W., *et al.* (2014) The utility of staging in canine mast cell tumours // *Veterinary & Comparative Oncology* **12**, 287–298
109. Webster, J. D., Kiupel, M. & Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2006) Evaluation of the kinase domain of c-KIT in canine cutaneous mast cell tumors // *BMC Cancer* **6**, 85
110. Weishaar, K. M., Thamm, D. H., Warley, D. R., *et al.* (2014) Correlation of nodal mast cells with clinical outcome in dogs with mast cell tumour and a proposed classification system for the evaluation of nodal metastases // *Journal of Comparative Pathology* **151**, 329–338
111. Wisner, E. R., Dickinson, P. J. & Higgins, R. J. (2011) Magnetic resonance imaging features of canine intracranial neoplasia // *Veterinary Radiology and Ultrasound* **52**, S52–S61
112. Yang, T., Case, J. B., Boston, S., *et al.* (2017) Microwave ablation for treatment of hepatic neoplasia in five dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **250**, 79–85

# Предложенная техника одностадийной реконструкции препуция у кобеля

**Цель:** описать осевой лоскут с обратным направлением кровотока на основе поверхностной ветви дорсальной артерии пениса и его использование для реконструкции препуция.

**Материалы и методы:** было взято 10 пенисов от трупов собак; пять использовались для описания дерматома, снабжаемого поверхностной ветвью дорсальной артерии пениса, а пять — чтобы показать перфузию кожного лоскута. Поверхностная ветвь дорсальной артерии пениса была найдена флюороскопически путем инъекции контрастного материала в дорсальную артерию пениса. Затем эту артерию катетеризировали и вводили метиленовый синий, чтобы установить область перфузии. Сножный лоскут формировали путем разреза кожи на всю ее толщину на уровне свода по окружности пениса. Лоскут формировали, оттягивая отсеченный конец к концу пениса и отпрепаровывая кожу. Лоскут считали достаточно длинным, когда отсеченный конец лоскута достигал уровня отверстия мочеиспускательного канала. Мы также описываем случай резекции препуция и реконструкции с помощью такого лоскута.

**Результаты:** с помощью инъекции метиленового синего было показано артериальное кровоснабжение лоскута. Такой лоскут был успешно использован в клиническом случае после резекции тучноклеточной опухоли препуция, хотя после операции образовалась небольшая зона некроза лоскута на всю его толщину, зажившая вторичным натяжением.

**Клиническая значимость:** эта техника может использоваться для одноступенчатой реконструкции препуция.

J. Milgram<sup>1,\*</sup>, E. Yas-Natan\*, H. Benzioni-Bar\* and A. Shipov\*

\*Ветеринарный госпиталь при ветеринарной школе Корет, а/я 12, Реховот, 76100, Израиль

<sup>1</sup>Для переписки: josh.milgram@mail.huji.ac.il

*Journal of Small Animal Practice* (2019) 60, 739–745 DOI: 10.1111/jsap.13073

Принято: 30 августа 2019 г.; опубликовано онлайн: 6 ноября 2019 г.

## ВВЕДЕНИЕ

У кобелей препуций поддерживает и защищает пенис. Покрывая шерстью кожа препуция (наружный листок) представляет собой единое целое с кожей вентральной поверхности живота, а у краниального отверстия — с бесшерстным внутренним листком препуция. Внутренний листок препуция занимает пространство от краниального отверстия препуция до свода, где сливается со стволом пениса. Бесшерстная кожа пениса простирается от отверстия мочеиспускательного канала до свода, где она сливается с внутренним листком [6].

Кровоснабжение препуция осуществляется через левую и правую дорсальные артерии пениса, а также левую и правую наружные срамные артерии. Дорсальная артерия пениса расщепляется каудальнее головки пениса на препуциальную ветвь, глубокую ветвь и поверхностную ветвь. Длинная часть головки снабжается кровью по этим трем ветвям, а также наружной срамной артерии. Поверхностная ветвь дорсальной артерии пениса проходит в краниальном направлении под кожей пениса, вентролатеральнее кости пениса. И поверхностная, и глубокая ветви дорсальной артерии пениса почти достигают кончика пениса [6], и, хотя анастомозы между этими сосудами не описаны, возможно, что они образуют анастомозы вблизи кончика пениса.

Хирургическое удаление препуция, частичное или полное, необходимо в случаях травм или новообразований. На препуции развиваются все типы кожных опухолей, наиболее распространены в этом месте тучноклеточные опухоли (ТКО) [9]. Дефект, образовавшийся после хирургического удаления краниальной части препуция, обычно удается закрыть первичным натяжением [10], однако при удалении больших фрагментов препуция необходима хирургическая реконструкция препуция или ампутация пениса и мошоночная или промежностная уретростомия [3, 4]. Для реконструкции кожи препуция можно использовать осевой лоскут, содержащий каудальную поверхностную надчревную артерию, и локальные лоскуты [3, 11].

В случаях дефекта препуция, затрагивающего все его слои, необходима реконструкция внутреннего листка для защиты пениса в дополнение к реконструкции кожи. При крупных дефектах препуция на всю его толщину для реконструкции необходимы лоскуты слизистой оболочки в сочетании с кожным лоскутом. Лоскуты слизистой оболочки, сходно с кожными лоскутами, необходимо накладывать на поверхность с достаточным количеством сосудов [2], и считается, что работать с ними сложно. Для реконструкции



препуция с помощью лоскутов слизистой оболочки рекомендуется двухстадийная процедура.

Описана реконструкция крупного травматического дефекта препуция кобеля, затрагивающего все слои, при помощи лоскута с двумя ножками, содержащего подкожное сплетение, и свободного лоскута из слизистой оболочки щеки. Чтобы закрыть краниальную часть пениса, потребовалась многостадийная процедура [11]. Также описан кольцевой лоскут из слизистой оболочки для лечения гипоспадий, потенциально подходящий для реконструкции препуция [6].

Опухоли препуция нередки, и в большинстве случаев требуется иссечение с широким захватом окружающих тканей. Оптимальной была бы простая одностадийная процедура, позволяющая широкую резекцию опухоли при сохранении пениса. Насколько нам известно, лоскуты из бесшерстной кожи пениса пока не описаны, однако, учитывая хорошее кровоснабжение пениса, вероятно, что формирование кожного лоскута в этом месте возможно. Нашей целью была разработка простой техники одностадийной реконструкции препуция. Целями этого исследования было описание осевого лоскута с обратным направлением кровотока на основе поверхностной ветви дорсальной артерии пениса, а также описание использования такого кожного лоскута для реконструкции препуция в клиническом случае. Исследование на трупах было проведено после клинического случая для изучения анатомических границ лоскута, учитывая частичный некроз лоскута в клиническом случае.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование на трупах было проведено после клинического случая; для него взяли 10 пенисов от трупов взрослых кобелей весом от 15 до 40 кг, подвергнутых эвтаназии по причинам, не связанным с этим исследованием, после получения письменного согласия владельцев. Пенис вместе с препуцием отделяли не позднее чем через 48 часов после эвтаназии. Мягкие ткани и пенис на 3 см каудальнее кости пениса отсекали, чтобы освободить препуций. Образцы заворачивали в марлю, смоченную физиологическим раствором, и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Затем перед исследованием каждый пенис оттаивали при комнатной температуре. Пять пенисов использовали для определения ангиосо-

ма поверхностной ветви дорсальной артерии пениса, а остальные пять — для оценки перфузии кожного лоскута после его формирования.

Чтобы определить ангиосом, находили поверхностную ветвь дорсальной артерии пениса с помощью торакоскопии и катетеризировали для инфузии метиленового синего (МС). В обе дорсальные артерии пениса через рассеченные концы вводили в/в катетер 20G и закрепляли хромированным кетгутом 4-0 (Ас-сут). Обе сопутствующие вены лигировали. К левому в/в катетеру подсоединяли в/в удлинительную магистраль, заполненную контрастным материалом (Омнипак 300 мг/мл, GE Healthcare Inc.), а к правому в/в катетеру — пустую в/в удлинительную магистраль для выведения контрастного материала из образца. Пенис извлекали из препуция и помещали под флюороскоп (Arcadis Avantic; Siemens) так, чтобы левая латеральная поверхность лежала на столе. Пенис снимали в режиме цифровой съемки (30 кадров в секунду) во время инъекции 5 мл контрастного вещества (рис. 1).

После идентификации поверхностной ветви дорсальной артерии пениса во время исследования с контрастом к ней подводили в/в катетер 26G и катетеризировали для инфузии МС (рис. 2А). После установки катетера 26G вводили изотонический физиологический раствор, чтобы выявить вытекание из артериол, рассеченных во время доступа. Более крупные артериолы, выявленные при помощи этой техники, зажимали или лигировали, что значительно снижало количество вытекшего раствора. Затем через в/в катетер 26G вводили 2 мл МС, что приводило к синему окрашиванию вышележащей кожи.

Для оценки перфузии кожного лоскута после его формирования в каждом образце находили правую и левую дорсальные артерии пениса и катетеризировали их с помощью в/в катетеров 20G, которые закрепляли хромированным кетгутом 4/0. Затем пенис извлекали из препуция, пока не показывался свод препуция. Кожу пениса надрезали скальпелем у свода по всей окружности пениса. Подкожные ткани отпрепаровывали, пока не становились видны поверхностные ветви левой и правой дорсальной артерии пениса. Артерии отделяли и рассекали с лигированием только каудальной культи хромированным кетгутом 4/0. Кожу отпрепаровывали по всей окружности (рис. 3А). По мере рассечения в краниальном направлении каудальный конец кожного лоскута заворачивали по всей

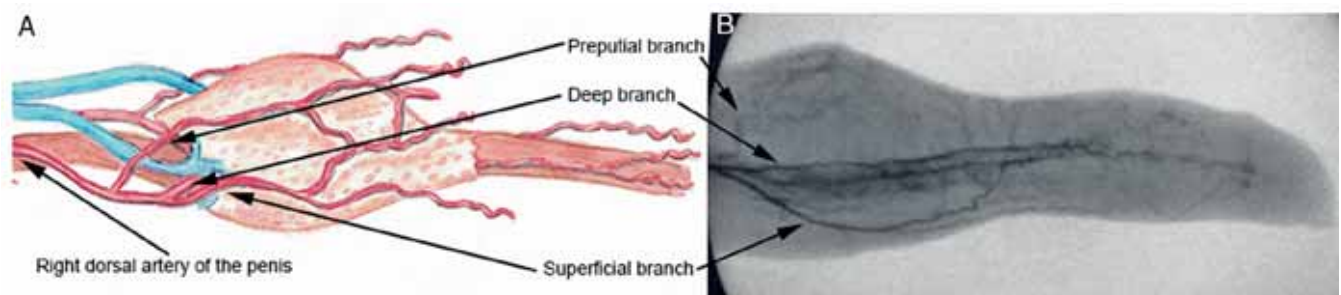


Рис. 1. Схематическое изображение (А) и флюороскопическое изображение (В), показывающие ветвление дорсальной артерии пениса. Кончик пениса находится в правой части изображения. На флюороскопическом изображении поверхностной ветви четко видны отходящие дорсальная и вентральная ветви (черные стрелки), снабжающие кровью кожу латеральной поверхности длинной части головки пениса, от луковичи *glans penis* до *corona glans penis*

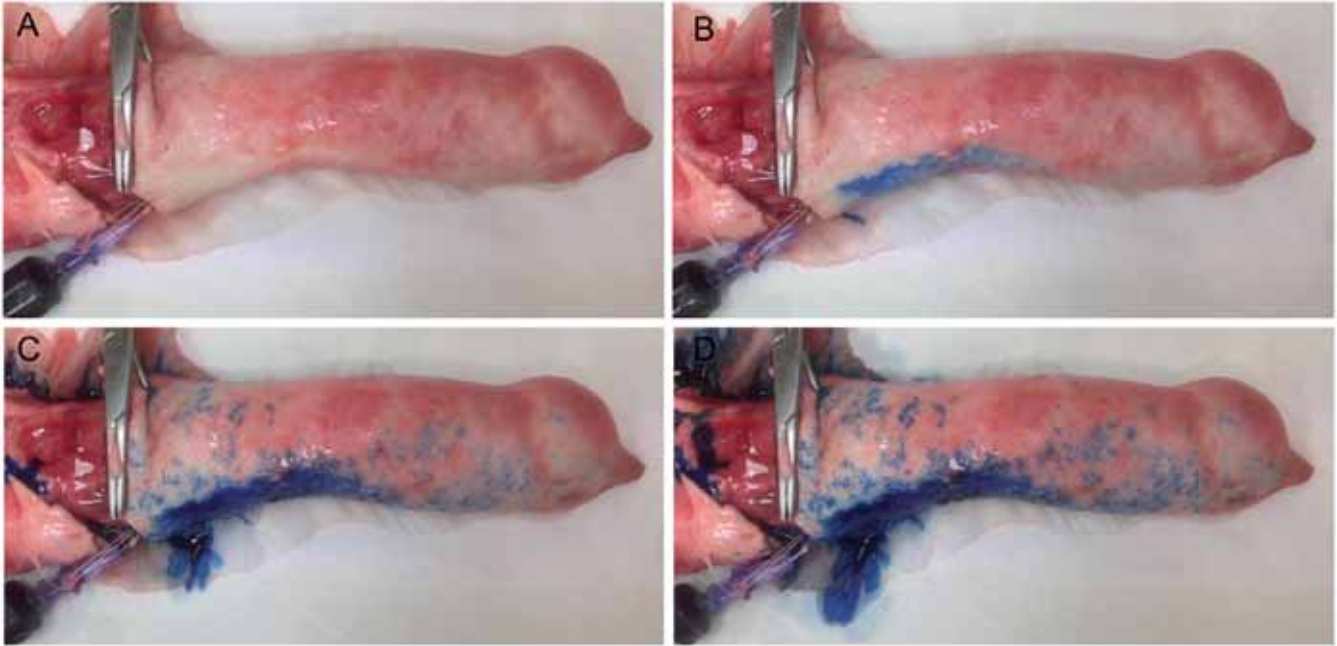


Рис. 2. Фотографии, показывающие область кожи длинной части *glans penis*, снабжающую кровью поверхностную ветвь дорсальной артерии пениса. Кончик пениса находится в правой части изображения. Фотографии сделаны до инъекции метиленового синего (МС) (А), после инъекции 0,5 мл (В), 1,0 мл (С) и 2,0 мл (D). В поверхностную ветвь устанавливали в/в катетер 26G (фиолетовый) и вводили МС, чтобы выявить зону перфузии этой артерии в коже. Хотя по всей головке пениса было видно пятнистое синее окрашивание кожи, основная зона окрашивания наблюдалась в латеральной части длинной части пениса, от *glans penis* до венчика пениса. Как видно на изображениях, основная зона окрашивания не пересекала среднюю линию с дорсальной или вентральной стороны

его окружности и оттягивали краниально, в результате чего обнажались глубокие ткани краниальной части *pars bulbus glandis* и каудальной части *pars longus glandis* каудальнее лоскута. Во время рассечения были видны дополнительные мелкие артерии, входящие в кожу пениса.

Сформированный лоскут считали достаточно длинным, когда срез лоскута достигал уровня отверстия мочеиспускательного канала. Местоположение складки у каудального конца лоскута помечали на внешней поверхности кожи пениса несмываемым маркером (рис. 3В). Эта метка позволяла оценить краниальную протяженность рассечения при возврате лоскута в исходное положение. Затем в левую и правую дорсальные артерии пениса одновременно вводили 2 мл МС и фиксировали характер кровоснабжения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Описание клинического случая

12-летний кастрированный кобель поступил в ветеринарный госпиталь при ветеринарной школе Корет с новообразованием в краниоventральной части препуция размером 10 см (рис. 4А). Общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови и анализ мочи не показали отклонений. Результаты тонкоигольной аспирации новообразования, паховых лимфатических узлов и селезенки в сочетании с рентгеновскими снимками грудной клетки указывали на диагноз ТКО без видимых метастазов. План лечения включал широкое иссечение опухоли, ампутацию пениса и мошоночную

уретростомию с последующей химиотерапией. Владелец не согласился с ампутацией пениса, поэтому был предложен менее агрессивный план операции с краевым иссечением опухоли и реконструкцией препуция осевым лоскутом. Владелец отказался также и от второго плана, поэтому была начата химиотерапия. Через 9 месяцев размеры опухоли не изменились, и владелец согласился на хирургическое иссечение с сохранением пениса собаки.

В день операции новообразование имело диаметр 10 см. Тонкоигольная аспирация не показала признаков поражения регионарного лимфатического узла или селезенки, а результаты УЗИ брюшной полости и рентгенографии грудной клетки были в норме. При внешнем осмотре не было выявлено прорастания опухоли во внутренний листок препуция. По мнению авторов, объем кожи на латеральной поверхности опухоли был достаточным для широкого иссечения, а глубокая граница иссечения могла пройти по внутреннему листку.

Препуций был удален с помощью эллиптического разреза от пупка до каудального края кости пениса. У краниального края препуция был сделан разрез длиной 3 см от места прикрепления препуция к брюшной стенке, а латеральный край разреза располагался на расстоянии 2 см от края препуция. Расстояние от края опухоли до разреза было более 5 см во всех направлениях. Подкожные ткани разделяли до достижения влагища наружной прямой мышцы, а рассечение в каудальном направлении прекращали по достижении мышцы, втягивающей пенис. Затем отпрепаровывали мягкие ткани, прикрепляющие препуций к вентраль-

ной брюшной стенке, оставляя прикрепленными лишь каудальные мягкие ткани.

Чтобы освободить препуций от прикрепленных тканей с каудальной стороны, делали разрез внутреннего листка и окружающих мягких тканей на 360° вокруг пениса. Для облегчения идентификации каудальной части внутреннего листка препуция в вентральную часть препуция вводили зонд и продвигали его каудально до свода препуция. Мягкие ткани в каудальной части разреза кожи отпрепаровывали до тех пор, пока не показывался зонд, введенный в свод. Затем разделяли мягкие ткани, окружающие внутренний листок,

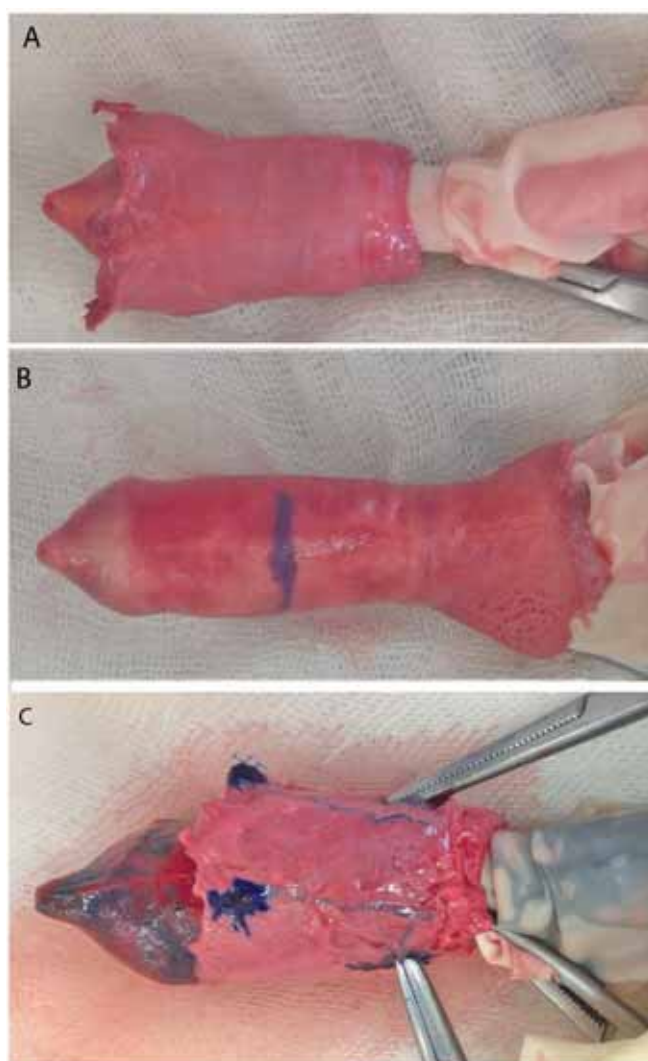


Рис. 3. (А) Вентральная часть трупного пениса с кожным лоскутом, отсеченным и вывернутым в краниальном направлении так, чтобы свод достиг отверстия мочеиспускательного канала на краю пениса. Во избежание артефактов окрашивания лоскута метиленовым синим (МС), вытекающим из рассеченных сосудов, вокруг кости пениса размещали рукав из латекса и закрепляли гемостатическим зажимом, изолируя вышележащую кожу. (В) Вентральная часть трупного пениса с меткой несмываемым маркером, показывающей краниальную протяженность рассечения, на наружной поверхности кожи пениса. (С) Вентральная поверхность пениса с кожным лоскутом, вывернутым и оттянутым краниально. В кожном лоскуте видны поверхностные ветви дорсальных артерий пениса, окрашенные МС. Также видна ветвь, идущая в дорсальную часть лоскута, которая также была рассечена во время разреза. На эти ветви был наложен гемостатический зажим типа «москит» во избежание окрашивания лоскута вытекшим МС

чтобы внутренний листок был единственным местом прикрепления препуция и пениса.

