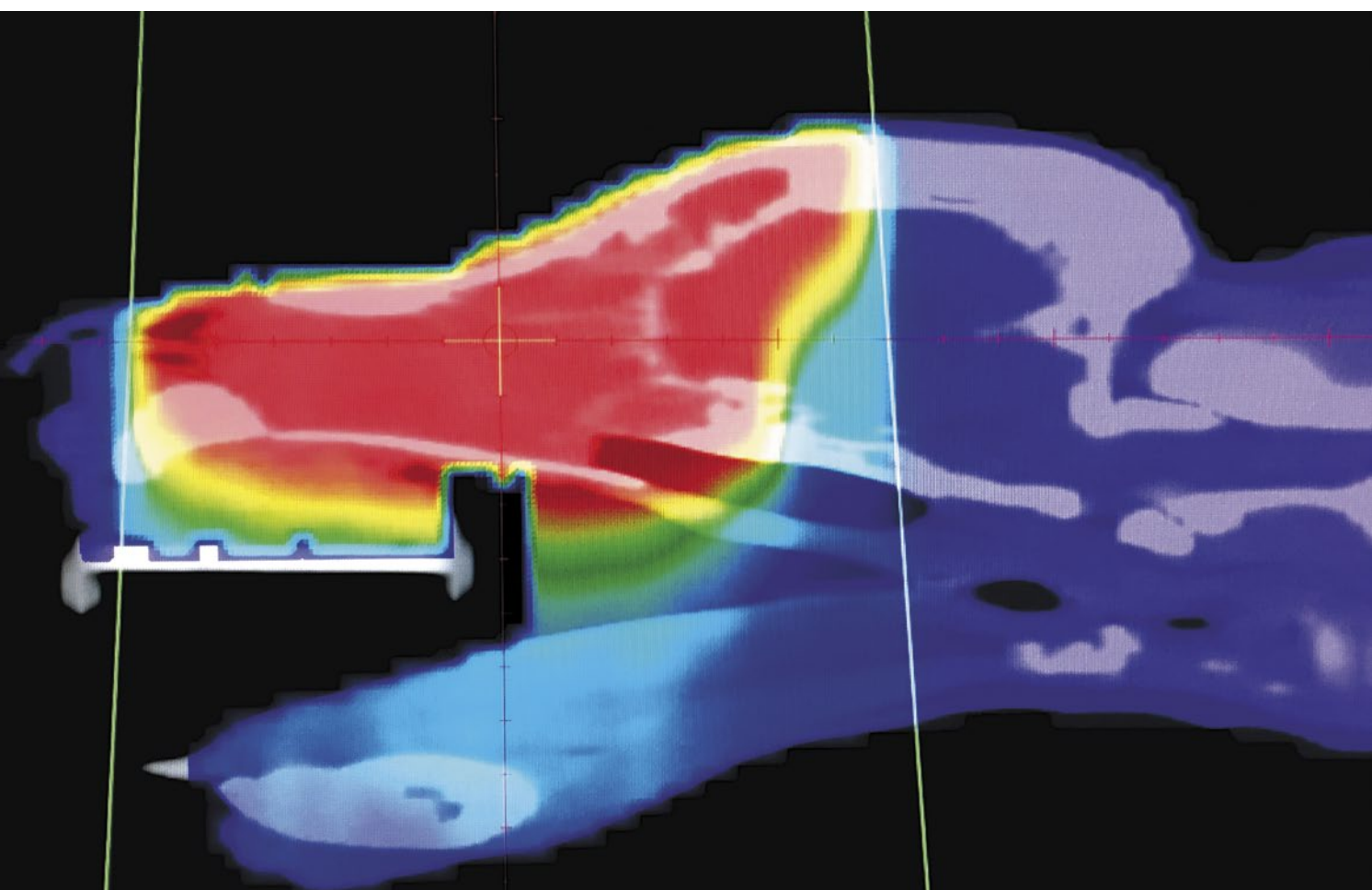


fVETERINARY **focus**

#26.3
2016

Международный журнал по ветеринарии мелких домашних животных



Онкология мелких животных

Таргетная терапия рака кошек и собак • Характерные трудности лечения рака у кошек • Опухоли надпочечников у кошек и собак • Эпидемиология мастоцитом собак • Опухоли кожи: ключевые моменты для успешной хирургии • Лучевая терапия в ветеринарной медицине • Наши рекомендации. Линейные ускорители • Особенности питания онкологических пациентов