На внутреннем листке препуция делали разрез на 1 см краниальнее свода с вентральной стороны пениса и на 5 см краниальнее свода с дорсальной стороны пениса. Эти разрезы проходили вдоль латеральных частей внутреннего листка, полностью освобождая препуций от всех соединенных с ним мягких тканей.

Лоскут кожи пениса формировали, как описано выше. Оттягивание остатков внутреннего листка в краниальном направлении позволило легко определить положение, в котором свод препуция соединяется с луковицей пениса, что облегчило разрез кожи и формирование лоскута. Во время рассечения кожи над *pars longa glandis* на пути оказалась ограниченная зона эректильной ткани, плотно соединенная с кожей. Разрез в глубину продолжали до этой ткани, так как она была отделена от глубоких тканей *pars longus glandis* рыхлой соединительной тканью. Затем формировали лоскут таким образом, чтобы его дорсальная часть выходила за кончик пениса на 3 см (рис. 1В).

Обнаженные глубокие ткани *pars longa glandis* подшили к двум лоскутам на ножке 1,0 × 1,0 см, полученным путем отслаивания из влагилицы наружной прямой мышцы, полидиоксаноном 4/0 (Ассут, Швейцария). Кровотечение во время операции было минимальным, хотя пенис и лоскуты обернули гемостатической тканью на основе целлюлозы (Суржисел; Этикон), поскольку ожидали кровотечения из обнаженной эректильной ткани. Затем ввели мочевого катетер для подтверждения проходимости мочеиспускательного канала.

Подкожные ткани от каудальной части разреза кожи до краниального края кожного лоскута ушили полидиоксаноном 3/0 (Ассут), захватывая вентральную поверхность пениса и лоскут. Отверстие препуция сформировали, подшив (нейлоном 4/0; Ассут) окружность лоскута к коже вентральной поверхности живота. Оставшуюся часть разреза кожи ушили обычным способом. Мочевого катетера удалили после ушивания подкожных тканей и кожи.

Восстановление прошло без особенностей, хотя в первое время после операции при мочеиспускании отмечена странгурия. Пальпация живота подтвердила, что мочевого пузыря наполнен и легко опорожняется. Мочеиспускание вернулось в норму в течение 24 часов, и собаку отпустили домой через 72 часа после операции.

На 5-й день после процедуры был обнаружен некроз дорсальной части лоскута краниальнее пениса. На 10-й день после процедуры некроз этой области прогрессировал и охватил все слои ткани с частичным расхождением шва и дополнительной зоной частичного некроза дорсальнее кончика пениса (рис. 5А). Проведена санация некротической части на всю толщину, примерно 5 % от площади лоскута, путем отсечения пораженных тканей. Открытую рану оставили заживать вторичным натяжением, которое завершилось к 21-му дню после операции (рис. 5В, С). Отверстие препуция было очевидно меньше, чем сразу после операции, однако это, по-видимому, не влияло на его функцию.





Рис. 4. Собака в дорсальном положении, голова находится слева. (А) Тучноклеточная опухоль на вентральной поверхности препуция перед поступлением. (В) Фото той же собаки, что на рис. 4А, сделанное во время операции, после иссечения препуция и формирования осевого лоскута с обратным направлением кровотока на основе поверхностных ветвей дорсальных артерий пениса. Ткань, захваченная гемостатическим зажимом, представляет собой остаток внутреннего листка из дорсальной части препуция. В последующем эту ткань обрезали и подшили к коже краниальнее пениса. (С) Фото, сделанное во время операции, показывающее сближение краев раны при приведении тазовых конечностей. Виден мочевой катетер, выходящий из отверстия мочеиспускательного канала. (D) Вокруг пениса и лоскута наложена гемостатическая сетка из-за опасений по поводу послеоперационного кровотечения из эректильной ткани пениса. (Е) Вид хирургической раны сразу после операции. Видна остаточная ткань внутреннего листка пениса, подшитая к коже краниальнее пениса

Удаленный препуций отправили в лабораторию для гистологического исследования. Ткань дорсальнее краниальной части препуция поместили шовным материалом, так как хирургический край в этом месте был самым узким. Гистологическое исследование показало ТКО высокой степени злокачественности с неполным иссечением; клетки обладали разной степенью зернистости, анизоцитоза и анизокариоза, также обнаружены реплицирующиеся клетки (от ~0 до 1 в поле зрения на высоком увеличении). На 21-й день начали химиотерапию сочетанием ломустина (60 мг/м<sup>2</sup>, на 3-й день) и тоцераниба (2,5 мг/кг в дни 1, 3 и 5). Через 5 недель произошел рецидив, и собака подверглась эвтаназии два месяца спустя.

#### Определение ангиосома

Инъекция контрастного материала в дорсальную артерию пениса позволила идентифицировать три основные ветви сосуда (рис. 1).

Инъекция МС в поверхностную ветвь дорсальной артерии пениса привела к интенсивному синему окрашиванию кожи латеральной поверхности *pars longa glandis* (рис. 2). Зона окрашивания достигала *corona glandis*, а также дорсальной и вентральной частей

*pars longa glandis*, но не пересекала среднюю линию. На противоположной стороне были видны дополнительные мелкие ограниченные области окрашивания кожи, каудально и краниально.

#### Исследование на трупях

Формирование лоскута из кожи пениса было технически просто; это было сделано путем разреза кожи по окружности на уровне свода препуция. Между кожей и нижележащей эректильной тканью краниальной части *pars bulbis glandis* и *pars longus glandis* была четко очерченная плоскость рассечения. Во время рассечения на пути оказалась ограниченная часть эректильной ткани, прикрепленной к глубокому слою кожи *pars longus glandis*. Эта эректильная ткань была отделена от глубоких тканей *pars longa glandis* слоем рыхлой соединительной ткани, поэтому рассечение продолжили до глубокого слоя этой ткани, оставив ее прикрепленной к коже, и сформировали лоскут так, чтобы обрезанный край достигал края пениса.

Инъекция МС привела к немедленному пятнистому окрашиванию *corona glandis*. Пятнистое окрашивание распространялось в краниокаудальном направлении по мере увеличения объема МС, хотя окрашивание вентральной части лоскута было субъективно ин-

тенсивнее, и распространение в краниокаудальном направлении происходило быстрее, чем в дорсальную часть лоскута. Субъективно менее интенсивное окрашивание дорсальной части было постоянной особенностью как во время, так и после завершения инъекции МС. Также были видны тонкие ориентированные дорсально ветви, отходящие от поверхностной ветви дорсальной артерии пениса (рис. 3С).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургические техники реконструкции крупных дефектов препуция ограничены, и часто требуется ампутация пениса с мошоночной или промежностной уретростомией [10]. Здесь мы описываем первичный ангиосом, поддерживаемый поверхностной ветвью дорсальной артерии пениса, и новую технику осевого лоскута из кожи пениса на основе этой артерии с обратным направлением кровотока. Мы предположили, что кожный лоскут, полученный путем кругового рассечения кожи на уровне свода препуция, отсеченный край которого достигает кончика пениса, позволяет выполнить реконструкцию препуция в одну стадию.

Преимущества этой техники: (1) близость донорской ткани с большим количеством сосудов, что позволило выполнить реконструкцию препуция в одну стадию; (2) простота по сравнению с использованиями лоскутов слизистой оболочки [11]; и (3) сохранение нормального анатомического строения нижних мочевыводящих путей по сравнению с ампутацией пениса и мошоночной уретростомией

Оценка *ex vivo* показала несколько недостатков, присущих этой технике. Хотя инъекция МС для определения свойств осевых лоскутов у собак и кошек уже описана [7, 8], пригодность этой техники в качестве объективной меры оценки перфузии не подтверждена. Тромбирование или спадение кровеносных сосудов после смерти может изменить ток МС и повлиять на результаты, кроме того, возможно, что раствор вводился под давлением выше физиологического, что привело к переоценке зоны перфузии. Кроме того, перфузия зависит от физиологических факторов, таких как артериальное давление и локальный тонус сосудов, и ее следует подтвердить *in vivo*.

Мы использовали МС для лучшего определения первичного ангиосома и для подтверждения обратного тока крови в лоскуте [1, 2, 8]. Мы оценили перфузию лоскута путем инъекции МС непосредственно в поверхностную ветвь дорсальной артерии пениса, также после ее отделения с сохранением только краниального кровоснабжения. После отделения лоскута мы вернули его в нормальное анатомическое положение, чтобы оценить окрашивание поверхности кожи МС. Возможно, оценка кровотока в лоскуте была завышенной, так как загиб кровеносных сосудов при заворачивании лоскута мог уменьшить поступление в него крови.

При исследовании перфузии лоскута характер окрашивания кожи пениса и распространение красителя в каудальном направлении при увеличении введенного объема МС дает основания предполагать подкожное



Рис. 5. (А) Хирургическая рана через 10 дней после операции. Виден некроз лоскута, затрагивающий все слои, краниальнее кончика пениса. Также виден участок частичного некроза лоскута серповидной формы дорсальнее кончика пениса. (В) Хирургическая рана через 10 дней после операции сразу после санации зоны некроза, затрагивающего все слои, путем отсечения пораженных тканей. Во время санации раны была обнаружена серповидная зона частичного некроза дорсальнее кончика пениса, при этом дорсальный край лоскута был плотно спаян с раневым ложем. (С) Хирургическая рана через 21 день после операции; видно заживление раны вторичным натяжением и реконструированный препуций глубиной 5,5 см

сосудистое сплетение. Субъективно вентральная поверхность лоскута была окрашена темнее, и окрашивание проявлялось быстрее, чем на дорсальной поверхности лоскута. Мы интерпретировали это как лучшее кровоснабжение кожи вентральной поверхности пениса.



Вероятно, это обусловлено вентролатеральным расположением поверхностной ветви дорсальной артерии пениса. Кроме того, нам удалось увидеть тонкие ориентированные дорсально ветви, отходящие от поверхностной ветви дорсальной артерии пениса, что, вероятно, способствовало перфузии кожи на дорсальной поверхности пениса. Зона частичного некроза в краниодорсальной части лоскута подтверждает наблюдение наихудшей перфузии в этой части и, возможно, указывает на необходимость уменьшения длины лоскута.

Два основных кратковременных осложнения, с которыми мы столкнулись, — странгурия непосредственно после операции и локальный некроз лоскута на всю его толщину. Во время реконструкции из-за недостаточного понимания характера перфузии лоскута и нашего желания иметь как можно больший объем ткани для реконструкции внутреннего листка мы сохранили часть исходного внутреннего листка. Как результат, лоскут был отделен в меньшей степени, чем описано в исследовании на трупах. Кроме того, добавление внутреннего листка привело к тому, что лоскут оказался длиннее, чем описано в исследовании на трупах. Дополнительную длину ткани подшили краниальнее кончика пениса в надежде, что она облегчит сток и уменьшит раздражение от контакта с мочой. Перфузия этой части лоскута была недостаточной, и развился некроз на всю его толщину. Возможно, что кроме избыточной длины, мы ненамеренно слишком сильно натянули ткань в попытке полностью закрыть головку пениса. Обе эти ошибки можно было предотвратить достаточным краниальным рассечением лоскута. К счастью, дальнейшее хирургическое вмешательство после санации не потребовалось, и, несмотря на уменьшение диаметра отверстия препуция, это не повлияло на его функцию.

Странгурия, наблюдавшаяся непосредственно после операции, могла быть обусловлена прикреплением пениса к дорсальной брюшной стенке или натяжением лоскута краниальнее пениса. Стабилизация пениса путем подшивания к брюшной стенке была проведена во избежание чрезмерного натяжения реконструированного внутреннего листка. Сейчас можно сказать, что подшивание пениса к вентральной брюшной стенке не уменьшило натяжение, однако зафиксировало пенис в нефизиологическом положении, что могло способствовать странгурии.

К другим возможным осложнениям этой процедуры относятся неконтролируемое кровотечение из эректильной ткани пениса (особенно у некастрированных животных) и несогласие владельца с процедурой. Кроме того, к возможным осложнениям относится раздражение кожи мочой из-за изменения положения пениса. Мы не столкнулись с этим осложнением, так как собака изменила позу при мочеиспускании, чтобы приспособиться к данным изменениям. Еще одним ограничением реконструкции является неспособность выдвижения пениса, что делает естественную копуляцию невозможной, поэтому для некастрированных кобелей, не предназначенных для разведения, следует рассмотреть кастрацию.

Основным долговременным осложнением в нашем случае был рецидив опухоли. Одним из факторов, приведших к рецидиву, была неспособность оценить

степень прорастания опухоли в окружающие ткани в дорсальном направлении. Расстояние между препуцием и брюшной стенкой, а также допущение, что внутренний листок препуция должен предотвратить дорсальное распространение опухоли, расположенной вентрально, привели к переоценке ширины дорсального хирургического края. Во время операции, когда собака находилась в положении лежа на спине, было очевидно, что краниальный дорсальный хирургический край очень узкий. Этот край поместили, и гистологическое исследование показало, что он «грязный». Степень локального распространения опухоли оценивали только путем пальпации, и возможно, что при использовании современных методов визуальной диагностики мы бы определили узкий дорсальный край; в таком случае хирургическое вмешательство, направленное на полное удаление опухолевой ткани, потребовало бы удаления наружного листка влагалища прямой мышцы.

Подводя итог, мы описали одностадийную реконструкцию препуция у кобеля с помощью осевого лоскута с обратным направлением кровотока, содержащего поверхностную ветвь дорсальной артерии пениса. Используемые методы не позволили убедительно доказать анатомические основы этого лоскута, и для подтверждения надежности таких лоскутов необходима оценка дополнительных клинических случаев. Тем не менее в описанном случае с помощью этой процедуры удалось выполнить простую одностадийную реконструкцию с минимальными осложнениями, кратковременным пребыванием в стационаре, сохранением пениса и хорошим косметическим результатом. На основании исследования на трупах мы рекомендуем уменьшить длину лоскута, формируя его таким образом, чтобы он только покрывал кончик пениса, а также делать достаточный краниальный разрез, чтобы снизить риск некроза дистальной части лоскута.

### Конфликт интересов

О конфликтах интересов не заявляется.

### Литература

1. Benzioni, H., Shahar, R., Yudelevich, S., et al. (2009) Lateral thoracic artery axial pattern flap in cats // *Veterinary Surgery* **38**, 112–116
2. Bohling, M. & Swaim, S. (2012) Skin grafts. In: *Veterinary Surgery Small Animal*, 1st edn. Eds K. M. Tobias and S. A. Johnston. Elsevier, St. Louis, MO, USA **63043**. pp 1271–1290
3. Boothe, H. W. (2012) Penis and prepuce. In: *Veterinary Surgery Small Animal*. 1st edn., Vol. **63043**. Eds K. M. Tobias and S. A. Johnston. Elsevier, St. Louis, MO, USA. pp 1917–1927
4. Burrow, R. D., Gregory, S. P., Giejda, A. A., et al. (2011) Penile amputation and scrotal urethrostomy in 18 dogs // *The Veterinary Record* **169**, 657
5. Evans, H. E. & Christensen, G. C. (2013) The urogenital system. In: *Miller's Anatomy of the Dog*, 4th edn., Vol. **63043**. Eds H. E. Evans and A. de Lahunta. Saunders, Elsevier, St. Louis, MO, USA. pp 361–401
6. Grossman, J. & Baltzer, W. (2012) Use of a preputial circumferential mucosal flap for hypospadias management in a Boston terrier // *The Journal of Small Animal Practice* **53**, 292–296
7. Milgram, J., Weiser, M., Kelmer, E., et al. (2011) Axial pattern flap based on a cutaneous branch of the facial artery in cats // *Veterinary Surgery* **40**, 347–351
8. Murdoch, A. P., Greenaway, S. N., Owen, L. J., et al. (2016) Evaluation of an axial pattern flap based on the cranial cutaneous branch of the saphenous artery: a cadaveric perfusion study // *Veterinary Surgery* **45**, 922–928
9. O'Keefe, D. A. (1995) Tumors of the genital system and mammary glands. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Eds S. J. Ettinger and E. C. Feldman. Saunders, Philadelphia, PA, USA. p 1699
10. Pavletic, M. M. (2010) Preputial reconstructive surgery. In: *Atlas of Small Animal Wound Management*. Ed M. M. Pavletic. Wiley-Blackwell, Boston MA, USA. pp 615–644
11. Smith, M. M. & Gourley, I. M. (1990) Preputial reconstruction in a dog // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **196**, 1493–1496



# Кровоизлияние под конъюнктиву у 147 собак

**Цели:** установить дифференциальные диагнозы при кровоизлиянии под конъюнктиву у собак.

**Материалы и методы:** ретроспективная серия случаев.

**Результаты:** Из 147 собак с кровоизлиянием под конъюнктиву у 119 в анамнезе была травма. Наиболее распространенными типами травм были дорожно-транспортное происшествие (47/119) и нападения собак (32/119). Подтвержденные или подозреваемые умышленно нанесенные травмы описаны в 5/119 случаях. Из 28 собак без травм в анамнезе у 13 были нарушения свертывания крови, наиболее распространенным из которых была иммуноопосредованная тромбоцитопения (9/13). Прочие причины включали судорожные расстройства (4/28), васкулит (3/28) и заболевание глаза или окружающих тканей (3/28).

**Клиническая значимость:** кровоизлияние под конъюнктиву у собак может быть вторичным на фоне самых разнообразных травм и системных заболеваний, геморрагического диатеза или заболеваний глаз.

J. Saastamoinen\*, C. R. Rutter† and U. Jeffery<sup>1,‡,\*</sup>

\*Ветеринарный центр Lovers Lane, 4660 W Lovers Ln, Даллас, 75209, Техас, США

†Кафедра клинической ветеринарии мелких животных, Техасский университет A&M, Колледж Стейшен, 77843, Техас, США

‡Кафедра ветеринарной патобиологии, Техасский университет A&M, Колледж Стейшен, 77843, Техас, США

<sup>1</sup>Для переписки: ujeffery@cvm.tamu.edu

*Journal of Small Animal Practice* (2019) 60, 755-760 DOI: 10.1111/jsap.13081

Принято: 4 октября 2019 г.; опубликовано онлайн: 6 ноября 2019 г.

## ВВЕДЕНИЕ

Кровоизлияние под конъюнктиву, которое иногда называют склеральным кровоизлиянием, это скопление крови между конъюнктивой и эписклерой в результате нарушения целостности субконъюнктивальных сосудов [23]. У собак и кошек выявлена статистически значимая связь между умышленно нанесенной травмой и кровоизлиянием под конъюнктиву [10]. Сходные

наблюдения описаны у людей с умышленно нанесенными травмами, и предполагается, что кровоизлияние под конъюнктиву может быть показателем грубого обращения с детьми [5, 12, 22]. Однако в ветеринарной и медицинской литературе также есть данные в пользу того, что кровоизлияние под конъюнктиву не является специфическим признаком грубого обращения и встречается также при случайных повреждениях или самотравмировании [2, 4, 7, 10, 21], а также связаны с системными заболеваниями, в том числе с коагулопатиями [8], отравлением [15] и васкулитом [6]. Во избежание переоценки вероятности грубого обращения важно, чтобы ветеринарные врачи были осведомлены о диапазоне возможных причин кровоизлияния под конъюнктиву у собак.

Целью этой ретроспективной серии случаев было описание причин кровоизлияния под конъюнктиву у собак, поступивших в отделение неотложной ветеринарной помощи и специализированную клинику.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В электронных историях болезни искали данные собак, поступивших в университетскую ветеринарную клинику при Техасском университете A&M с 1 января 2007 г. по 31 декабря 2017 г., у которых при поступлении или во время пребывания в стационаре было обнаружено кровоизлияние под конъюнктиву. Во всех случаях записывали породу, пол, возраст, характер кровоизлияния под конъюнктиву и другие места кровотечения. Также записывали результаты измерения систолического артериального давления, подсчета тромбоцитов, определения протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), если они проводились. Для подсчета тромбоцитов использовали анализатор Cell Dyn 3700 (Abbott Laboratories) или ADVIA 2120 (Siemens Medical Solutions) и подтверждали результат с помощью микроскопии мазка крови, которую выполнял сертифицированный врач-лаборант или резидент либо техник-лаборант под надзором сертифицированного врача-лаборанта. Для определения времени свертывания использовали коагулометр ACL Top 9000 (Instrumentation Laboratories) или коагуломер для экспресс-анализа (Coag Dx Analyser; Idexx). У инструментов для оценки свертывания разные пределы нормы, поэтому результаты указываются как процентное превышение верхнего предела нормального интервала.

У собак с травмой в анамнезе записывали природу травмы по данным из истории болезни и места других

травм. В большинстве случаев тип травмы определяли по описанию события владельцем, другим членом семьи или, в случае бездомных собак, «добрым самаритянином». Если, по словам владельца, собака была обнаружена с ранами после нахождения на улице без присмотра, такие случаи классифицировали как укушенные раны в результате нападения неизвестных животных. Случаи, когда собаку обнаруживали рядом с дорогой с тупыми травмами, однако самого происшествия никто не видел, относили к предполагаемым дорожно-транспортным происшествиям. Случаи, когда собака поступала с ранами неизвестного происхождения и в истории болезни указывалось, что они наиболее похожи на результат нападения другого животного, однако были перечислены и другие возможности, относили к предполагаемому нападению других животных. Если владелец находил собаку в положении, характерном для падения или прыжка с высоты, такие события классифицировали как предполагаемое падение. Если делали рентгеновские снимки, то записывали случаи обнаружения сросшихся или срастающихся переломов, так как известно, что они связаны с повышенной вероятностью умышленно нанесенных травм [10]. В случаях без травм в анамнезе записывали первичный диагноз, поставленный ветеринарным врачом, принявшим животное.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Порода, пол, возраст

При рассмотрении историй болезни за период с 1 января 2007 г. по 31 декабря 2017 г. было найдено 147 собак с кровоизлиянием под конъюнктиву, зафиксированным при поступлении или во время стационарного лечения. Кровоизлияние под конъюнктиву было приписано травме у 119/147 собак (81 %) и нетравматическим причинам у 28/147 (19 %). Краткие данные о породе, поле и возрасте представлены в табл. 1.

### Предположительные причины

Типы травм у собак с кровоизлиянием под конъюнктиву кратко представлены в табл. 2. У собак без доказательств травмы записывали основной диагноз по информации из истории болезни, такие случаи кратко представлены в табл. 3.

### Результаты клинического осмотра и визуальной диагностики

У собак без симптомов травмы кровоизлияние под конъюнктиву было односторонним в 11/28 случаях, двухсторонним в 16/28 и неуказанным в 1/28. У 13/28 собак, классифицированных как имеющие генерализованное расстройство свертывания крови по диагнозу принявшего их ветеринара, кровоизлияние под конъюнктиву было односторонним в 3/13 случаев и двухсторонним в 10/13. У собак с травмами в анамнезе кровоизлияние под конъюнктиву было односторонним в 81/119 и двухсторонним в 38/119 случаях.

10/18 собак без признаков травмы не имели других признаков кровотечения. У собак с признаками травмы 87/119 не имели других признаков кровотечения.

Систолическое артериальное давление было указано у 16/28 собак без признаков травмы и 51/119 собак с травмой в анамнезе. У собак без признаков травмы медиана систолического давления составила 144 мм рт. ст. (диапазон от 112 до 240), а у собак с травмами в анамнезе — 135 мм рт. ст. (диапазон от 93 до 233). Хотя бы один результат измерения систолического давления 160 мм рт. ст. или выше был получен у 5/16 собак без признаков травмы и у 17/51 собак с травмами в анамнезе.

У собак с травмами в анамнезе в 37/119 случаях травма была ограничена областью головы и морды; в 26/119 случаях присутствовали другие травмы краниальнее диафрагмы; в 54/119 случаях присутствовали травмы как краниальнее, так и каудальнее диафрагмы, а в 2/119 случаях эта информация не была указана. Распределение повреждений при разных типах травмы

Таблица 1. Порода, пол, возраст 147 собак с кровоизлиянием под конъюнктиву

	Травматические причины (n = 119)	Нетравматические причины (n = 28)
Возраст, медиана (диапазон), лет	3 (0,16–15)	6 (1–15)
Пол	Некастрированные кобели (35), кастрированные кобели (31), некастрированные суки (29), кастрированные суки (23), неизвестно (1)	Кастрированные суки (13), кастрированные кобели (9), некастрированные суки (4), некастрированные кобели (2)
Порода	Чихуахуа (19), американский пит-бультерьер (13), йоркширский терьер (9), такса (8), метис (8), лабрадор-ретривер (7), немецкая овчарка (6), рэт-терьер (4), ши-тцу (4), джек-рассел-терьер (3), померанский шпиц (3), мопс (3), веймаранер (3), австралийская овчарка (2), бигль (2), бордер-колли (2), бостон-терьер (2), мальтийская болонка (2), эрдельтерьер (1), австралийская пастушья собака (1), бишон-фриз (1), боксер (1), брюссельский грифон (1), леопардовая собака Катахулы (1), кокер-спаниель (1), коли (1), далматин (1), английский пойнтер (1), французский бульдог (1), немецкий короткошерстный пойнтер (1), грейхаунд (1), пекинес (1), пемброк-вельш-корги (1), ротвейлер (1), шелти (1), хаски (1), карликовый пудель (1)	Чихуахуа (3), кокер-спаниель (3), лабрадор-ретривер (3), австралийская овчарка (2), золотистый ретривер (2), карликовый шнауцер (2), метис (2), американская эскимосская собака (1), бассет-хаунд (1), колли (1), финский шпиц (1), французский бульдог (1), джек-рассел-терьер (1), карликовый пинчер (1), шарпей (1), хаски (1), уэст-хайленд-уайт-терьер (1), йоркширский терьер (1)

**Таблица 2. Типы травм у собак с кровоизлиянием под конъюнктиву (n = 119)**

Умышленно нанесенная травма в сравнении со случайной	Тип повреждения	Число случаев
Умышленное грубое обращение (n = 5)	Подтвержденное Подозреваемое	2 (2/2 физическое нападение) 3 (2/3 огнестрельное ранение; 1/3 повторное ДТП)
Травма в результате несчастного случая по словам владельца (n = 6)	На собаку наступили или упали Собаку ударили Собака упала или прыгнула с рук владельца Тупая травма во время игры с маленьким ребенком	2 2 2 1
Прочие травмы (n = 102)	ДТП Нападение собаки или драка Нападение неизвестного животного или другого животного (не собаки) Тупая травма Падение или прыжок Грубая игра с другой собакой(-ами) Частичное удушение во время нахождения без присмотра или рывок с поводка	47 32 4 5 6 6 2
Неизвестно (n = 6)	Возможные причины повреждений не указаны в истории болезни Подозрение на ДТП Подозрение на нападение животного Подозрение на падение/прыжок	2 2 1 1

**Таблица 3. Диагнозы у собак без признаков травмы (n = 28)**

Возможные причины кровоизлияния под конъюнктиву	Диагнозы	Число собак
Нарушения свертывания крови (n = 13)	Иммуноопосредованная тромбоцитопения	9
	Отравление ядами для грызунов	3
	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание при карциноме	1
Заболевания, потенциально связанные с нарушением гемостаза, но без других клинических или лабораторных данных, подтверждающих системное нарушение свертывания (n = 2)	Острое повреждение печени (подозрение на лекарственную реакцию)	1
	Отравление	1
Васкулит (n = 3)	Иммуноопосредованный	1
	Пятнистая лихорадка Скалистых гор	1
	Неизвестная причина	1
Заболевание глаза или окружающих тканей (n = 3)	Двухсторонняя глаукома	1
	Новообразования в ретробульбарном пространстве	2
Судороги (n = 4)	Идиопатическая эпилепсия	2
	Менингоэнцефалит неизвестного происхождения	1
	Неизвестно	1
Неизвестно (n = 3)	Вероятно, опухоль мозга по результатам МРТ (без подтвержденных судорог) <sup>^</sup>	1
	Желудочно-кишечное заболевание <sup>#</sup>	2

В случаях, классифицированных как неизвестные, артериальное давление не было указано (<sup>^</sup>) или находилось в пределах нормы (<sup>#</sup>).

**Таблица 4. Распределение повреждений при разных типах травм**

Умышленно нанесенные и случайные травмы	Только голова и морда (n = 37)	Только краниальное диафрагмы (n = 26)	Краниальное и каудальное диафрагмы (n = 54)	Неизвестно (n = 2)
Умышленное грубое обращение (n = 5)	1	2	2	0
Случайная травма по словам владельца (n = 6)	2	3	1	0
ДТП (47)	5	9	33	0
Нападение собаки или драка (32)	11	8	11	2
Прочие травмы/неизвестно (n = 29)	18	4	7	0



показано в табл. 4. В 4/119 случаях кровоизлияние под конъюнктиву было единственным указанным повреждением. Владельцы этих четырех собак сообщили, что кровоизлияние под конъюнктиву появилось резко во время игры с другой собакой (2/4), после тупой травмы (1/4) или когда собака рвалась с поводка (1/4). При клиническом осмотре не было обнаружено основных нарушений и, по словам владельцев всех собак, в остальном животные были здоровы. Дополнительные травмы у оставшихся 115 собак включали раны, кровоподтеки, ссадины и/или припухание мягких тканей (80/115), перелом/вывих (58/115), другие травмы глаз или припухлость тканей вокруг глазницы (20/115), ушиб легких и пневмоторакс или скопление воздуха в средостении (17/115), скопление крови в брюшной полости (8/115), разрыв мочевого пузыря (4/115) и травматическую грыжу (3/115).

В 73/119 случаях с травмами в анамнезе было проведено хотя бы одно рентгенографическое исследование или КТ. Сросшиеся переломы обнаружены у одной собаки, поступившей после нападения другой собаки, и еще у одной собаки после дорожно-транспортного происшествия. В одном случае владелец сообщил, что у собаки уже были сросшиеся переломы, когда она попала к нему. Другую собаку доставил в клинику посторонний равнодушный человек, и ее анамнез не был известен.

#### Исследование гемостаза

У собак с травмами в анамнезе количество тромбоцитов указано в 24/28 случаев. Медиана количества тромбоцитов составила 166 500/мкл (диапазон 1500–572 000). Количество тромбоцитов ниже нижнего предела нормы (200 000/мкл) обнаружено у 14/24 собак, а ниже 50 000/мкл — у 11/24. ПВ измеряли у 24/28 собак без травм в анамнезе, и оно было в норме у 12/24 и увеличенным у 12/24. Медиана увеличения по сравнению с верхней границей нормы составила 6,7 % (диапазон 2,7–836). АЧТВ измеряли 23/28 собакам, оно было в пределах нормы у 18 и увеличено у 5. Медиана удлинения АЧТВ по сравнению с верхним пределом нормы составила 171 % (диапазон 8–482). Концентрацию фибриногена определяли у 18/28 собак с травмами в анамнезе, медиана концентрации составила 610 мг/дл (диапазон от 175 до 767). Ни у одной из 18 собак концентрация фибриногена не была ниже нормы (116 мг/дл), а у 15/18 собак концентрация фибриногена была выше нормы (364 мг/дл).

У всех 13/23 собак, классифицированных как имеющие нарушения свертывания (табл. 3), были тяжелые нарушения гемостаза, достаточные, чтобы вызвать спонтанное кровотечение. У 9/13 собак с диагнозом иммуноопосредованной тромбоцитопении количество тромбоцитов при поступлении варьировало от 1500 до 23 000/мкл. Во всех трех случаях отравления ядами для грызунов токсикологическое исследование подтвердило поедание родентицида второго поколения (бродифакум  $n = 2$ , бродифакум и дифацинон  $n = 1$ ). В одном из трех случаев отравления ядами для грызунов АВ и АЧТВ превысили возможный диапазон измерения коагулометра для экспресс-анализа, а у двух оставшихся собак при поступлении ПВ было

увеличено на 219–836 %, а АЧТВ — на 334–482 %. У собаки с подозрением на диссеминированное внутрисудистое свертывание на фоне рака молочной железы была легкая тромбоцитопения (104 000/мкл); АЧТВ не измеряли, однако удлинение ПВ превысило возможные пределы измерения коагулометра для экспресс-анализа. У этой собаки было сильное кровоизлияние под конъюнктиву и гематомы в местах прокола вен и, хотя вскрытие для подтверждения микротромбов не проводили, также были признаки повреждения почек [креатинин 2,9 мг/дл (= 256 мкмоль/л) (пределы нормы от 0,5 до 1,5 мг/дл), удельный вес мочи 1,025].

У собак с травмой в анамнезе количество тромбоцитов было указано в 16/119 случаев. Медиана количества тромбоцитов составила 208 500/мкл (диапазон от 86 900 до 435 000), и у 8/16 собак количество тромбоцитов было ниже нижнего предела нормы (200 000/мкл). ПВ и АЧТВ измерили 9/119 собакам с травмой в анамнезе. ПВ находилось в пределах нормы у четырех и было увеличено у пяти собак (медиана увеличения над верхней границей нормального интервала 7,4 %, диапазон 1,3–37,3). АЧТВ было в пределах нормы у 2/9 собак; ниже нормы у 1/9 и выше нормы у 6/9 (медиана увеличения по сравнению с верхним пределом нормы 37,5 %, диапазон от 4 до 87). Фибриноген определяли у 7/199 собак с травмой в анамнезе. Медиана концентрации фибриногена составила 324 мг/дл (диапазон от 54 до 1150), у 1/7 собак она была ниже нижнего предела нормы (116 мг/дл) и у 3/7 выше верхнего предела нормы (364 мг/дл).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В этой серии случаев кровоизлияние под конъюнктиву было чаще всего связано с травмой. Хотя в ней было небольшое количество умышленных травм и случайных (по словам владельцев) травм, нанесенных владельцем, более чем в 90 % случаев повреждение произошло в результате несчастного случая без непосредственного участия владельца. Кровотечение под конъюнктиву также встречалось у собак без травм в анамнезе и чаще всего было связано с основным нарушением свертывания крови.

Наши результаты подтверждают ранее опубликованные данные, что кровоизлияние под конъюнктиву у собак может быть следствием умышленно нанесенной травмы, однако также показывают, что интерпретировать кровоизлияния под конъюнктиву как доказательство грубого обращения необходимо очень осторожно. Ранее уже предполагалось, что кровоизлияние под конъюнктиву у собак и кошек в отсутствие ДТП в анамнезе или лабораторных признаков коагулопатии следует считать основанием для подозрений на умышленную травму [17]. Изолированное кровоизлияние под конъюнктиву также предложено считать показателем возможного жестокого обращения с детьми [5]. В данной серии случаев выявлено несколько других дифференциальных диагнозов кровоизлияния под конъюнктиву у собак, не обязательно связанных с другими травмами или клиническими симптомами при поступлении, в том числе судороги,

рывки с поводка и тупая травма, например, если бегущее животное врезалось в неподвижный предмет. Кроме того, мы нашли случаи, в которых склеральное кровоизлияние было связано с васкулитом. Васкулит бывает сложно диагностировать, а на грубое обращение или пренебрежение могут указывать другие признаки, например травмы с некрозом, язвы и рубцы [9]. Отравление ядами для грызунов может вызвать сходную диагностическую дилемму для ветеринаров, у которых нет возможности исследования свертывания на месте.

Эта серия случаев также подчеркивает важность учета относительной распространенности намеренно нанесенных травм в сравнении со случайными, даже если существует статистическая связь между клиническими отклонениями и жестоким обращением. В исследовании типа случай-контроль, в котором сравнивали характер травм у собак и кошек с намеренно нанесенными и обусловленными ДТП повреждениями, сообщается, что отношение рисков при склеральном кровоизлиянии составляет 4,5 % (95 % ДИ 2,2–9,1) в пользу намеренно нанесенной травмы [10]. Мы не задавались целью выявить всех собак с жестоким обращением или травмами в результате ДТП в анамнезе, поступивших в наше учреждение за период сбора информации о наших случаях, и, таким образом, не можем определить, можно ли воспроизвести эти результаты с нашим набором данных. Однако намеренное грубое обращение составляло всего 3 % случаев в нашем исследовании, а травмы в результате ДТП — 32 %, таким образом, вероятно, что грубое обращение встречается реже, чем ДТП. Результаты других исследований также говорят в пользу большей распространенности травм в результате ДТП. Например, в ретроспективной серии случаев, включавшей собак, которым делали рентгеновские снимки скелета, умышленно нанесенные травмы имели место в 12 % случаев, а травмы в результате ДТП — в 43 % [24]. Кроме того, в недавнем исследовании сообщается, что признаки потенциального грубого обращения обнаружены в 73 из 8417 случаев вскрытия собак (0,9 %) [3], тогда как ДТП становились причиной смерти 2 % собак, поступивших в ветеринарные клиники общего профиля [18]. Таким образом, хотя в предыдущей публикации показана более высокая пропорция собак с кровоизлиянием под конъюнктиву в результате умышленно нанесенной травмы, факт, что ДТП является более распространенным событием, означает, что это гораздо более вероятное объяснение склерального кровоизлияния.

В связи с возможностью систематической погрешности в ретроспективных наборах данных и малым числом случаев подтвержденного грубого обращения мы не проводили статистическое сравнение, однако визуальная оценка данных не выявила четких тенденций, отличающих кровоизлияния под конъюнктиву в результате травмы и нетравматических причин, а также умышленной и случайной травмы. Сообщается, что при ДТП чаще травмируются каудальные части скелета, в частности возникают переломы таза [10, 13], а краниальные травмы, такие как переломы ребер и черепа, чаще связаны с умышленно нанесенными

травмами [10]. Сходным образом сообщается, что внутренние травмы в результате умышленно нанесенных повреждений чаще располагаются краниальнее (например, склеральное кровоизлияние), чем травмы в результате ДТП (например, ушиб легких) [10]. В текущей серии случаев у 11 % собак с травмами вследствие ДТП имелись только повреждения головы и морды. Следовательно, травма только черепа не исключает ДТП. Одностороннее склеральное кровоизлияние в сравнении с двухсторонним тоже, по-видимому, имеет ограниченное значение для дифференциации разных типов травмы. Возможно, это отражает то, что склеральное кровоизлияние может быть вызвано прямым ударом либо повреждениями, вызывающими обратный ток крови по венам с последующим разрывом капилляров конъюнктивы, например травмы с размождением или травмы грудной клетки от удара [20, 21, 23].

Наши данные показывают, что в случаях без травм в анамнезе кровоизлияние под конъюнктиву следует считать поводом для обследования на локальные и системные заболевания. Потенциально информативные диагностические исследования включают подсчет тромбоцитов, определение времени свертывания, офтальмологическое обследование и исследование на возможные причины васкулита (например, пятнистая лихорадка Скалистых гор в соответствующих географических областях) [16]. Иммуноопосредованная тромбоцитопения была самым распространенным диагнозом у собак без травм в анамнезе, хотя случаи отравления ядами для грызунов показывают, что кровоизлияние под конъюнктиву может быть обусловлено как первичными, так и вторичными нарушениями гемостаза. Более чем у 50 % собак без травм в анамнезе не было видимых нарушений свертывания крови. У 14 % собак без травм в анамнезе были судорожные расстройства. Потенциальные объяснения кровоизлияний под конъюнктиву включают травму во время судорожного припадка или гипертензию вследствие припадка [11].