VET ACADEMY

ЗНАНИЕ • ОПЫТ • ЗДОРОВЬЕ ЖИВОТНЫХ

www.vetacademia.royalcanin.ru



Интерактивный
анатомический атлас
кошек и собак

как сохранить
активность
у пожилой собаки?



Вебинары с участием
ведущих лекторов
в области ветеринарии



что такое стресс
у собак и как с ним
бороться?



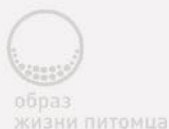
Подписка
на все выпуски
ветеринарного
журнала «Фокус»



ROYAL VET CLUB:
рекомендуйте корма
своим пациентам,
получайте баллы и выбирайте
ценные подарки из каталога



ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
8-800-200-37-35
(для всех регионов России звонок бесплатный)
www.royal-canin.ru



02 Таргетная терапия рака кошек и собак*Хизер Гарднер и Шерил Лондон***09 Характерные трудности лечения рака у кошек***Эрика Крик***16 Опухоли надпочечников у кошек и собак***Каролина Арена и Майкл Херртедж***24 Эпидемиология мастоцитом собак***Эми Сайто и Силке Кляйнхенц***26 Опухоли кожи: ключевые моменты для успешной хирургии***Мартин Кесслер***34 Лучевая терапия в ветеринарной медицине***Славомира Некова и Сьюзан Норт***40 Наши рекомендации. Линейные ускорители***Лорен Аскин***42 Особенности питания онкологических пациентов***Кайлин Хайнц*

Памятники письменности Древнего Египта дают удивительную возможность узнать, как смотрели на медицину и болезни много веков назад, и ни один другой источник не даст об этом лучшего представления, чем документ, известный как папирус Эдвина Смита. Признанный старейшим в мире документом по хирургии, он был написан около 1600 лет до н. э. (назван в честь коллекционера, который когда-то им владел) и содержит описания различных случаев, включая историю болезни пациента с раком. Указывая, в том числе с некоторой иронией, что от этой болезни нет лекарства, папирус демонстрирует, что знания египтян в области медицины значительно превосходили знания Гиппократов, жившего на 1000 лет позднее. Но именно греческий «отец медицины» впервые использовал слово *carcinoma* («рак») для описания опухолей, а врач Гален позднее уточнил определение, введя термин *opsos* (опухоль) для любого новообразования (отсюда термин «онкология») и ограничив применение слова *carcinoma* только злокачественными опухолями.

Гиппократ был ограничен в своих исследованиях, поскольку проводить вскрытия запрещалось, поэтому он описывал лишь видимые невооруженным глазом опухоли, а терапия была элементарной и часто сводилась к кровопусканию и применению слабительных. Постепенно сформировалось понимание того, что рак может развиваться в любой части тела, но научные открытия боролись с мифами и предрассудками еще многие годы, а примитивные способы лечения сохраняли свою популярность столетиями. Лишь в 1902 г. талантливый зоолог Теодор Бовери предположил, что изменения свойств клетки могут приводить к возникновению у нее потенциала для неограниченного и неконтролируемого роста. Кроме того, он предположил, что рак может быть связан с радиацией, физическими или химическими повреждениями, и даже предугадал существование генов-супрессоров опухоли и онкогенов.