Системная гипертензия известна как фактор риска кровоизлияния под конъюнктиву у людей [16]. Хотя гипертензия (определяемая как систолическое артериальное давление не менее 160 мм рт. ст.) была указана в историях болезни собак без травм в анамнезе, удивительным в этом исследовании было отсутствие случаев с нарушениями, часто сопровождающими системную гипертензию, такими как заболевание почек, гиперандренокортицизм или феохромоцитома [1, 19]. Одной собаке с недавними судорожными припадками ранее был поставлен диагноз гиперандренокортицизма, однако она получала медикаментозное лечение, и на момент кровоизлияния под конъюнктиву гипертензия отсутствовала. Возможно, что отсутствие таких случаев отражает ретроспективную природу исследования, так как кровоизлияние под конъюнктиву могло быть не отражено в истории болезни в некоторых случаях.

Возможно, что непоследовательные записи также не позволили распознать некоторые дифференциальные диагнозы либо привести к неточной оценке истинной частоты кровоизлияния под конъюнктиву при некоторых нарушениях. Например, возможно, что

в случаях более тяжелых травм на кровоизлияние под конъюнктиву не обратили внимания и не записали его в историю болезни из-за угрожающих жизни травм, требующих более неотложных мер. Возможно, мы также недооценили пропорцию случаев склерального кровоизлияния в результате умышленно нанесенной травмы. Возможно, что владельцы, нанешие травму животному, реже обращаются к ветеринару, чем те, у которых животное получило случайную травму. Кроме того, в связи с самой природой умышленно нанесенных травм владельцы не всегда признаются в причине травмы [17]. Мы не пытались проверять правдивость сообщений по наличию сросшихся или срастающихся переломов, связанных с умышленно нанесенными травмами у собак [10]. Мы нашли всего двух собак со случайными, по информации от владельцев, травмами и сросшимися переломами, владелец одной из которых сообщил, что травма произошла до того, как он взял эту собаку. Однако рентгеновские снимки делали не всем животным и в большинстве случаев они не включали весь скелет.

Возможно, что из-за ретроспективной природы исследования мы не смогли точно оценить тяжесть кровоизлияния под конъюнктиву, связанного с разными основными причинами. Также возможна непоследовательность в выявлении и записи склерального кровоизлияния у разных ветеринаров. В большинстве случаев кровоизлияние под конъюнктиву обнаруживалось при стандартном клиническом обследовании, которое проводил ветеринар, ответственный за лечение пациента, без участия специалиста-офтальмолога. Возможно, что за кровоизлияние в склеру или под конъюнктиву могли быть приняты другие повреждения. Например, одной собаке в этой серии случаев был поставлен диагноз двухсторонней глаукомы, которая часто сопровождается инъекцированными эписклеральными сосудами [14]. Применять наши результаты к другим клиническим условиям необходимо с осторожностью. Наше учреждение предоставляет специализированную, первичную и неотложную ветеринарную помощь, что также могло изменить относительную частоту и тяжесть разных типов травм по сравнению с клиниками только общего профиля или неотложной помощи.

В заключение, эта серия случаев показывает, что кровоизлияние под конъюнктиву может возникнуть вторично на фоне ряда типов травм, системных нарушений или локальных заболеваний глаза. Хотя кровоизлияние под конъюнктиву может быть признаком умышленно нанесенной травмы, это не является специфическим признаком грубого обращения. Как подчеркнули другие авторы, ни один из отдельных клинических симптомов не является диагностическим критерием умышленной травмы, и вместо этого подозрение должно основываться на полной картине клинических симптомов, анамнезе и результатах диагностического обследования [17].

### Благодарности

Главный редактор *JSAP* Ник Джеффри не участвовал в рассмотрении, выборе рецензентов или решении о принятии этой статьи к публикации в журнале.

Результаты этого исследования были представлены Яниной Саастамойнен в форме стендового доклада на ежегодной конференции Американской коллегии ветеринарной патологии.

### Конфликт интересов

О конфликтах интересов не заявляется.

### Литература

1. Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., et al. (2018) ACVIM consensus statement: guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **32**, 1803–1822
2. Alexander, R. T. & Jentzen, J. M. (2011) Neck and scleral hemorrhage in drowning // *Journal of Forensic Sciences* **56**, 522–525
3. Almeida, D. C., Torres, S. M. F. & Wuenschmann, A. (2018) Retrospective analysis of necropsy reports suggestive of abuse in dogs and cats // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **252**, 433–439
4. Bamber, A. R., Pryce, J. W., Ashworth, M. T., et al. (2014) Immersion-related deaths in infants and children: autopsy experience from a specialist center // *Forensic Science, Medicine, and Pathology* **10**, 363–370
5. Betts, T., Ahmed, S., Maguire, S., et al. (2017) Characteristics of non-vitreoretinal ocular injury in child maltreatment: a systematic review // *Eye* **31**, 1146
6. Davidson, M. G., Breitschwerdt, E. B., Nasisse, M. P., et al. (1989) Ocular manifestations of Rocky Mountain spotted fever in dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **194**, 777–781
7. Ghazanfari-Nasrabad, M., Amrollahi-Sharifabadi, M., Kargar-Bideh, O., et al. (2016) Permanent ocular injury following paintball pellet hit: a medicolegal case // *Journal of Forensic Sciences* **61**, 277–279
8. Griggs, A. N., Allbaugh, R. A., Tofflemire, K. L., et al. (2016) Anticoagulant rodenticide toxicity in six dogs presenting for ocular disease // *Veterinary Ophthalmology* **19**, 73–80
9. Innera, M. (2013) Cutaneous vasculitis in small animals // *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* **43**, 113–134
10. Intarapanich, N. P., McCobb, E. C., Reisman, R. W., et al. (2016) Characterization and comparison of injuries caused by accidental and non-accidental blunt force trauma in dogs and cats // *Journal of Forensic Sciences* **61**, 993–999
11. Jaychandran, R., Chaitanya, G., Satishchandra, P., et al. (2016) Monitoring periictal changes in heart rate variability, oxygen saturation and blood pressure in epilepsy monitoring unit // *Epilepsy Research* **125**, 10–18
12. Kleemann, W. J., Wiechern, V., Schuck, M., et al. (1995) Intrathoracic and subconjunctival petechiae in sudden infant death syndrome (SIDS) // *Forensic Science International* **72**, 49–54
13. Kolata, R. J. & Johnston, D. E. (1975) Motor vehicle accidents in urban dogs: a study of 600 cases // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **167**, 938–941
14. Maggio, F. (2015) Glaucomas // *Topics in Companion Animal Medicine* **30**, 86–96
15. Martins, B. C., Plummer, C. E., Gelatt, K. N., et al. (2016) Ophthalmic abnormalities secondary to periocular or ocular snakebite (pit vipers) in dogs — 11 cases (2012–2014) // *Veterinary Ophthalmology* **19**, 149–160
16. Mimura, T., Usui, T., Yamagami, S., et al. (2010) Recent causes of subconjunctival hemorrhage // *International Journal of Ophthalmology* **224**, 133–137
17. Munro, H. M. & Thrusfield, M. V. (2001) Battered pets': non-accidental physical injuries found in dogs and cats // *The Journal of Small Animal Practice* **42**, 279–290
18. O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., et al. (2013) Longevity and mortality of owned dogs in England // *Veterinary Journal* **198**, 638–643
19. Reusch, C. E., Schellenberg, S. & Wenger, M. (2010) Endocrine hypertension in small animals // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **40**, 335–352
20. Sertaridou, E., Papaioannou, V., Kouliatsis, G., et al. (2012) Traumatic asphyxia due to blunt chest trauma: a case report and literature review // *Journal of Medical Case Reports* **6**, 257
21. Sperry, K. (1993) Scleral and conjunctival Hemorrhages arising from a gunshot wound of the chest: a case report // *Journal of Forensic Sciences* **38**, 203–209
22. Spitzer, S. G., Luorno, J. & Noel, L. P. (2005) Isolated subconjunctival hemorrhages in nonaccidental trauma // *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* **9**, 53–56
23. Tarlan, B. & Kiratli, H. (2013) Subconjunctival hemorrhage: risk factors and potential indicators // *Clinical Ophthalmology* **7**, 1163–1170
24. Tong, L. J. (2014) Fracture characteristics to distinguish between accidental injury and non-accidental injury in dogs // *Veterinary Journal* **199**, 392–398



# Рентгенографический диагноз обструкции тонкого кишечника у домашних кроликов (*Oryctolagus cuniculus*): 63 случая

**Цели:** установить рентгенографические особенности, которые могут помочь диагностировать обструкцию тонкого кишечника у домашних кроликов.

**Материалы и методы:** ретроспективное исследование для сравнения рентгенографических особенностей в 63 случаях подтвержденной обструкции кишечника с рентгеновскими снимками 50 кроликов без желудочно-кишечных заболеваний. На рентгеновских снимках брюшной полости оценивали размер желудка, его содержимое, растяжение тонкого кишечника и наличие газа в толстом кишечнике и слепой кишке.

**Результаты:** размер желудка, содержимое желудка, расширение тонкого кишечника и газ в толстом кишечнике и слепой кишке — все эти характеристики у кроликов с обструкцией тонкого кишечника отличались от таковых у кроликов без желудочно-кишечных заболеваний. Рентгенографические особенности, связанные с обструкцией тонкого кишечника, включали сильное растяжение желудка, содержимое желудка, состоявшее преимущественно из жидкости и газа, растяжение тонкого кишечника и отсутствие больших количеств газа в слепой кишке и толстом кишечнике.

**Клиническая значимость:** оценка размеров желудка, растяжения тонкого кишечника и газа в толстом кишечнике и слепой кишке помогает поставить рентгенографический диагноз обструкции тонкого кишечника у кроликов и, следовательно, подобрать подходящее лечение.

*Journal of Small Animal Practice* (2019) 60, 691-696  
DOI: 10.1111/jsap.13069

Принято: 5 августа 2019 г.; опубликовано онлайн: 13 сентября 2019 г.

## ВВЕДЕНИЕ

Обструкция тонкого кишечника (также известная как «обструкция кишечника», «желудочно-кишечная обструкция», «расширение желудка» и «вздутие») — острое угрожающее жизни состояние у домашних кроликов [5, 13, 15]. Любая физическая обструкция тонкого кишечника приводит к скоплению жидкости и газа краниальнее места обструкции [8, 11]. Так как у кроликов хорошо развитый нижний пищеводный сфинктер, они неспособны к рвоте и, следовательно, при полной обструкции тонкого кишечника быстро развивается расширение желудка/кишечника [7]. Наиболее распространенной причиной обструкции тонкого кишечника являются комки спрессованной шерсти (не путать с желудочными трихобезоарами), роль которых была показана в 82 % (49/60) случаев в одном исследовании [5]. Остальные менее распространенные причины обструкции включают проглоченные инородные тела, сужения, инвагинацию, абсцессы, спайки, грыжи и новообразования [5, 15]. К наиболее распространенным участкам обструкции относятся проксимальная часть 12-перстной кишки и соединение тощей, слепой и ободочной кишок, однако обструкция возможна в любой точке по ходу тонкого кишечника [5, 13]. Ветеринарным врачам важно уметь различать такую физическую обструкцию тонкого кишечника и ослабленную моторику желудочно-кишечного тракта (также известна как «кишечный стаз», «желудочно-кишечный стаз») — еще одно распространенное желудочно-кишечное нарушение [16]. Ослабление моторики желудочно-кишечного тракта представляет собой функциональное замедление или прекращение перистальтических движений тонкого и толстого кишечника [16]. Некоторые авторы используют термин «желудочно-кишечный синдром кроликов», охватывающий оба эти патологические состояния наряду с другими [12].

J. J. Debenham<sup>1\*</sup>, T. Brinchmann<sup>\*</sup>, J. Sheen<sup>†</sup> and D. Vella<sup>†</sup>

\*Кафедра клинических наук о животных-компаньонах, ветеринарный факультет, Норвежский университет биологических наук (NMBU), Pb 8146 Дер, 0033 Осло, Норвегия

<sup>†</sup>Сиднейская ветеринарная служба для экзотических животных и кроликов (SERV), 64 Atchison St, St Leonards, Новый Южный Уэльс, 2065, Австралия

<sup>1</sup>Для переписки: john.debenham@nmbu.no

У кроликов с обструкцией тонкого кишечника проявляются различные клинические симптомы, от потери аппетита до угнетения и внезапной смерти [13]. Прогрессирование этого спектра симптомов бывает быстрым, так как обструкция приводит к нарушению кровообращения кишечника и скоплению жидкости и газа в желудке. У некоторых кроликов растянутый желудок сдавливает каудальную полую вену и аорту, приводя к гиповолемическому шоку, дисбалансу электролитов и сильной боли [13]. Таким образом, быстрая постановка диагноза и соответствующее лечение имеют решающее значение для благоприятного исхода у таких пациентов. Различать обструкцию тонкого кишечника и ослабленную моторику желудочно-кишечного тракта особенно важно в связи с тем, что эти состояния требуют разного лечения [7, 16]. Диагноз обструкции кишечника обычно основывается на соответствующем анамнезе и результатах клинического осмотра (острое развитие анорексии, симптомы боли, вялость, угнетение, вздутие живота, гипотермия), результатах лабораторных анализов (выраженная гипергликемия, концентрирование крови) и рентгенографии брюшной полости [9].

Исследований нормальной рентгенографической анатомии домашних кроликов мало [2, 10], а рекомендации по объективной интерпретации рентгеновских снимков брюшной полости для облегчения диагноза обструкции кишечника отсутствуют. У собак измерение диаметра кишечника может помочь диагностировать физическую обструкцию [4]. В качестве информативных показателей обструкции кишечника у кроликов предложено несколько рентгенографических характеристик, в том числе соприкосновение желудка с вентральной брюшной стенкой, газ и жидкость в желудке, а также изменение размера желудка на серии рентгеновских снимков, растяжение тонкого кишечника и перемещение газа по желудочно-кишечному тракту [5–7, 11]. Однако данные о чувствительности или специфичности перечисленных отклонений как диагностических критериев этого состояния отсутствуют. Целью этого исследования было представление данных о рентгенографических особенностях обструкции кишечника путем сравнения рентгеновских снимков брюшной полости кроликов с подтвержденной обструкцией тонкого кишечника и кроликов без заболеваний желудочно-кишечного тракта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Выбор случаев

Рассматривали истории болезни из специализированной ветеринарной клиники для экзотических животных для поиска кроликов с диагнозом «обструкции кишечника», поступивших с 2008 по 2018 г. Случаи искали по ключевым словам «обструкция», «рото-желудочный» или «выдаивание» в пределах вида «кролик». Термин «выдаивание» был включен потому, что он используется почти исключительно для обозначения массажа участков с обструкцией тонкого

кишечника во время диагностической лапаротомии. В исследование включали только случаи с диагнозом обструкции тонкого кишечника, подтвержденным при диагностической лапаротомии. Исключали случаи без рентгеновских снимков диагностического качества с изображением всей брюшной полости в боковой проекции (левой или правой), охватывающих область, ограниченную краниальной частью диафрагмы краниально, тазобедренным суставом каудально, вентральной брюшной стенкой вентрально и дорсальной поясничной мускулатурой дорсально. Оценивали только снимки в одной боковой проекции, без ортогональной вентродорсальной проекции.

### Кролики без желудочно-кишечных заболеваний

50 кроликов, поступивших с заболеваниями, не связанными с желудочно-кишечным трактом, и с рентгеновскими снимками брюшной полости нашли по поиску по ключевому слову «уролиты» в пределах вида «кролик». Такой поиск использовали, чтобы найти рентгеновские снимки кроликов в случаях, когда обструкция кишечника была маловероятной. Это было важно, чтобы свести к минимуму возможность включения случаев неподтвержденной обструкции кишечника в эту группу. Исключали случаи с каким-либо подозрением на первичное желудочно-кишечное заболевание на основании записей в истории болезни (например, потеря аппетита, отсутствие дефекации, гипергликемия, растяжение желудка). Также исключали случаи, в которых рентгеновские снимки не соответствовали перечисленным выше критериям.

### Рентгенографическое исследование

Все рентгеновские снимки просматривали непосредственно в программе просмотра цифровых снимков (E-Film Digital Radiology Viewer®). В каждом случае мы измеряли: длину желудка, высоту желудка и длину от L1 до тазобедренного сустава (рис. 1). Длину и высоту желудка измеряли под углом 90° друг к другу, длину параллельно 13-му грудному позвонку, а высоту — перпендикулярно. В каждом случае также записывали, достигала ли каудальная граница желудка каудального края позвонка L2 и соприкасался ли желудок непосредственно с вентральной брюшной стенкой. Кроме того, оценивали субъективно, растянут ли тонкий кишечник жидкостью или газом (рис. 2), а также есть ли в толстом кишечнике и слепой кишке большие объемы газа (рис. 3). Тонкий кишечник отличали от толстого по отсутствию гаустральных складок, центральному положению в брюшной полости и отсутствию продолжения в тазовую полость (в отличие от нисходящей ободочной кишки). И наконец, рентгенографическую картину содержимого желудка классифицировали следующим образом: (1) нормальное неоднородное содержимое желудка с силуэтом газа или без, (2) содержимое желудка с большим количеством газа или (3) однородная плотность мягких тканей с газовым «куполом» (рис. 4). Кроме того, в историях болезни искали причину обструкции и ее местоположение в тонком кишечнике [привратник, проксимальная (нисходящая) 12-перст-

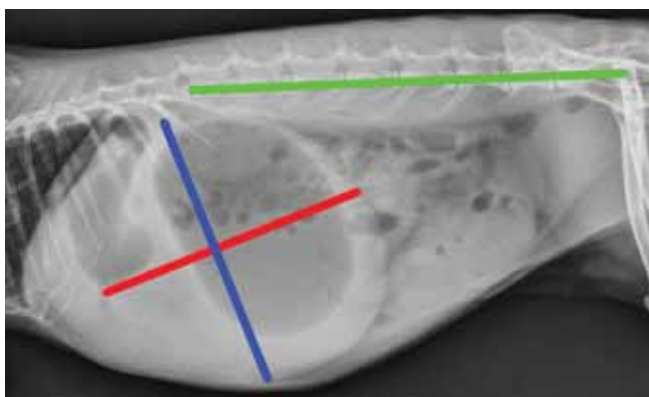


Рис. 1. Измерение длины желудка (синяя линия) и ширины желудка (красная линия) под углом 90° друг к другу, а также длины от краниального края первого поясничного позвонка (L1) до тазобедренного сустава (зеленая линия)



Рис. 2. Рентгеновский снимок брюшной полости кролика с подтвержденной обструкцией кишечника, показывающий растяжение тонкого кишечника с вероятным присутствием жидкости (белые стрелки) и газа (красные стрелки)



Рис. 3. Рентгенограмма брюшной полости кролика без подозрений на обструкцию кишечника, показывающая большое количество газа в слепой кишке (белые стрелки)

ная кишка, дистальная (поперечная и нисходящая) 12-перстная кишка, тощая кишка и подвздошная кишка]. Все рентгеновские снимки рассматривали одни и те же два наблюдателя: студент-ветеринар последнего курса и опытный ветеринар, специализирующийся на лечении кроликов. Студент, которому не был известен диагноз каждого животного на рентгеновском снимке, производил измерения желудка, а затем оба наблюдателя приходили к согласованному заключению по поводу содержимого желудка, растяжения тонкого кишечника и газа в толстом кишечнике.