Время не стоит на месте; хотя до сих пор существует много заблуждений и неизученных факторов, связанных с этой болезнью, новый выпуск *Veterinary Focus* поможет развеять представление древних о том, что от рака нет лекарства, и покажет, что междисциплинарный подход в сочетании с новыми методами терапии и новейшими знаниями сегодня дает надежду для многих домашних животных, страдающих раком, – а следовательно, и для их владельцев.

Юэн Макнил, главный редактор**Veterinary Focus – Вып. 26, №3 – 2016** **VET ACADEMY**Свежие выпуски журнала *Veterinary Focus* читайте на портале VET ACADEMY: www.vetacademy.royalcanin.ru**Editorial committee**

- Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Germany
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Senior Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, UK
- María Elena Fernández, DVM, Costa Rica
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Science and Technical Communications Manager, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, UK
- Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italy
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinary Communication Manager, Royal Canin, France

- Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN, Research Nutritionist, Royal Canin, France
- Melinda Wood, DVM, MS, Dipl. ACVIM, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA

Translation control

- Elisabeth Landes, DVM (German)
- Noemí Del Castillo, PhD (Spanish)
- Giulio Giannotti, BSc (Italian)
- Matthias Ma, DVM (Chinese)
- Minoru Fukuyama, DVM (Japanese)
- Sergey Perevozchikov, PhD (Russian)

Deputy publisher:Buena Media Plus
Bernardo Gallitelli and Didier Olivreau

Address: 85, avenue Pierre Grenier
92100 Boulogne-Billancourt France
Phone: +33 (0) 1 72 44 62 00

Editor-in-chief: Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

Editorial secretary

- Laurent Cathalan
lcathalan@buena-media.fr

Artwork

- Pierre Ménard

Printed in the European Union
ISSN 2430-7874

Circulation: 70,000 copies

Legal deposit: June 2016

Cover: Shutterstock

Журнал *Veterinary Focus* издается на английском, французском, немецком, китайском, итальянском, польском, испанском, японском и русском языках. Все права по печати и распространению в России принадлежат ЗАО «Рускан». Продажа журнала *Veterinary Focus* запрещена. Правила применения лицензированных лекарственных препаратов в разных странах неодинаковы. При отсутствии специальной лицензии ими следует пользоваться с большой осторожностью.



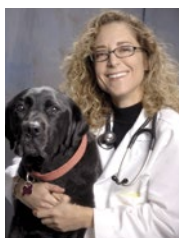
Таргетная терапия рака кошек и собак



■ Хизер Гарднер, DVM

Университет штата Огайо, Коламбус, штат Огайо, США

Доктор Гарднер проходит резидентуру по медицинской онкологии в рамках комбинированной программы резидентуры/аспирантуры по медицинской онкологии факультета клинической ветеринарии и факультета биологических наук Университета штата Огайо (OSU). Получив ученую степень по ветеринарии в Университете штата Вашингтон в 2011 г., она прошла чередующуюся интернатуру в ветеринарной клинике VCA Alameda East в Колорадо. Затем окончила специализированную интернатуру по онкологии в Университете Флориды и по клиническим исследованиям в OSU.



■ Шерил Лондон, DVM, PhD, дипл. ACVIM (онкология)

Университет штата Огайо, Коламбус, штат Огайо, США

В настоящее время доктор Лондон занимает должность профессора кафедры Теклы Р. и Дональда Б. Шакеффорд медицины собак в Колледже ветеринарной медицины Университета штата Огайо. Она также является руководителем службы клинических исследований колледжа и руководителем отдела междисциплинарной терапии Центра клинических и трансляционных научных исследований Медицинского колледжа Университета штата Огайо. Прежде чем поступить на работу в Университет штата Огайо в 2005 г., она работала старшим преподавателем кафедры хирургии и радиологии Калифорнийского университета в Дэйвисе. Доктор Лондон получила ветеринарное образование в Университете Тафтса, окончила резидентуру по медицинской онкологии в Висконсинском университете в Мэдисоне и защитила докторскую диссертацию в Гарвардском университете, где также была научным сотрудником отдела патологии. Ее научные интересы в основном касаются таргетной терапии и трансляционной/сравнительной онкологии.