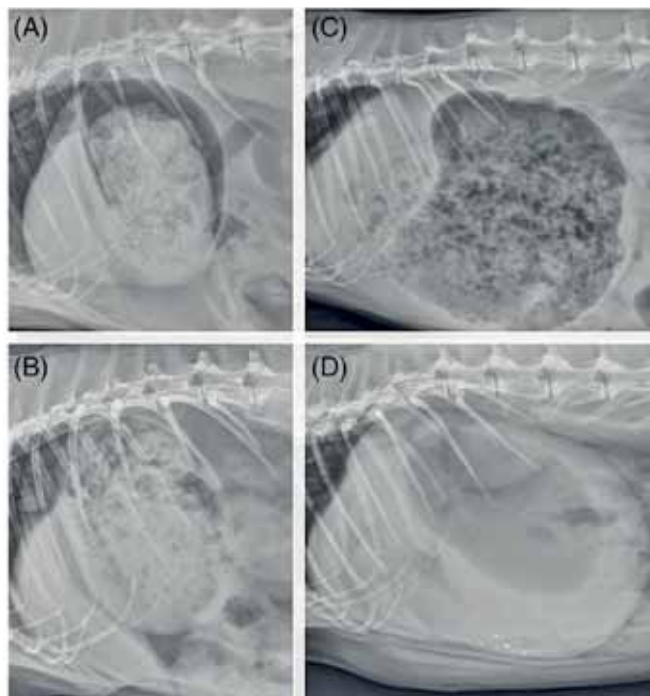


Рис. 4. Рентгеновские снимки брюшной полости четырех кроликов с разным содержимым желудка. (А) проглоченная пища с силуэтом газа, (В) проглоченная пища, (С) проглоченная пища с большим количеством газа, (D) жидкость с газовым «куполом». Примечание: на снимках (С) и (D) желудок расширен

### Статистика

Вычисляли частоту различных рентгенографических особенностей в случаях с обструкцией и без обструкции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего критериям включения и исключения удовлетворяли 63 случая подтвержденной обструкции кишечника и 50 случаев заболевания, не связанного с желудочно-кишечным трактом.

### Размер желудка

Несколько измеряемых размеров желудка различались у кроликов с обструкцией тонкого кишечника и кроликов без обструкции (табл. 1). Среди случаев обструкции в 62 из 63 (98 %) сумма «длина желудка + ширина желудка» была равной или больше, чем длина от L1 до тазобедренного сустава, и эта пропорция была выше, чем в случаях без обструкции (6/50). Сходным образом среди животных с обструкцией у 58 из 63 (92 %) стенка желудка непосредственно соприкасалась с вентральной брюшной стенкой, тогда как среди животных без обструкции это наблюдалось лишь в 6/50 случаях. Граница желудка располагалась дальше каудального края L2 у 41 из 63 (65 %) животных с обструкцией, однако среди животных без обструкции таких случаев не было.

### Содержимое желудка

В 58 из 63 (92 %) случаев обструкции содержимое желудка состояло преимущественно из жидкости с



газовым «куполом», тогда как среди случаев без обструкции это обнаружено всего у одного животного. Нормальное содержимое было обнаружено в одном случае обструкции кишечника и в 46 из 50 (92 %) случаев без обструкции.

**Таблица. Рентгенографические особенности желудка, тонкого и толстого кишечника у домашних кроликов с обструкцией тонкого кишечника и без обструкции**

Мера размера желудка	Обструкция (n = 63)	Без обструкции (n = 50)
Длина + ширина желудка больше расстояния от L1 до тазобедренного сустава	62 (98 %)	6 (12 %)
Каудальная граница желудка располагается дальше каудального края L2	42 (65 %)	0 (0 %)
Непосредственный контакт между стенкой желудка и вентральной брюшной стенкой	58 (92 %)	6 (12 %)
Содержимое желудка		
Жидкость с газовым «куполом»	58 (92 %)	1 (2 %)
Нормальная пища с большим количеством газа	4 (6 %)	3 (6 %)
Нормальная пища (с силуэтом газа или без)	1 (2 %)	46 (92 %)
Рентгенографическая особенность		
Растяжение тонкого кишечника с вероятным присутствием жидкости/газа	30 (48 %)	2 (4 %)
Большое количество газа в толстом кишечнике	4 (6 %)	19 (38 %)

### Причина обструкции

В целом комки слежавшейся шерсти были ответственны за 29 из 36 (81 %) случаев обструкции (в случаях, когда причина обструкции была указана) в данном исследовании. Прочие причины включали синтетический материал (n = 5), ущемление сальника, сырые бобовые, зерна, высохший кормовой материал и спайки. Причины обструкции, не связанные с шерстью, чаще встречались (4 из 5 случаев) в случаях, когда содержимое желудка состояло преимущественно из газа и вещества с неоднородной плотностью мягких тканей, характерной для кормового материала (рис. 4), чем в случаях, когда содержимое желудка состояло преимущественно из газа и вещества с однородной плотностью мягких тканей, характерного для жидкости (3/31).

### Характеристики тонкого и толстого кишечника

Растяжение тонкого кишечника жидкостью и/или газом было отмечено в 30 из 63 (48 %) случаев обструкции, но всего в 2 из 50 случаев без обструкции. В противоположность этому большое количество газа в толстом кишечнике наблюдалось у 19 из 50 животных без обструкции и у 4 из 63 (6 %) с обструкцией. Тонкий кишечник был расширен в двух случаях из 21 (10 %), если местом обструкции был привратник или проксимальная часть 12-перстной кишки, тогда как у животных с обструкцией дистальнее проксимальной части 12-перстной кишки он был расширен в 28 из 42 (67 %) случаев.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Единственный способ подтвердить обструкцию кишечника у кролика — вскрытие или операция, таким образом, в случае медикаментозного лечения диагноз обструкции кишечника лишь подозреваемый [6, 15]. Как показали исследования, у собак и кошек существуют определенные особенности при клиническом осмотре, лабораторных исследованиях и визуальной диагностике, говорящие в пользу диагноза механической обструкции кишечника, и их можно использовать в клинической практике, чтобы принять решение о хирургическом или медикаментозном лечении [4]. Руководства по клиническим, лабораторным и визуальным особенностям, характерным для обструкции кишечника у кроликов, в настоящее время отсутствуют, однако они должны быть видоспецифичными, поскольку по своей анатомии и физиологии кролики отличаются от других домашних животных. Например, кроликам сложно поставить диагноз обструкции кишечника на основании УЗИ из-за их малого размера и большого количества газа в желудочно-кишечном тракте. Настоящее исследование проведено, чтобы установить, есть ли у кроликов с обструкцией тонкого кишечника рентгенографические особенности, отсутствующие у кроликов без обструкции, которые можно было бы использовать для диагностики этого заболевания.

Во многих учебниках расширение желудка описано как отличительный признак обструкции кишечника у кроликов [6, 11, 16], и это подтверждено нашим исследованием, показавшим, что некоторые параметры размера желудка чаще встречаются в случаях обструкции (табл. 1). Примечательно, что сравнение между суммой длины и ширины желудка и расстоянием от первого поясничного позвонка до тазобедренного сустава было высокочувствительным показателем обструкции кишечника, хотя эту особенность необходимо оценить в другой выборке, чтобы подтвердить ее действительность. Следует отметить, что у кроликов формула позвоночника значительно варьирует [14], поэтому на расстояние от L1 до тазобедренного сустава будет влиять количество поясничных позвонков. Кроме того, наше исследование показало более конкретную связь между каудальным положением стенки желудка и обструкцией тонкого кишечника. Она располагалась за каудальной границей L2 у 65 % животных с обструкцией кишечника, однако при отсутствии обструкции этого не отмечено ни в одном из случаев. Клинически эта характеристика имеет высокую прогностическую значимость положительного результата при диагностике обструкции кишечника, однако снова требует проверки в независимой выборке. Важно отметить, что расширение желудка также возможно при других состояниях, например слизистой энтеропатии, чрезмерном потреблении корма и паралитической непроходимости [7].

У здоровых кроликов содержимое желудка образовано большой прослойкой шерсти и волокнистого растительного материала. На рентгеновских снимках

это видно как неоднородная смесь проглоченного корма с рентгеновской плотностью мягких тканей, перемежающегося тонкими карманами с газом [2, 10, 11]. Иногда вокруг этой массы корма/шерсти присутствует слой газа, что называют газовым силуэтом на рентгеновских снимках. Как обсуждалось выше, при механической обструкции тонкого кишечника у кроликов в желудке скапливаются жидкость и газ в дополнение к обычному шару из шерсти/корма. Жидкость ухудшает визуализацию деталей на снимке, а при положении кролика лежа на боку газ, если присутствует, перемещается вверх к стороне, противоположной лежащей на столе, что видно на снимке как «газовый купол». При положении лежа на правом боку этот газ находится в области дна желудка, а на левом боку — в привратнике. Показано, что эта рентгенографическая особенность является информативным признаком в случаях обструкции, так как присутствует в 92 % случаев обструкции и всего в 2 % случаев без обструкции (табл. 1).

Основной причиной обструкции в этом исследовании были комки слежавшейся шерсти, обнаруженные в 81 % случаев, в которых была установлена причина, что согласуется с другими публикациями [5]. Таким образом, интересно, что из пяти случаев обструкции кишечника без рентгенографических признаков жидкости и газа в желудке всего один был обусловлен комком слежавшейся шерсти, а оставшиеся четыре были вызваны волокнистым материалом ( $n = 2$ ), ущемлением сальника и сырой цельной фасолью. Другие описанные причины обструкции кишечника включают новообразования, спайки, семена, грыжи, заворот кишечника и кисты [5].

Также предполагалось, что рентгенографическая картина тонкого и толстого кишечника, в том числе слепой кишки, имеет прогностическое значение при диагностике и определении особенностей обструкции кишечника у кроликов. Показано, что растяжение тонкого кишечника, особенно сегментарное, коррелирует с физической обструкцией у собак, но не у кошек [1, 4]. Тем не менее даже у собак эта особенность возможна как при обструктивной, так и при необструктивной непроходимости кишечника [4]. Интересно отметить, что, хотя такие измерения значимы, некоторые исследования показали, что поставленный с их помощью диагноз физической обструкции не точнее, чем поставленный только по субъективной оценке независимо от опыта врача [3]. В настоящем исследовании растяжение тонкого кишечника чаще встречалось в случаях обструкции (48 %), чем в случаях без обструкции (4 %) (таблица).

При наличии обструкции привратника или проксимальной части 12-перстной кишки логично предположить, что каудальнее этой точки не должно быть какого-либо расширения тонкого кишечника. При обструкции в дистальной части 12-перстной кишки, тощей или подвздошной кишке логично предположить скопление проглоченного корма/жидкости/газа краниальнее этой точки, которое может вызвать расширение, видимое на рентгеновских снимках. Это исследование обнаружило, что растяжение тонкого

кишечника позволяет прогнозировать местоположение обструкции и чаще встречается при обструкции каудальнее проксимальной части 12-перстной кишки. На одном из двух рентгеновских снимков с незначительным растяжением тонкого кишечника и обструкцией в проксимальной части 12-перстной кишки был только короткий расширенный сегмент, соответствующий положению проксимальной части 12-перстной кишки, таким образом, возникло подозрение, что это было расширение первого сегмента 12-перстной кишки краниальнее обструкции. Объяснение другого случая неизвестно, хотя возможно, что он был обусловлен множественными обструкциями,

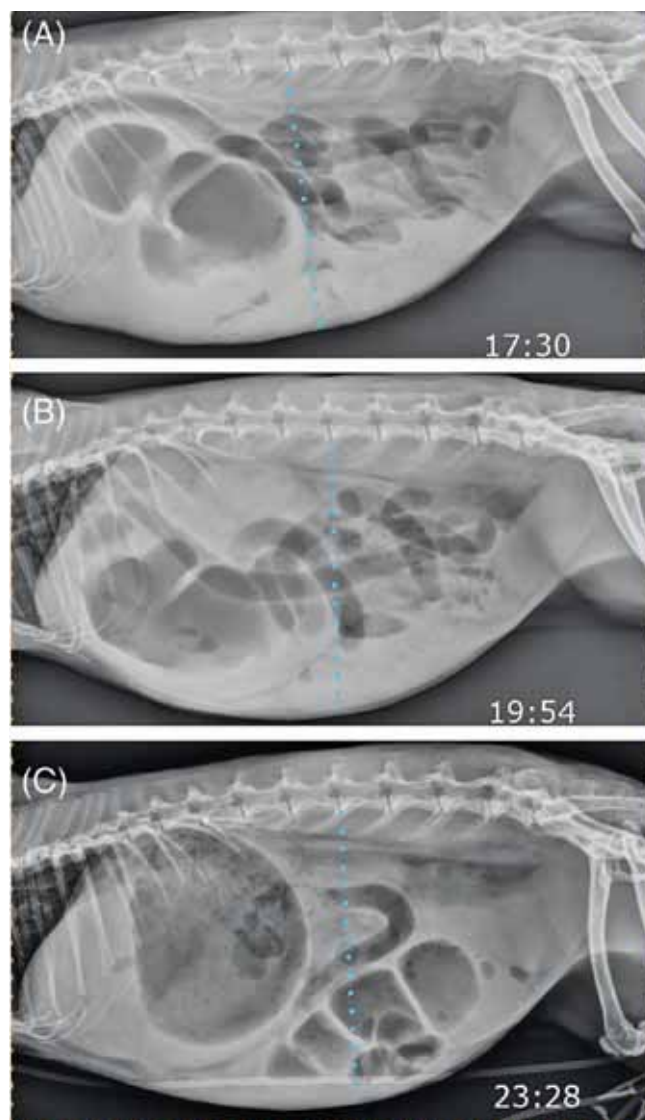


Рис. 5. Серия рентгеновских снимков кролика с подозрением на обструкцию кишечника: (А) начальный рентгеновский снимок, показывающий расширение желудка, содержимое желудка представляет собой главным образом жидкость с газовым «куполом», растяжение тонкого кишечника и небольшое количество газа в толстом кишечнике; (В) рентгеновский снимок, сделанный 2 часа спустя, показывающий увеличение желудка, который теперь достигает L2 в каудальном направлении; (С) рентгеновский снимок еще через 3,5 часа, показывающий уменьшение размера желудка и большое количество газа в слепой кишке. Синяя точечная линия: продолжение каудальной границы L2 в вентральном направлении

наиболее каудальная из которых прошла в слепую кишку до операции.

В случаях обструкции кишечника выбор медикаментозного или хирургического лечения может зависеть от результатов последовательной рентгенографии, которая может помочь установить продвижение участка частичной обструкции по тонкому кишечнику. На такое продвижение может указывать уменьшение размера желудка, появление расширенных участков тонкого кишечника, отсутствовавших раньше (что указывает на перемещение места обструкции из проксимальной части 12-перстной кишки или привратника в каудальном направлении), либо появление больших количеств газа в слепой кишке, указывающее, что зона обструкции переместилась в слепую кишку, позволив газу выйти из желудка и пройти дальше (рис. 5). Следует отметить, что большие количества газа в слепой кишке и толстом кишечнике у кроликов также возможны при других желудочно-кишечных нарушениях, таких как ослабленная моторика желудочно-кишечного тракта.

Исходной целью этого исследования было сравнение рентгенографических особенностей брюшной полости кроликов в случаях обструкции кишечника и сниженной моторики желудочно-кишечного тракта, так как мы считали, что это имеет наибольшую клиническую значимость. Однако дифференциация случаев сниженной моторики желудочно-кишечного тракта и случаев обструкции кишечника, разрешившихся самопроизвольно или в результате медикаментозного лечения, слишком неопределенна. Это особенно очевидно потому, что у кроликов моторика желудочно-кишечного тракта часто ослабевает из-за боли, стресса и повреждения тканей, связанного с обструкцией кишечника. Кроме того, существует ряд других заболеваний органов брюшной полости, не изучавшихся в данном исследовании, например заворот доли печени, и некоторые из которых могут сопровождаться рентгенографическими изменениями, сходными с наблюдаемыми при обструкции кишечника.

Это исследование основывалось на архивах клинических случаев одного крупного специализированного ветеринарного госпиталя, таким образом, возможна систематическая погрешность вследствие отбора. Классификации рентгеновских снимков присуща субъективность, так как даже при использовании цифровых инструментов для измерения остается необходимость определения границ исследуемого органа. Что касается размера желудка, часто он довольно очевиден с дорсальной, каудальной и вентральной сторон, однако его бывает сложно оценить с краниальной стороны, так как печень затрудняет визуализацию границы. Подобным образом бывает сложно определить, расположен ли газ в петле тонкого или толстого кишечника, особенно если изменен лишь короткий сегмент. Использование единственной рентгеногра-

фической проекции также явилось ограничением, так как с помощью ортогональных проекций можно получить более полное трехмерное представление.

В этом исследовании представлены рентгенографические особенности в 63 случаях подтвержденной физической обструкции тонкого кишечника у домашних кроликов и их сравнение с таковыми у 50 кроликов без желудочно-кишечных заболеваний. Результаты показывают, что размер желудка, вид тонкого и толстого кишечника и содержимого желудка являются информативными рентгенографическими показателями при диагностике обструкции кишечника.

### Конфликт интересов

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

### Литература

1. Adams, W. M., Sisterman, L. A., Klauer, J. M., et al. (2010) Association of intestinal disorders in cats with findings of abdominal radiography // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **236**, 880–886
2. Balicki Dorotea, S., Banzato, T., Bellini, L., et al. (2016) Radiographic anatomy of dwarf rabbit abdomen with normal measurements // *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine* **19**, 96–107
3. Ciasca, T. C., David, F. H. & Lamb, C. R. (2013) Does measurement of small intestinal diameter increase diagnostic accuracy of radiography in dogs with suspected intestinal obstruction? // *Veterinary Radiology and Ultrasound* **54**, 207–211
4. Finck, C., D'Anjou, M. A., Alexander, K., et al. (2014) Radiographic diagnosis of mechanical obstruction in dogs based on relative small intestinal external diameters // *Veterinary Radiology and Ultrasound* **55**, 472–479
5. Harcourt-Brown, F. M. (2007) Gastric dilation and intestinal obstruction in 76 rabbits // *Veterinary Record* **161**, 409–414
6. Harcourt-Brown, T. R. (2007) Management of acute gastric dilation in rabbits // *Journal of Exotic Pet Medicine* **16**, 168–174
7. Harcourt-Brown, F. M. (2013) Gastric dilation and intestinal obstruction. In: BSAVA Manual of Rabbit Surgery, Dentistry and Imaging. Eds F. Harcourt-Brown and J. Chitty. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK. pp 172–189
8. Harcourt-Brown, F. M. (2014) Digestive system disease. In: BSAVA Manual of Rabbit Medicine. Eds A. Meredith and B. Lord. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, Great Britain. pp 168–190
9. Harcourt-Brown, F. M. & Harcourt-Brown, S. F. (2012) Clinical value of blood glucose measurement in pet rabbits // *Veterinary Record* **170**, 674
10. Hinton, M. H. & Gibbs, C. (1982) Radiological examination of the rabbit. II. The abdomen // *Journal of Small Animal Practice* **23**, 687–696
11. Lennox, A. M. (2013) Radiographic interpretation of the abdomen. In: BSAVA Manual of Rabbit Surgery, Dentistry and Imaging. Eds F. Harcourt-Brown and J. Chitty. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, UK. pp 84–93
12. Lichtenberger, M. & Lennox, A. (2010) Updates and advanced therapies for gastrointestinal stasis in rabbits // *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice* **13**, 525–541
13. Oglesbee, B. & Jenkins, J. (2011) Gastrointestinal diseases. In: Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery. 3rd edn. Eds K. Quesenberry and J. Carpenter. Saunders, Saint-Louis, MO, USA. pp 193–204
14. Proks, P., Stehlik, L., Nyvltova, I., et al. (2018) Vertebral formula and congenital abnormalities of the vertebral column in rabbits // *The Veterinary Journal* **236**, 80–88
15. Schuhmann, B. & Cope, I. (2014) Medical treatment of 145 cases of gastric dilatation in rabbits // *Veterinary Record* **175**, 484
16. Varga, M. (2014) Digestive Disorders. In: Textbook of Rabbit Medicine. 2nd edn. Elsevier, London, UK. pp 303–349



# Врожденная плевроперитонеальная грыжа с проявлениями гастроторакса у пяти кавалер-кинг-чарльз-спаниелей

Пять кавалер-кинг-чарльз-спаниелей поступили для обследования в связи с острым расстройством дыхания. Рентгеновские снимки грудной клетки показали диафрагмальную грыжу и напряженный гастроторакс, видимый как растянутый желудок, занимающий левую каудальную часть грудной полости. Диагностическая лапаротомия по средней линии подтвердила врожденную плевроперитонеальную диафрагмальную грыжу с выпадением и расширением желудка. Конфигурация грыжи была одинаковой во всех случаях, дефект затрагивал левую ножку диафрагмы. Врожденная плевроперитонеальная диафрагмальная грыжа — редкое состояние, обусловленное дефектом дорсолатеральной части диафрагмы. Дефекты левой ножки диафрагмы могут привести к выпадению желудка в грудную полость с возможностью последующего напряженного гастроторакса. Возможно, что кавалер-кинг-чарльз-спаниели предрасположены к этому состоянию. Напряженный гастроторакс — острое угрожающее жизни последствие грыжи желудка через дефект диафрагмы, требующее быстрого распознавания и хирургического лечения.

M. Rossanese<sup>1,\*</sup>, M. Pivetta<sup>†</sup>, N. Pereira<sup>‡</sup> and R. Burrow<sup>\*</sup>

<sup>1</sup> Университетская ветеринарная клиника для мелких животных, ветеринарная школа, Ливерпульский университет, Нестон, Честер CH64 7TE, Великобритания

<sup>†</sup> Специализированная ветеринарная служба North Downs, Блетчингвли, Суррей RH1 4QP, Великобритания

<sup>‡</sup> Госпиталь для мелких животных, ветеринарный факультет, Цюрихский университет, Цюрих 8057, Швейцария

\*Для переписки: matteo.rossanese@gmail.com

*Journal of Small Animal Practice* (2019) 60, 701-704  
DOI: 10.1111/jsap.12846

Принято: 18 января 2018 г.; опубликовано онлайн:  
30 апреля 2018 г.

## ВВЕДЕНИЕ

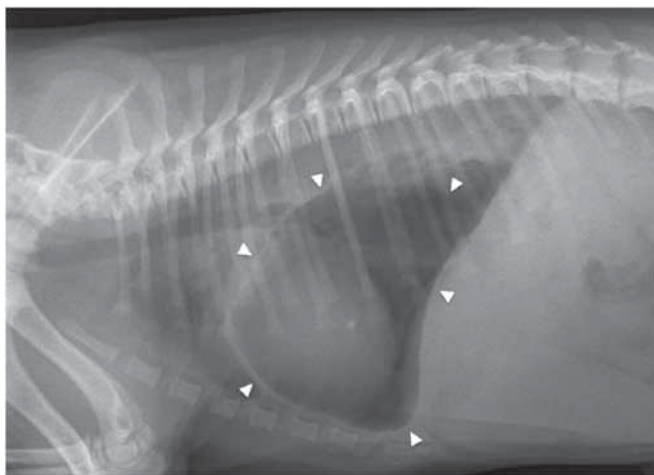
Диафрагмальная грыжа — относительно редкое состояние у собак и кошек, при котором из-за дефекта диафрагмы органы брюшной полости могут перемещаться в грудную полость из-за относительной разницы давлений между этими двумя полостями [11, 14]. Она может быть приобретенной после травмы либо врожденной из-за того, что плевроперитонеальные мембраны не закрывают плевроперитонеальный канал [2, 17]. Врожденные дефекты диафрагмы включают перитонеоперикардальные грыжи, грыжи пищевого отверстия и редко — плевроперитонеальные грыжи (ПлПП) [5]. Ветеринарных публикаций, описывающих врожденные ПлПП, очень мало, и предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования [7, 17, 18]. Клинические симптомы врожденной диафрагмальной грыжи появляются внезапно без какой-либо известной внешней травмы; органы брюшной полости, находящиеся в грудной полости, вызывают нарушения дыхания, так как занимают пространство и препятствуют расширению легких [14]. Чаще всего в грудную полость выпадает печень, реже — тонкий кишечник, сальник, желудок и селезенка [14]. В частности, при выпадении желудка в грудную полость через грыжевое отверстие он может растягиваться «запертым» воздухом и вызывать напряженный гастроторакс [11]. Целью этой публикации было описание врожденной ПлПП и гастроторакса у пяти кавалер-кинг-чарльз-спаниелей (ККЧС).

## ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ

Во всех случаях (таблица) животных направили в связи с внезапной одышкой и расстройством дыхания. При клиническом осмотре обнаружено учащенное дыхание и ортопноэ в положении лежа на правом боку. Во время аускультации были обнаружены ослабленные легочные звуки и коробочный перкуторный звук в левой половине грудной клетки. Тоны сердца были смещены краниально и вправо. Во всех случаях при поступлении давали дополнительный кислород и устанавливали внутривенный катетер для инфузионной терапии. Во всех случаях ортогональные рентгеновские снимки показали четко очерченную заполненную смесью газа и жидкости структуру, занимающую левую

**Таблица. Порода, пол, возраст, органы, выпавшие через грыжевое отверстие, и исходы в пяти случаях**

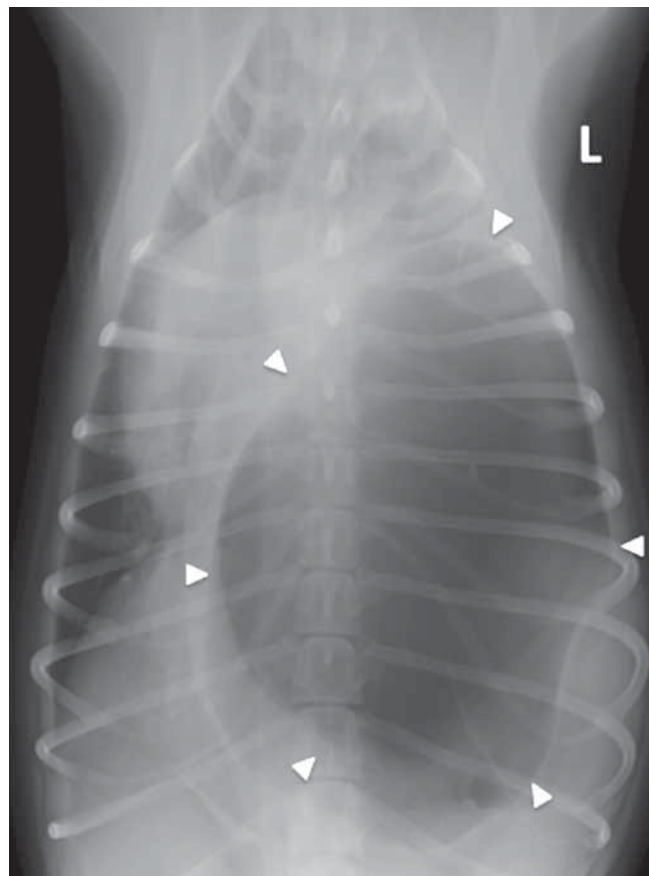
Случай	Вид	Порода	Пол	Возраст (мес.)	Выпавшие органы	Исход
1	Собака	ККЧС	Кобель	3	Желудок, селезенка, сальник	Эутаназия
2	Собака	ККЧС	Кобель	9	Желудок	Жив (> 18 мес.)
3	Собака	ККЧС	Кобель	18	Желудок, тонкий кишечник	Жив (> 18 мес.)
4	Собака	ККЧС	Кобель	6	Желудок, селезенка, сальник	Жив (> 18 мес.)
5	Собака	ККЧС	Кобель	2,5	Желудок, селезенка	Жив (> 18 мес.)



**Рис. 1.** Рентгеновские снимки грудной клетки 10-недельного некастрированного кобеля ККЧС в левой боковой проекции (случай 3). В каудодорсальной части грудной полости видна четко очерченная заполненная газом овальная структура (короткие стрелки)

половину грудной полости; легкое с этой же стороны было несколько спавшимся, а средостение смещено в противоположную сторону. Очертания левой ножки диафрагмы не визуализировались, а желудок не был виден в брюшной полости; таким образом, возникло подозрение на напряженный гастроторакс (рис. 1 и 2). В связи с финансовыми ограничениями одна собака (случай 2) подверглась эутаназии по желанию владельца. При вскрытии был подтвержден левосторонний дефект диафрагмы с грыжей растянутого газом желудка, селезенки и сальника. В остальных случаях проведена декомпрессия желудка с помощью рото-пищеводного зонда и (или) толстого катетера, введенного в левую половину грудной полости под седацией. Это привело к улучшению сердечно-сосудистых показателей и дыхания. Когда состояние собак было признано стабильным, выполнили лапаротомию по средней линии. Диагностическая лапаротомия по средней линии показала кольцевой дефект в левой ножке диафрагмы с выпадением желудка, заполненного газом, в грудную полость через грыжевое отверстие. Также возникла грыжа селезенки (3/5), сальника (2/5) и кишечника (1/5). Дефект диафрагмы расширили хирургическим путем в вентральном направлении, чтобы можно было осторожно вернуть желудок и другие выпавшие органы в брюшную полость.

Желудок и кишечник были гиперемированными в случаях 3 и 4, однако через несколько минут по-



**Рис. 2.** Рентгеновские снимки грудной клетки 6-месячного некастрированного кобеля ККЧС в дорсовентральной проекции (случай 5). В левой половине грудной клетки виден крупный заполненный газом орган, смещающий силуэт сердца краниально и вправо от средней линии

сле вправления грыжи их вид улучшился; все ткани оценили как жизнеспособные, поэтому резекция не потребовалась. В случаях 2 и 5 желудок и другие выпавшие органы выглядели нормальными. Грыжу во всех случаях ушили рассасывающей моноплетью (полидиоксанон 2/0 и (или) 3/0, Этикон), наложив сочетание простого узлового и простого непрерывного шва. Разрез брюшной стенки ушивали обычным способом. Осложнений во время операции не возникло. Во всех случаях в период операции животным вводили антибиотик, а план обезболивания подбирали индивидуально; он включал опиоид в течение 24–48 часов после операции.

Во всех случаях восстановление прошло без особенностей, и животных отпустили домой через 48–72 ча-

са после операции с назначением сукралфата в дозе 400 мг на собаку (Антепсин, Chugai) внутрь трижды в сутки, омепразола (Омепразол, Teva) в дозе 1 мг/кг внутрь раз в сутки и парацетамола/кодеина (ПардалеВ, Veterinary Essentials) 10 мг/кг внутрь дважды в сутки в течение 5 дней. Этот протокол варьировал в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов по усмотрению лечащего врача. Антибактериальную терапию назначали после операции по усмотрению хирурга.

Период последующего наблюдения длился от 18 до 36 месяцев, осложнений, связанных с данным состоянием, не отмечено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденная ПЛПГ — редкое состояние, обусловленное дефектом дорсолатеральной части диафрагмы с участием центрального сухожилия и без участия перикарда [5, 17]. Эмбриональное развитие диафрагмы сложное, и точный вклад всех тканей, участвующих в ее формировании, до конца неизвестен [10, 17]. Эмбриогенез ПЛПГ всё еще не ясен, однако подозревают, что это обусловлено нарушением развития поперечной перегородки и несоответствующей проходимость плевроперитонеальных каналов с нарушением прорастания миобластов и образования мышечных ножек [12]. Во всех наших случаях конфигурация грыжи была удивительно постоянной, она затрагивала левую ножку диафрагмы; центральное сухожилие, правая ножка и пищеводное отверстие были нормальными, и анатомический дефект был сходным и согласовался с предыдущими описаниями таких дефектов в ветеринарной литературе [7, 17]. По краям дефекта диафрагмы не было видимых признаков травмы, таких как воспаление, кровоизлияние или рубцовая ткань, и края были гладкими и округлыми. Одной из собак (случай 3) было 18 месяцев при поступлении, и травматическое событие нельзя было полностью исключить, хотя в анамнезе не было данных, указывающих на это. Во всех случаях дефект диафрагмы ушивали первичным натяжением, однако если бы простое ушивание грыжи было невозможным без натяжения, можно было бы рассмотреть использование биологических или синтетических имплантатов или лоскута [6].

Размеры и местоположение диафрагмальных грыж, описанных в ветеринарной и медицинской литературе, различны, однако у людей 90 % грыж встречается в задне-латеральной части диафрагмы (так называемые грыжи Бохдалека), соответствуют левой ножке и развиваются преимущественно в левой части диафрагмы, чаще у мужчин [10].

Врожденные диафрагмальные грыжи — распространенный врожденный порок развития у людей (1:3000) с высокой смертностью (50 %), несмотря на агрессивные вмешательства. Чаще всего они проявляются в период новорожденности острым дыхательным расстройством, однако в 5–30 % случаев диагноз ставится уже после завершения периода новорожденности [2]. Описано несколько случаев

недиагностированных врожденных диафрагмальных грыж, приведших к неожиданной смерти младенцев. Эти смерти от острой остановки сердца и дыхания, вероятно, были обусловлены нарушением кровообращения, сходным с наблюдаемым при остром напряженном пневмотораксе [3, 4]. Возникновение и частота этого состояния у кошек и собак в основном неизвестны, так как вскрытие для определения причины смерти новорожденных щенков проводят редко [10, 17]. В ветеринарной литературе описано больше случаев левосторонней ПЛПГ, а правосторонняя описана всего в одной работе [5]; вероятно, что печень служит опорой, и грыжи в таких случаях не проявляются клинически и остаются недиагностированными.

Valentine *et al.* [17] предложили аутосомно-рецессивный тип наследования, когда у пяти щенков, полученных планово, была случайно диагностирована врожденная диафрагмальная ПЛПГ во время несвязанного исследования миопатии, сцепленной с X-хромосомой, у золотистых ретриверов. Тот же механизм описан в колонии родственных линий кроликов, у которых врожденный дефект диафрагмы был сходен анатомически [8, 17]. В этой публикации все случаи описаны у чистопородных ККЧС; они поступили за период примерно 12 лет, и информация об их родословной отсутствует. Наследственные заболевания у ККЧС включают заболевание митрального клапана, сиригомелию, врожденную и ювенильную катаракту и многоочаговую дисплазию сетчатки. Эта публикация дает основания предполагать возможную породную предрасположенность ККЧС к плевроперитонеальным диафрагмальным грыжам, однако для проверки этой гипотезы потребовались бы обширные исследования родословных. Интересно, что все больные животные были кобелями, что дает основания предполагать наследование, сцепленное с половыми хромосомами.

Во всех наших случаях грыжа органов брюшной полости приводила к расширению желудка, находящегося в грудной полости. Отрицательное внутригрудное давление в результате движений диафрагмы и расширения грудной клетки приводит к выпадению желудка через дефект диафрагмы в грудную полость, и последующее расширение в результате скопившегося в нем воздуха приводит к отклонению средостения с возможным смертельным исходом [1, 11, 20]. Это состояние известно как напряженный гастроторакс и представляет собой редкий угрожающий жизни механизм: желудок может наполняться воздухом в результате аэрофагии во время дыхательного расстройства за счет эффекта одностороннего клапана, что связано с изменением угла между желудком и пищеводом и обструкцией опорожнения желудка на уровне дефекта диафрагмы [9, 16]. В связи с редкой природой этого состояния ее возникновение и частоту сложно прогнозировать [15], однако возможно, что оно развивается при любом выпадении желудка в грудную полость через грыжевое отверстие. В ветеринарной литературе есть еще две публикации, описывающие клинические случаи напряженного гастроторакса: один случай произошел через два месяца после до-



рожно-транспортного происшествия, а второй был связан с предшествующей операцией гастропексии по поводу расширения и заворота желудка, хотя причина разрыва диафрагмы не была известна [13, 19].

Насколько нам известно, это первое описание серии случаев гастроторакса, связанного с врожденной ПЛПГ, у собак. Клинические признаки представляли собой главным образом симптомы дыхательного расстройства; кроме того, расширение желудка может препятствовать венозному возврату и сдавливать крупные сосуды, приводя к обструктивному шоку и в конечном итоге — к остановке сердца [1, 11, 20]. В данной серии случаев рентгенография была чувствительным методом подтверждения этого состояния: напряженный гастроторакс характеризуется четко очерченной заполненной жидкостью структурой в левой половине грудной клетки, приводящей к спадению легкого с той же стороны; нечетко очерченной левой половиной диафрагмы; и отсутствием видимого желудка в брюшной полости [11, 16]. Врожденную ПЛПГ следует рассматривать в качестве дифференциального диагноза у молодых собак, поступивших с учащенным дыханием и одышкой. Дефекты левой ножки диафрагмы могут предрасполагать к грыже желудка с выпадением в грудную полость и потенциальному напряженному гастротораксу. Напряженный гастроторакс — острое угрожающее жизни последствие диафрагмальной грыжи; лечение включает декомпрессию желудка и хирургическое вмешательство для вправления желудка и закрытия дефекта диафрагмы [11]. Быстрое хирургическое лечение может привести к успешному исходу.

### Конфликт интересов

У нас нет какой-либо причастности или конфликтующих интересов, связанных с техникой или используемой продукцией.

### Литература

1. Bambgade, O. A. (2006) Management of tension gastrothorax // *Resuscitation* **70**, 293–229
2. Beckmann, K. R. & Nozicka, C. A. (1999) Congenital diaphragmatic hernia with gastric volvulus presenting as an acute tension gastrothorax // *American Journal of Emergency Medicine* **17**, 35–37
3. Berman, L., Stringer, D., Ein, S., et al. (1988) The late presenting pediatric Bochdalek hernia: a 20 year review // *Journal of Pediatric Surgery* **23**, 735–739

4. Byard, R. W., Bohn, D. J., Wilson, G., et al. (1990) Unsuspected diaphragmatic hernia: a potential cause of sudden and unexpected death in infancy and early childhood // *Journal of Pediatric Surgery* **25**, 1166–1168
5. Cariou, M. P., Shihab, N., Kenny, P., et al. (2009) Surgical management of an incidental diagnosed true pleuroperitoneal hernia in a cat // *Journal of Feline Medicine and Surgery* **11**, 873–877
6. Chantawong, P., Komin, K., Banlunara, W., et al. (2013) Diaphragmatic hernia repair using a rectus abdominis muscle pedicle flap in three dogs // *Veterinary Comparative Orthopedics and Traumatology* **26**, 135–139
7. Feldman, D. B., Bree, M. M. & Cohen, B. J. (1968) Congenital diaphragmatic hernia in neonatal dogs // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **153**, 942–944
8. Fox, R. R. & Crary, D. D. (1973) Hereditary diaphragmatic hernia in the rabbit // *Journal of Heredity* **64**, 333–336
9. Horst, M., Sacher, P., Molz, G., et al. (2005) Tension gastrothorax // *Journal of Pediatric Surgery* **40**, 1500–1504
10. Merrel, A. J. & Kardon, G. (2013) Development of the diaphragm — a skeletal muscle essential for mammalian respiration // *FEBS Journal* **280**, 4026–4035
11. Ng, J., Sudhakaran, N., Okoye, B., et al. (2013) Tension gastrothorax in children: introducing a management algorithm // *Journal of Pediatric Surgery* **48**, 1613–1617
12. Noden, D. M. & de Lahunta, A. (1985) Respiratory system and partitioning of body cavities. In: *The Embryology of Domestic Animals: Developmental Mechanisms and Malformations*. Eds D. M. Noden and A. de Lahunta. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, USA. pp 279–291
13. Paster, E. R., Pacchiana, P. D. & Gillings, S. L. (2001) What is your diagnosis? // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **219**, 1061–1062
14. Pratschke, K. (2002) Management of hernias and ruptures in small animals // *In Practice* **24**, 570–581
15. Salim, F. & Ramesh, V. (2009) Tension gastrothorax: a rare complication // *Journal of the College of Physicians and Surgeons — Pakistan* **19**, 325–326
16. Singh, S. P., Sukesan, S., Kiran, U., et al. (2011) Gastrothorax or tension pneumothorax: a diagnostic dilemma // *Journal of Emergencies, Trauma and Shock* **4**, 128–129
17. Valentine, B. A., Cooper, B. J., Dietze, A. E., et al. (1988) Canine congenital diaphragmatic hernia // *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2**, 109–112
18. Voges, A. K., Bertrand, S., Hill, R. C., et al. (1997) True diaphragmatic hernia in a cat // *Veterinary Radiology & Ultrasound* **38**, 116–119
19. Zarelli, M., Carrillo, J. D., Soler, M., et al. (2010) What is your diagnosis? // *Journal of the American Veterinary Medical Association* **236**, 733–734
20. Zedan, M., El-Ghazaly, M., Founda, A., et al. (2008) Tension gastrothorax: a case report and review of literature // *Journal of Pediatric Surgery* **43**, 740–743

# Анально-вагинальная расщелина у чихуахуа

К. R. Barrand<sup>1</sup>

Fenwold Veterinary Practice Ltd, Скегнесс, Линкс PE25 3ST,  
Великобритания

<sup>1</sup>Для переписки: keithbarrand@msn.com

Восьминедельная клинически здоровая сука чихуахуа поступила с врожденным дефектом дорсальной стенки влагалища и проксимальной части петли (рис. 1А); нарушения мочеиспускания и дефекации отсутствовали. Исследование было ограничено клиническим осмотром, планировалось консервативное лечение до 5-месячного возраста с последующей овариогистерэктомией до полового созревания и одновременной хирургической реконструкцией. Владельцы не последовали этому совету, в возрасте 7,5 месяцев у суки наступила течка и развилась гиперплазия влагалища от умеренной до тяжелой степени (рис. 1В), для лечения которой применяли локальные меры гигиены до прекращения течки.