■ Введение

За последние 20 лет значительно возросло наше понимание характерных молекулярных и иммунологических свойств раковых клеток, что привело к развитию множества инновационных методов противоопухолевой терапии и, в результате, сдвигу парадигмы фундаментального подхода к лечению рака. Например, использование подхода, при котором

учитывается зависимость роста и метастазирования опухоли от сигнальных путей, привело к тому, что терапия рака стала гораздо эффективнее, вне зависимости от биологического вида пациента или гистологических характеристик опухоли. Было выявлено, что важным молекулярным фактором развития многих опухолей является дисрегуляция класса клеточных белков, известных как киназы, и принцип адресного воздействия на эти киназы произвел переворот в лечении многих видов рака у животных и человека. Другой важной терапевтической мишенью, существенно влияющей на исход рака у человека, является иммунная система, моноклональные антитела которой могут терять толерантность из-за сильных противоопухолевых реакций, хотя вопросы иммунотерапии выходят за рамки данной статьи. Понимание роли таргетной терапии как для медицинской, так и для ветеринарной онкологии, а также сложного характера процессов, лежащих в основе ответных реакций на лечение, является важнейшим условием для успешного внедрения таких методов в планы комплексной противоопухолевой терапии. Эта статья рассматривает концепцию низкомолекулярных ингибиторов и их потенциал для противоопухолевой терапии мелких домашних животных.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Рак, главным образом, является генетическим заболеванием, и мишенями для терапевтического вмешательства становятся изменения в раковых клетках, вызванные дисрегуляцией белка.
- Низкомолекулярные ингибиторы и моноклональные антитела – два наиболее распространенных подхода, которые применяют для блокирования клеточных процессов необходимых для роста и выживания.
- Задача таргетной терапии – подавить ключевые сигнальные пути в клетках или укрепить эффекторные механизмы иммунитета.
- Дальнейшее изучение молекулярных факторов развития опухолевых клеток будет способствовать разработке новых препаратов таргетной терапии, как в медицине, так и в ветеринарии.

■ Дисрегуляция киназы при раке

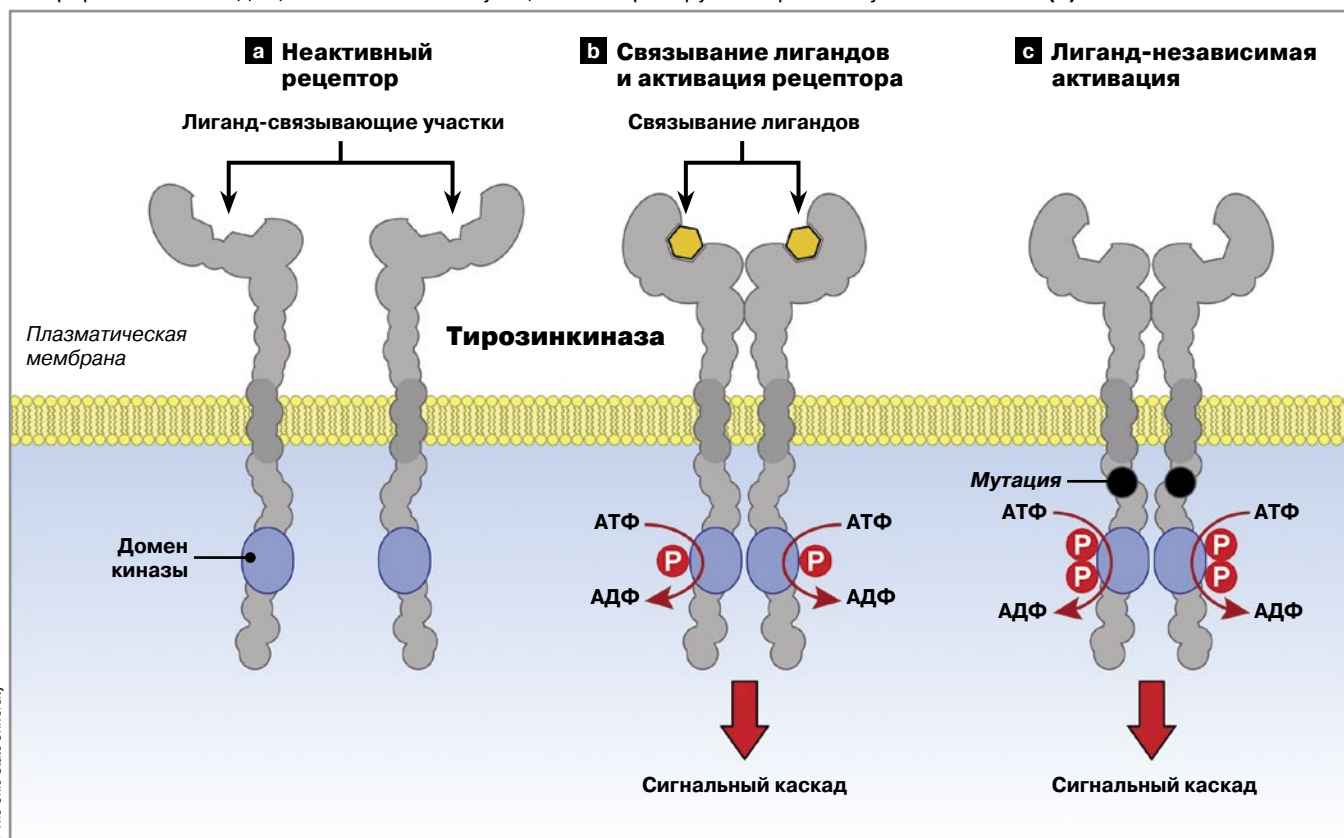
Киназы – это белки, которые регулируют ключевые сигнальные пути в клетках, важные для таких процессов, как рост,

выживание и дифференциация. Они способствуют передаче сигналов внутри клетки посредством связывания АТФ и катализации переноса фосфатных групп от АТФ к целевым аминокислотным остаткам (серин, треонин или тирозин) (1). Киназы можно обнаружить на наружной мембране клетки (рецепторная тирозинкиназа, РТК), в цитоплазме и в клеточном ядре. Как правило, активация сигнального пути происходит, когда фактор роста (лиганд) связывается с киназой на наружной мембране клетки, создавая каскад нисходящих сигналов, в итоге воздействующих на экспрессию генов (1). Дисрегуляция киназы – это основной механизм, который используют раковые клетки для неконтролируемого роста и выживания, поэтому он представляет собой перспективную мишень для терапии. В раковых клетках было выявлено множество механизмов дисфункции киназы, включая мутации, хромосомные транслокации, сверхэкспрессию генов и коэкспрессию фактора роста и рецепторной киназы («аутокринная петля»), приводящих к непрерывной активации киназы (**Рисунок 1**). К примеру, почти в 30 % случаев мастоцитомы собак (МСТ, Mast Cell Tumors) в рецепторной киназе KIT¹ обнаруживались мутации, состоящие из внутренних tandemных дупликаций и точковых мутаций, которые приво-

дили к конститутивной активации киназы при отсутствии связывания с фактором роста и обеспечивали, таким образом, неконтролируемый рост и выживание опухолевых клеток. Аналогично этому, в KIT при МСТ кошек выявлялись точковые мутации, приводившие к активации белка (2). В последнее время активирующие точковые мутации цитоплазматической киназы BRAF были выявлены в более чем 80 % исследованных образцов переходной-клеточной карциномы (3). Такие же мутации BRAF, способствующие росту опухоли, наблюдаются у человека при меланоме, раке щитовидной железы и раке толстой кишки.