Три месяца спустя, сразу после открытой овариогистерэктомии, была проведена реконструкция дефекта по технике сопоставления краев [рис. 1С (до операции); рис. 1D (после операции)]: кожу промежности отпрепаровали с обеих сторон для формирования дорсальной стенки влагалища и проксимальной части петли с минимальным натяжением. Ткани ушивали в два

слоя, накладывая крестовидные швы из материала «монокрил № 2» (Этикон) со стороны слизистой оболочки и кожи так, чтобы узлы на слизистой слое не выступали наружу. Восстановление и заживление прошли без особенностей, окончательный результат получился хорошим (рис. 1Е).

Анально-вагинальная расщелина, также известная как анально-генитальная, вульвовагинальная или вульвовагинальная расщелина, — редкое состояние, связанное с врожденным неполным сращением кожной складки между анусом и дорсальной спайкой петли. Учитывая, что этот дефект чисто косметический, можно утверждать, что хирургическое восстановление не показано. Однако длительный контакт обнаженной слизистой оболочки влагалища с окружающей средой может предрасполагать к сухости, дискомфорту и, возможно, вагиниту. Случаи нехирургического лечения не описаны, и, таким образом, прогноз при таком подходе неизвестен.

В этом случае, как и в ранее описанных случаях (n = 3), была проведена хирургическая реконструкция; все животные хорошо восстановились, что дает основания полагать, что при неосложненной анально-вагинальной расщелине прогноз хороший.

## Конфликт интересов

О конфликтах интересов не заявляется.



Рис. 1. (А). Вид расщелины в возрасте 8 недель. (В) Вид расщелины во время течки, гиперплазия влагалища. (С) Вид непосредственно перед реконструкцией. (D) Вид сразу после реконструкции. (Е) Вид через 3 месяца после реконструкции

# Эффективность флураланера в виде ароматизированных жевательных таблеток (Бравекто®) при применении у собак в отношении взрослой кошачьей блохи *Ctenocephalides felis felis* и откладывания яиц этим возбудителем

## Реферат

**Общие сведения.** Флураланер — мощный быстродействующий инсектицид и акарицид с пролонгированным эффектом. В настоящем исследовании измерена эффективность жевательных таблеток флураланера (Бравекто®, MSD Animal Health) у собак против взрослых особей *Ctenocephalides felis felis* и откладывания яиц этим возбудителем.

**Методы.** 12 собак случайным образом распределили на две группы по 6 животных в каждой. Собаки в группе 1 получили одну ароматизированную жевательную таблетку с флураланером в дозе не менее 25 мг/кг, а собаки в группе 2 служили в качестве нелеченой контрольной группы. На –2, 28, 56, 84, 91, 98, 105, 112, и 120-й день после лечения каждую собаку заразили приблизительно 200 голодными особями кошачьей блохи, *C. felis felis* (подвид KS1). Через 48 часов после лечения и через 48 часов после каждого заражения яйца собирали в течение трех часов, подсчитывали и определяли их жизнеспособность. Собак вычесывали для удаления оставшихся блох.

**Результаты.** Лечение собак флураланером перорально обеспечило снижение количества блох на 100 % через 48 часов после последующего лечения и в течение 48 часов после каждого заражения вплоть до 122-го дня. У собак, получавших флураланер, откладывание яиц блохами снизилось на 99,9 % (два яйца у одной собаки) в течение 48 часов после лечения, а после этого у получивших препарат собак не было собрано ни одного яйца (100 % эффективность). Количество взрослых блох и их яиц на собаках, получивших флураланер,

было достоверно ниже, чем на нелеченых контрольных животных в каждый момент времени после лечения ( $p < 0,001$ ). Из двух яиц, собранных с одной получившей препарат собаки через 48 часов, взрослых блох не появилось. Так как больше яиц с получивших препарат собак собрано не было, дополнительная оценка жизнеспособности не проводилась.

**Выводы.** Однократное пероральное применение жевательных таблеток флураланера характеризовалось 100 % эффективностью в отношении многократного заражения собак блохами в течение 4 месяцев. Применение флураланера обеспечило снижение количества яиц, откладываемых активно размножающимися самками блох, на 99,9 %, а при каждом последующем заражении в течение всего периода исследования продолжительностью 122 дня приводило к гибели каждой самки блохи до откладывания яиц.

**Ключевые слова:** блоха, блохи *Ctenocephalides felis felis*, кошачья блоха, собаки, флураланер, откладывание яиц, летальный эффект в отношении взрослых особей, контроль.

Michael W Dryden<sup>1</sup>, Vicki Smith<sup>1</sup>, Tashina Bennett<sup>1</sup>, Lisa Math<sup>2</sup>, James Kallman<sup>2</sup>, Kathleen Heaney<sup>2</sup>, Fangshi Sun<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Факультет диагностической медицины/патобиологии Канзасского университета, Манхэттен, Канзас, 66506

<sup>2</sup> Merck Animal Health, д. 2, Джиралда-Фармс, Мэдисон, Нью-Джерси, 07940, США

Поступило в редакцию: 5 мая 2015 г.

Принято в печать: 25 июня 2015 г.

Опубликовано онлайн: 11 июля 2015 г.



## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Кошачья блоха, *Ctenocephalides felis*, хорошо приспособлена к распространению в домашней среде благодаря своему активному размножению. Дом может оказаться заселен огромным количеством паразитов на разных стадиях жизненного цикла всего за несколько недель. В течение 24–48 часов после начала кровососания на теле хозяина происходит спаривание, и каждая самка блохи начинает откладывать яйца, быстро наполняя окружающую среду сотнями, а возможно, и тысячами яиц на протяжении своей жизни, продолжительность которой может превышать 100 дней [1, 2]. Из этих яиц развиваются личинки, а затем куколки; из последних появляются взрослые особи, и процесс начинается снова.

С появлением в середине 1990-х гг. современных препаратов для местного применения, вызывающих гибель взрослых особей, — в частности, имидаклоприда и фипронила, в борьбе с блохами произошла революция. С тех пор разработано множество других средств, предназначенных для использования в составе различных препаратов для наружного, а в последнее время — и перорального применения [3, 4]. Эти препараты позволяют успешно бороться с блохами одним из двух способов: как адультициды за счет уничтожения взрослых самок блох до того момента, как те смогут отложить яйца и/или за счет снижения жизнеспособности отложенных яиц [5–7]. Для успешной борьбы с блохами необходим адультицидный препарат длительного действия, постоянно уничтожающий новых блох, пока они не начали откладывать яйца. Успех достигим, только если остаточные концентрации адультицида работают в течение всего предполагаемого срока применения со 100 % эффективностью, так как при выживании самок блох в течение более чем 24 часов инфекция может самоподдерживаться [5, 6]. Если на фоне терапии откладывается ограниченное количество яиц, подавление репродукции блох возможно, если применяемый препарат также предотвращает и развитие яиц [5, 7, 8]. В идеальных условиях окружающей среды, которые часто встречаются в жилых домах, весь цикл развития блохи обычно занимает 3–8 недель, хотя в некоторых случаях он может продолжаться до 90 дней; более высокая продолжительность отмечается редко [5, 6, 9, 10]. Таким образом, для успешной ликвидации инвазии необходимо обеспечить эффективный контроль на протяжении как минимум 12 недель. Такая продолжительность позволит устранить из окружающей среды незрелых блох, для чего обычно требуется успешное тщательное применение 2–3 или более доз препарата от блох ежемесячно [5, 6, 9, 10].

Даже при доступности современных препаратов от блох последние продолжают обитать в домах владельцев собак — возможно, вследствие того, что владельцы неправильно выполняют рекомендации по лечению [11], или из-за того, что остаточная скорость инсектицидного действия препарата снижается к концу месяца, что позволяет блохам успешно размножаться [12] и поддерживать инвазию. Согласно

опубликованным данным, в среднем владельцы собак применяют профилактические препараты от блох и клещей в течение всего 5,2 месяцев в году [13]. Столь низкая приверженность лечению подвергает собак и их владельцев постоянному риску заселения домов паразитами, а также увеличивает риск поражения собак паразитарными заболеваниями.

Флураланер — это новое средство класса изоксазолинов, недавно выпущенное в виде ветеринарного препарата для применения внутрь для защиты собак от блох и клещей [14, 15]. Он быстро всасывается, распределяется в значительном объеме и обладает длительным периодом полувыведения, составляющим 12–15 дней [16]. По-видимому, средство подвергается метаболизму в минимальной степени и выделяется с калом в основном в исходном виде [16]. Параметры безопасности флураланера были всесторонне изучены, причем у 8-недельных щенков, получавших препарат в дозе, в пять раз превышающей (290 мг/кг) максимальную для их весовой категории (56 мг/кг) каждые 8 недель до достижения равновесного состояния (2–3 введенных дозы), нежелательных явлений не наблюдалось [17]. У колли, гомозиготных по отрицательному MDR-1, которым вводили дозу, в три раза превышающую рекомендованную, нежелательных явлений не наблюдалось [18]. Благодаря своим параметрам безопасности флураланер можно вводить в дозе 25–56 мг/кг, что обеспечивает 12-недельную номинальную продолжительность действия в отношении блох и многих видов клещей (например, в США — *Ixodes scapularis*, черноногий клещ; *Dermacentor variabilis*, иксодовый собачий клещ; и *Rhipicephalus sanguineus*, бурый собачий клещ) и 8-недельную — в отношении *Amblyomma americanum* (звездчатого клеща) [15, 19].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке остаточной эффективности однократного введения собакам препарата флураланер (Бравекто®, Merck Animal Health) в виде жевательных таблеток для борьбы с взрослыми *Ctenocephalides felis felis*, откладыванием блохами яиц и развитием жизнеспособных взрослых особей из яиц на протяжении 4 месяцев.

## МЕТОДЫ

### Животные и условия их содержания

В исследовании использовано 16 специально выращенных собак (8 самцов и 8 самок). Физикальное обследование проводилось лицензированным ветеринаром перед первым заражением блохами. В ходе обследования был сделан вывод, что собаки находятся в хорошем состоянии и не страдают поражениями кожи. В течение 6-дневного подготовительного этапа в ходе исследования собакам не назначали каких-либо препаратов, ванн, шампуней или пестицидов, помимо указанных в протоколе. Собак кормили коммерчески доступным сухим кормом, к которому был обеспечен свободный доступ. Собаки содержались в отдельных конурах. Все приемы ухода за животными соответствовали требованиям, определенным Институциональным комитетом по уходу за животными

и их использованию Канзасского университета (решение Комитета по содержанию и использованию лабораторных животных № 3463).

### Отбор и рандомизация животных

На -5 день всех животных заразили 100 взрослыми особями кошачьей блохи, *C. felis felis* (разновидность KS1) через 1–5 дней после выхода из яйца. На -4 день число блох определяли путем вычесывания для оценки способности каждой собаки сохранять популяцию паразита в экспериментальных условиях и для случайного распределения собак по терапевтическим группам. Каждую собаку вычесывали частым гребнем с частотой зубьев 12–13/см. Удаление блох обеспечивалось путем тщательного вычесывания каждой собаки в течение 10 минут. Если в течение этого времени обнаруживалось 5 или более блох, то собаку вычесывали еще 5 минут. Если в течение этого второго периода обнаруживались блохи, то собаку вычесывали еще 5 минут; суммарная продолжительность вычесывания, таким образом, составляла до 20 минут. Для исследования отбирали 6 самок и 6 самцов с наибольшим количеством блох.

В рамках каждого пола собак сортировали в порядке уменьшения количества блох. Каждой из 6 собак каждого пола по порядку присваивался случайный номер, сгенерированный в ПО Excel. Собак объединяли в блоки по двое в порядке уменьшения количества блох. Двух собак в каждом блоке распределяли по терапевтическим группам (1 и 2). В каждом блоке было по одной собаке из каждой группы. Животное, у которого случайно присвоенный номер был больше, в каждом блоке распределяли в группу 1, а другое — в группу 2. Такая процедура проведена для каждого блока собак в исследовании. Таким образом, по окончании процесса в каждой терапевтической группе оказалось по 6 собак (3 самца и 3 самки).

### Заражение и лечение

Собаки в группе 1 получили одну ароматизированную жевательную таблетку с флуранером (Бравекто®, Merck Animal Health) в дозе не менее 25 мг/кг. Собак кормили за час до применения препарата, при этом оценивалось количество еды, употребленной до введения препарата. Собаки в группе 2 служили в качестве нелеченых контрольных животных. После лечения собак наблюдали на предмет наличия нежелательных эффектов, связанных с лечением.

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДУЛЬТИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ И ВЛИЯНИЯ НА ОТКЛАДЫВАНИЕ БЛОХАМИ ЯИЦ

На -2, 28, 56, 84, 91, 98, 105, 112, и 120-й день после лечения каждую собаку заразили приблизительно 200 голодными особями кошачьей блохи, *C. felis felis* (разновидность KS1). Затем через 48 часов после лечения и 48 часов после каждого последующего заражения собак извлекали из отдельной конуры и помещали в индивидуальные клетки с полом из просечно-вы-

тяжного металлического листа, под которыми были установлены сплошные лотки для сбора яиц. Собаки содержались в этих клетках в течение трех часов, а затем их вычесывали для удаления оставшихся блошиных яиц. После этого собак вычесывали для удаления оставшихся блох, как описано выше, и возвращали в индивидуальную конуру.

После извлечения собак из клеток все блошиные яйца, отложенные в лотках из нержавеющей стали, собирали и подсчитывали, определяли их жизнеспособность. Яйца с каждой собаки (до 100) помещали на стеклянную чашку Петри, содержащую среду для инкубации (песок, измельченный собачий корм, пивные дрожжи и сухую кровь), и выдерживали в инкубационной камере (модель № I30BLLC8, Percival Manufacturing Co. Бун, Айова; 27–28 °С, относительная влажность 70–80 %, 24 часа, в темноте). Куколок (и личинок, у которых образование кокона не завершилось) отсеивали от среды и помещали в пластиковые флаконы с крышками через 10–12 дней после сбора яиц. Количество новых взрослых особей определяли, подсчитывая вышедших из куколок взрослых блох через 28 дней после сбора яиц. Персонал, проводивший подсчет блох вычесыванием, сбор яиц и оценку жизнеспособности, не был осведомлен о распределении животных по группам.

### АНАЛИЗ ДАННЫХ

Данные для каждого момента времени анализировали отдельно. Перед анализом данные о количестве взрослых блох и блошиных яиц приводили к виду  $Y = \log_e(x + 1)$ . После логарифмирования данные анализировали в рамках смешанной линейной модели, в которой лечение было фиксированным эффектом, а группа — случайным эффектом. Средние, рассчитанные с помощью метода наименьших квадратов, использовали для сравнения лечения и контроля и подвергали обратному преобразованию для получения оценок среднего геометрического количества блох и яиц. Для сравнения групп использовали двусторонний критерий, а о статистической достоверности говорили при  $p < 0,05$ . В качестве основного программного обеспечения использовали программу SAS версии 9.3.

Эффективность борьбы с взрослыми блохами рассчитывали на основе средних геометрических по формуле Эбботта:

$$\text{Эффективность (\%)} = 100 \times (MC - MT) / MC,$$

где MC — среднее геометрическое общего количества живых блох на нелеченых собаках;

MT — среднее геометрическое общего количества живых блох на собаках в группе, получавшей лечение.

Эффективность рассчитывали на основе как средних арифметических, так и средних геометрических; тем не менее в рамках основного подхода к оценке эффективности рассматривали средние геометрические. Степень подавления откладки яиц также рассчитывали по формуле Эбботта.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На 0-й день исследования возраст собак составлял 7–7,5 месяцев, а собаки в группе отрицательного контроля и группе флуранера весили в среднем 8,6 кг (7,4–7,9 кг) и 8,2 кг (7,5–9,0 кг) соответственно. Все собаки из группы 1 получили жевательную таблетку флуранера 250 мг, что соответствовало средней дозе 30,8 мг/кг (27,8–33,3 мг/кг). Собаки, получившие флуранер, съели в среднем 1 стакан (0,24 л) сухого собачьего корма за час до получения препарата, причем две собаки съели всего половину (0,5) стакана (0,12 л), а наибольший объем корма, поглощенного одной собакой, составлял 2,5 стакана (0,6 л).

У всех собак, включенных в исследование, отмечалась достаточная степень удержания блох до лечения: на –4 день количество блох в леченой и контрольной группах составляло 76,0 и 78,1 особей в пересчете на одну собаку соответственно. На контрольных собаках в течение всего исследования также поддерживались достаточные по численности популяции блох: среднее геометрическое количества блох составляло 47,2–93,9.

Однократное пероральное введение флуранера вызвало высокодостоверное снижение среднего геометрического количества блох на получивших препарат собаках в течение всех 122 дней исследования ( $p < 0,001$ , табл. 1). Лечение флуранером обеспечило снижение количества блох на 100 % через 48 часов после лечения и на 100 % в течение 48 часов после каждого заражения после лечения вплоть до 122-го дня (табл. 1), что соответствует достоверной ( $p < 0,001$ ) эффективности в каждый момент времени.

Количество яиц блох, собранных у контрольных собак через три часа, варьировалось, однако оставалось на соответствующем уровне в течение всего исследования (табл. 2). После заражения на –2 день, когда яйца собирали через 48 часов после лечения, среднее геометрическое количество яиц у контрольных собак составляло 171,7 (табл. 2). После заражения после лечения среднее геометрическое количество яиц у контрольных собак варьировало от минимума в 26,7 на 114-й день до максимума в 128,9 на 30-й день (табл. 2).

Количество яиц у собак, получивших флуранер, снизилось на 99,9 % (у одной собаки было собрано два

**Таблица 1. Среднее геометрическое количества блох и процентная эффективность в отношении кошачьей блохи разновидности KS1 через 48 часов после лечения или заражения собак, получивших жевательные таблетки флуранера**

Лечение <sup>1</sup>	День 2		День 30		День 58		День 86		День 93		День 100		День 107		День 114		День 122	
	Среднее кол-во блох <sup>2,3</sup>	Эффективность, % <sup>4</sup>	Среднее кол-во блох	Эффективность, %	Среднее кол-во блох	Эффективность, %	Среднее кол-во блох	Эффективность, %	Среднее кол-во блох	Эффективность, %	Среднее кол-во блох	Эффективность, %	Среднее кол-во блох	Эффективность, %	Среднее кол-во блох	Эффективность, %	Среднее кол-во блох	Эффективность, %
Контроль	93,9		75,7		78,6		47,2		55,6		62,3		54,9		54,6		52,0	
Флуранер	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100

<sup>1</sup> В данном исследовании использовано 12 собак. 6 собак в каждой контрольной группе лечения не получали. 6 собак в группе флуранера получили жевательную таблетку перорально один раз на 0-й день.

<sup>2</sup> Каждую собаку заразили приблизительно 200 взрослыми особями *Stenocephalides felis felis* разновидности KS1 на –2, 7, 28, 56, 84, 91, 105, 112 и 120-й день после лечения.

<sup>3</sup> Среднее геометрическое кол-во живых блох, собранных с собак в каждой группе.

<sup>4</sup> эффективность (%) = ((среднее геометрическое кол-во яиц в контроле – среднее геометрическое кол-во яиц после лечения) / среднее геометрическое кол-во яиц после лечения) × 100.

<sup>a</sup> Среднее геометрическое в группе лечения достоверно отличалось от значения в контроле ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 2. Среднее геометрическое количества яиц и процентная эффективность в отношении кошачьей блохи разновидности KS1 через 48 часов после лечения или заражения собак, получивших жевательные таблетки флуранера**

Лечение <sup>1</sup>	День 2		День 30		День 58		День 86		День 93		День 100		День 107		День 114		День 122	
	Среднее кол-во яиц <sup>2,3</sup>	Эффективность, % <sup>4</sup>	Среднее кол-во яиц	Эффективность, %	Среднее кол-во яиц	Эффективность, %	Среднее кол-во яиц	Эффективность, %	Среднее кол-во яиц	Эффективность, %	Среднее кол-во яиц	Эффективность, %	Среднее кол-во яиц	Эффективность, %	Среднее кол-во яиц	Эффективность, %	Среднее кол-во яиц	Эффективность, %
Контроль	171,7		75,7		78,6		47,2		55,6		62,3		54,9		54,6		52,0	
Флуранер	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100	0,0 <sup>a</sup>	100

<sup>1</sup> В данном исследовании использовано 12 собак. 6 собак в каждой контрольной группе лечения не получали. 6 собак в группе флуранера получили жевательную таблетку перорально один раз на 0-й день.

<sup>2</sup> Каждую собаку заразили приблизительно 200 взрослыми особями *Stenocephalides felis felis* разновидности KS1 на –2, 7, 28, 56, 84, 91, 105, 112 и 120-й день после лечения, а блошинные яйца собирали через 48 часов после лечения или после заражения в течение трех часов.

<sup>3</sup> Среднее геометрическое кол-во живых яиц, собранных с собак в каждой группе.

<sup>4</sup> эффективность (%) = ((среднее геометрическое кол-во яиц в контроле – среднее геометрическое кол-во яиц после лечения) / среднее геометрическое кол-во яиц после лечения) × 100.

<sup>a</sup> Среднее геометрическое в группе лечения достоверно отличалось от значения в контроле ( $p < 0,001$ ).



яйца) в течение 48 часов после лечения. После этого в течение всего оставшегося срока 122-дневного исследования ни у одной получившей препарат собаки не было собрано ни одного яйца (100 % эффективность). Количество яиц у собак, получивших флураланер, было достоверно ниже, чем у нелеченых контрольных животных при каждой оценке после лечения ( $p < 0,001$ , табл. 2)

Из двух яиц, собранных с одной получившей препарат собаки через 48 часов, взрослых блох не появилось. После этого оценку жизнеспособности яиц у собак, получивших флураланер, провести не удалось, так как ни с одной получившей препарат собаки не было собрано ни одного яйца. Яйца, собранные с контрольных собак, были жизнеспособны, выводимость взрослых особей составляла более 46,6 % в течение всего 122-дневного исследования.

Ни у леченых, ни у контрольных собак не наблюдалось связанных с препаратом нежелательных эффектов.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эффективные адультициды против блох должны обладать достаточной остаточной скоростью инсектицидного эффекта для быстрого уничтожения если не всех, то большинства вновь появляющихся блох, запрыгивающих на обработанное животное в период между применениями препарата. Если противоблошинный препарат уничтожает блох до откладки яиц, либо оказывает овицидный эффект на яйца, отложенные самкой блохи, выжившей, несмотря на адультицидный эффект, то такой препарат резко снизит репродуктивные возможности блошиной популяции [7, 20].

Большинство доступных в настоящее время инсектицидных препаратов для точечного нанесения и системного применения, оказывающих остаточный эффект, обеспечивают как минимум 30 дней эффективного контроля над блохами. В то же время однократное пероральное применение флураланера обеспечило 100 % эффективность в отношении взрослых *C. felis felis* на собаках в течение как минимум 120 дней после лечения. Продолжительность эффекта, полученного в настоящем исследовании, на месяц превышала зарегистрированный интервал между применениями, составляющий 84 дня; кроме того, в исследовании не был достигнут момент, когда блохи выживают достаточно долго, чтобы размножиться.

Первое заражение блохами проведено через 48 часов после начального лечения, поэтому в начале исследования следовало ожидать появления некоторого количества яиц. Однако в течение 48 часов после применения флураланера откладка яиц почти полностью прекратилась (отмечено снижение на 99,9 %), а те весьма немногие (2) яйца, которые появились, не были жизнеспособны. В течение следующих 4 месяцев блохи на получивших препарат собаках не отложили ни одного яйца. Учитывая столь большую продолжительность остаточной адультицидной актив-

ности, ветеринарам следует ожидать, что однократное пероральное применение жевательной таблетки флураланера сможет ликвидировать у собаки блошиную инвазию, будет уничтожать вновь появляющихся блох, а откладка яиц на протяжении последующих 120 дней будет практически отсутствовать.

Прежде чем *C. felis felis* смогут начать размножаться, они должны насосаться крови, а откладка яиц начинается лишь через 24–48 часов после первого кровососания самки [1, 2]. Таким образом, если инсектицид с остаточным действием может убивать вновь появившихся блох в течение 24 часов, то откладка яиц должна существенно снизиться или прекратиться. Хотя в данном исследовании остаточная скорость инсектицидного эффекта флураланера целенаправленно не исследовалась, в нем было показано, что после повторного заражения в срок с 7-й по 120-й день применение флураланера привело к гибели всех самок до того, как начиналась откладка яиц. Таким образом, следует ожидать, что надлежащее введение одной дозы флураланера собакам в заселенном блохами доме эффективно приведет к вымиранию популяции блох. Все собаки и все кошки в доме должны получить надлежащее лечение, чтобы полностью остановить цикл репродукции блохи и добиться эффективного контроля. Так как флураланер не зарегистрирован для применения у кошек, для лечения последних необходимо выбрать другой эффективный препарат от блох.

В данном исследовании выявлена высокая неоднородность по количеству яиц у нелеченых животных, что стало совершенно неожиданным результатом. Сбор блошиных яиц у собак не так прост, как у кошек, что обусловлено их удалением с калом и мочой у животных, содержащихся в конурах или клетках. Поэтому в данном исследовании использовался метод сбора яиц, описанный в более ранней публикации [21] и предполагавший их накопление в течение 3-часового интервала, что позволило успешно провести оценку их числа в настоящем исследовании. Небольшой период сбора сводит к минимуму потенциальное загрязнение калом и мочой и, учитывая высокий репродуктивный потенциал *C. felis felis*, должен предоставить достаточно количество яиц, позволяющее провести статистическое сравнение леченых и нелеченых групп. Даже при этом возможно некоторое минимальное загрязнение калом и мочой, приводящее к тому, что некоторые яйца не удастся собрать, подсчитать или оценить их жизнеспособность.

Данное исследование проведено на блохах разновидности KS1. В ряде предыдущих исследований показано, что эта разновидность обладает сниженной чувствительностью или даже резистентностью к карбарилу, хлорпирифосу, фентиону, фипронилю, имидаклоприду, перметрину, пиретринам и спинозаду [20, 22–27].

Исследования эффективности, в которых изучались различные препараты фипронила, показывают, что на 30-й день остаточная эффективность фипронила в отношении блох разновидности KS1 составляла менее 90 % [22, 23, 28]. В настоящем исследовании показано, что блохи разновидности KS1 явно чувстви-

тельны к действию флураланера. Таким образом, данное исследование служит еще одним подтверждением предыдущих исследований *in vitro*, указывающих, что флураланер действует на уникальный центр связывания, отличающийся от такового у фипронила, что может стать причиной появления вновь интереса к антагонистам ГАМК-зависимых хлоридных каналов как эффективных средств для борьбы с блохами [29].

## Выводы

Однократное пероральное применение жевательных таблеток флураланера характеризовалось 100 % эффективностью в отношении многократного заражения собак блохами в течение 4 месяцев. Флураланер быстро снизил количество яиц, откладываемых активно размножающимися самками блох, а при каждом последующем заражении в течение всего периода исследования продолжительностью 122 дня приводил к гибели каждой самки блохи до откладывания яиц. Учитывая действие флураланера на взрослых блох и откладывание яиц, этот препарат, по-видимому, способен нарушать их размножение на протяжении как минимум 4 месяцев после однократного применения и способен ликвидировать инвазию блох у собак и в домах, где они живут. В течение 122 дней после однократного применения флураланера перелом в репродукции у блох не наступил.

## Конфликт интересов

MWD получал финансирование на исследования и спонсорскую поддержку для выступления с лекциями от многочисленных фармацевтических компаний, в том числе Merck Animal Health. КН, LM, JK и FS являются сотрудниками Merck Animal Health.

## Вклад авторов

MWD участвовал в планировании исследования, играл роль исследователя и составил проект рукописи. VS и ТВ осуществляли координацию и надзор над сбором и вводом данных и редактуру рукописи; КН оказывал содействие при планировании и мониторинге исследования; LM и JK участвовали в мониторинге исследования и редакции рукописи. FS проводил статистический анализ данных. Все авторы рассмотрели и утвердили итоговую рукопись.

## Благодарности

Финансирование данного исследования включало гонорары за публикацию, выплаченные Merck Animal Health.

## Литература

1. Akin DE. Relationship between feeding and reproduction in the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Bouché). M.S. Thesis, University of Florida, Department of Entomology. 1984.
2. Dryden MW. Host Association, On host longevity and egg production of *Ctenocephalides felis* // *Vet Parasitol.* 1989; 34: 117–22.
3. Dryden MW, Broce AB. Integrated flea control for the 21st Century // *Comp Cont Ed Pract Vet.* 2002; 24 (1): 36–9.
4. Rust MK. Advances in the control of *Ctenocephalides felis felis* (cat flea) on cats and dogs // *Trends Parasitol.* 2005; 21: 232–6.

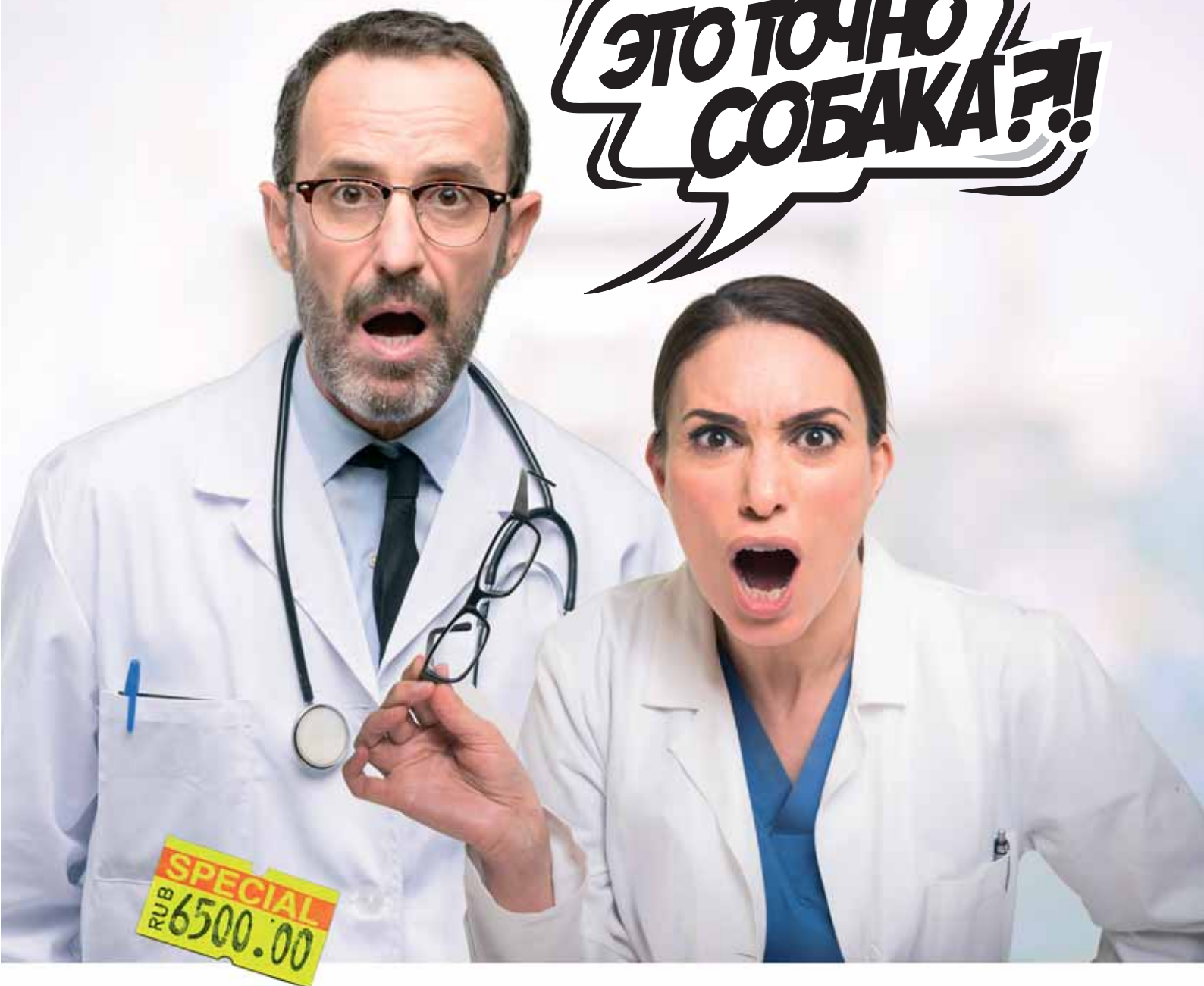
5. Dryden MW. How you and your clients can win the flea control battle // *Vet Med-US Supplement.* 2009, March; 17–26.
6. Dryden M, Carithers D, McBride A, Riggs B, Smith L, Davenport J, et al. Gross S.A comparison of flea control measurement methods for tracking flea populations in highly infested private residences in Tampa FL, following topical treatment of pets with FRONTLINE® Plus (fipronil/ (S)-methoprene) // *Intern J Appl Res Vet Med.* 2011; 9 (4): 356–567.
7. Chin A, Lunn P, Dryden MW. Persistent flea infestations in dogs and cats controlled with monthly topical applications of fipronil and methoprene // *Aust Vet Pract.* 2005; 35 (3): 89–96.
8. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Heaney K, Sun F. Efficacy of indoxacarb applied to cats against the adult cat flea, *Ctenocephalides felis*, flea eggs and adult flea emergence // *Parasites & Vectors.* 2013; 6: 126.
9. Dryden MW, Perez HR, Ulitchny DM. Control of flea populations on naturally infested dogs and cats and in private residences with either topical imidacloprid spot application or the combination of oral lufenuron and pyrethrin spray // *Am J Vet Med Assoc.* 1999; 215 (1): 36–9.
10. Dryden MM, Magid-Denenberg T, Bunch S. Control of fleas on naturally infested dogs and cats and in private residences with topical spot applications of fipronil or imidacloprid // *Vet Parasitol.* 2000; 93: 69–75.
11. Coles TB, Dryden MW. Insecticide/acaricide resistance in fleas and ticks infesting dogs and cats // *Parasites & Vectors.* 2014; 7: 8.
12. Dryden MW. Efficacy of Topically Applied dinotefuran formulations and orally administered spinosad tablets against the KS 1 flea strain infesting dogs // *Int J Appl Res. Vet Med.* 2011; 9 (2): 124–9.
13. Brakke Consulting Inc. The US flea control and heartworm markets. December 2013.
14. Zoë Y.  $\gamma$ -aminobutyrate- and glutamate-gated chloride channels as targets of insecticides. In: Cohen E, editor. In: *Advances in Insect Physiology.* Oxford, UK: Elsevier, Ltd; 2013. p. 211–86.
15. Freedom of Information Summary. Original New Animal Drug Application (NADA 141–426). BRAVECTO Chews. Date of Approval: May 15, 2014.
16. Kilp S, Ramirez D, Allan MJ, Roepke Rainer KA, Nuernberger MC. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration // *Parasites & Vectors.* 2014; 7: 85.
17. Walther FM, Allan MJ, Roepke Rainer KA, Nuernberger MC. Safety of oral administration of flavored chewable tablets containing fluralaner, (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration // *Parasite & Vectors.* 2014; 7: 87.
18. Walther FM, Paul AJ, Allan MJ, Roepke Rainer KA, Nuernberger MC. Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1 (–/–) collies after oral administration // *Parasite & Vectors.* 2014; 7: 86.
19. Taenzler J, Wengenmayer C, Williams H, Fourie J, Zschiesche E, Roepke Rainer KA, et al. Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against *Ctenocephalides felis* on dogs // *Parasites & Vectors.* 2014; 7: 567.
20. Dryden MW. Flea and tick control in the 21st century, challenges and opportunities // *Vet Dermatol.* 2009; 20: 435–40.
21. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Ritchie D, Allen L. Evaluation of the ovicidal activity of lufenuron and spinosad on fleas' eggs from treated dogs // *Intern J Appl Res Vet Med.* 2012; 10 (3): 198–204.
22. Dryden M, Payne P, Smith V. Efficacy of selamectin and fipronil / (S)-methoprene spot-on formulations applied to dogs against the adult cat flea, *Ctenocephalides felis*, flea eggs and adult flea emergence // *Vet Therapeutics.* 2007; 8: 255–62.
23. Payne PA, Dryden MW, Smith V, Ridley RK. Effect of 0.29 % w/w fipronil spray on adult flea mortality and egg production of three different cat flea, *Ctenocephalides felis* (Bouché), strains infesting dogs // *Vet Parasitol.* 2001; 102 (4): 331–40.
24. Bossard RL, Dryden MW, Broce AB. Insecticide susceptibilities of cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) from several regions of the United States // *J Med Entomol.* 2002; 39: 742–6.
25. Rust MK, Waggoner M, Hinkle NC, Mencke N, Hansen O, Vaughn M, et al. Development of a larval bioassay for susceptibility of cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) to imidacloprid // *J Med Entomol.* 2002; 39: 671–4.
26. Bass C, Schroeder I, Turberg A, Field L, Williamson MS. Identification of mutations associated with pyrethroid resistance in the para-type sodium channel of the cat flea // *Ctenocephalides felis* *Insect Biochem Mol Bio.* 2004; 34: 1305–13.
27. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Kobuszewski D. Efficacy of topically applied dinotefuran formulations and orally administered spinosad tablets against the KS1 flea strain infesting dogs // *Intern J Appl Research. Vet Med.* 2010; 9 (2): 123–8.
28. Dryden MW, Smith V, Payne PA, McTier TL. Comparative speed of kill of selamectin, imidacloprid, and fipronil-(S)-methoprene spot-on formulations against fleas on cats // *Vet Therapeutics.* 2005; 6 (3): 228–36.
29. Garcia-Reynaga P, Zhao C, Sarpong R, Casida JF. New GABA/glutamate receptor target for [3H] isoxazoline insecticide // *Chem. Res. Toxicol.* 26, 514–516.

# 18-21 ФЕВРАЛЯ 2020

Февраль – время отправлять врачей учиться.  
Полный апгрейд клиники на VetCamp2020!



## ЭТО ТОЧНО СОБАКА?!



от организаторов  
NVC и СПбВО



Прокачать скиллы всех врачей клиники за 4 дня?  
Хирургический конгресс и Мастерференция.  
Новый формат и неожиданная подача.

+7 (812) 501 21 31 <http://vet.camp>



## МАСТЕРФЕРЕНЦИЯ

### ЭКСПОФОРУМ. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ





# Московский Международный Ветеринарный Конгресс

# MVC'20

09-12 апреля

[facebook.com/theMVC](https://facebook.com/theMVC)  
[vk.com/themvc](https://vk.com/themvc)  
[twitter.com/theRSAVA](https://twitter.com/theRSAVA)  
[vetcongress.ru](https://vetcongress.ru)