Благодаря прогрессу в понимании aberrантных сигнальных путей в раковых клетках удалось определить основные киназы, которые являются ключевыми онкогенными факторами, а следовательно, перспективными целями для терапевтического вмешательства. Выделив эти существенные отклонения в сигнальных путях опухолевых клеток в качестве мишени, удалось успешно разработать низкомолекулярные ингибиторы для медицины человека. Хотя этот подход лишь недавно начал применяться в ветеринарной медицине, он значительно повлиял на лечение рака у кошек и собак.

Рисунок 1. Сигнал рецептора тирозинкиназы. Рецепторы тирозинкиназы присутствуют в неактивном виде в качестве мономеров на плазматической мембране (**a**). Связывание лигандов вызывает димеризацию рецептора, аутофосфорилирование и генерацию нисходящих сигналов (**b**). Активация мутаций киназы приводит к конститутивному аутофосфорилированию рецептора при отсутствии связывания лигандов, в результате чего происходит неконтролируемое генерирование нисходящих сигналов и стимуляция неконтролируемого роста опухолевых клеток (**c**)



■ Низкомолекулярные ингибиторы при раке у собак

Тоцераниб фосфат

Тоцераниб фосфат представляет собой пероральный био-доступный низкомолекулярный ингибитор, блокирующий сигналы рецепторных тирозинкиназ VEGFR2, PDGFR α/β , Kit², Flt3 и CSF1R. Благодаря своей способности блокировать сигналы KIT, препарат обладает достоверной активностью против мастоцитом с активирующими мутациями KIT. Однако изначально он разрабатывался в качестве антиангиогенного препарата, так как обладает способностью подавлять VEGFR (рецептор фактора роста эндотелия сосудов) и PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста) и, следовательно, более широким спектром активности в отношении ряда солидных опухолей, таких как карцинома щитовидной железы и аденокарцинома апокринных желез анальных пазух.

В начальном клиническом испытании 1-й фазы исследования тоцераниба участвовали 57 собак с различными видами рака (4). Общая биологическая активность в этом исследовании составила 54 % (6 случаев полного ответа (ПО), 10 случаев частичного ответа (ЧО) и 15 случаев стабилизации заболевания (СЗ)), при этом наиболее высокая частота ответа наблюдалась у собак с мастоцитомой, имеющей мутации KIT. В дальнейшем результаты рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования на собаках с неоперабельной мастоцитомой 2-й и 3-й стадии продемонстрировали высокую активность однокомпонентного введения (т. е. введения только одного лекарственного препарата) с частотой объективных ответов (ЧОО) 42,8 % (21 ПО, 41 ЧО) (5). Еще у 16 собак наблюдалась СЗ; таким образом, у 60 % собак, участвовавших в исследовании, была отмечена клиническая эффективность применения тоцераниба. В подтверждение идеи о том, что мутации KIT являются ведущим фактором мастоцитомы собак, у особей с мутациями KIT ответ наблюдался в два раза чаще, чем у собак без таких мутаций.

В настоящее время тоцераниб применяется для лечения различных солидных опухолей у собак. По результатам одного ретроспективного анализа клиническая эффективность (СЗ + ПО + ЧО) наблюдалась у 74 % собак (6). Гистоло-

гически различные опухоли, показавшие отклик на тоцераниб, включали аденокарциному апокринных желез анальных пазух (28/32), метастатическую остеосаркому (11/23), карциному щитовидной железы (12/15), карциному головы и шеи (7/8) и карциному носа (5/7) (*Рисунок 2*). Это значительный результат, учитывая, что частота ответа на традиционную цитотоксическую химиотерапию метастатических новообразований обычно меньше 20 %, а эффект краткосрочный. Продолжаются исследования роли мишеней тоцераниба в опухолях различной гистологии, а также работы по выявлению биомаркеров ответа на терапию. Например, хотя PDGFR α/β и VEGFR2 проявляются у собак при аденокарциноме анальных пазух и карциноме щитовидной железы, их конститутивной активации, по всей видимости, не происходит, поэтому маловероятно, чтобы они являлись мишенями тоцераниба при этих типах рака (7).

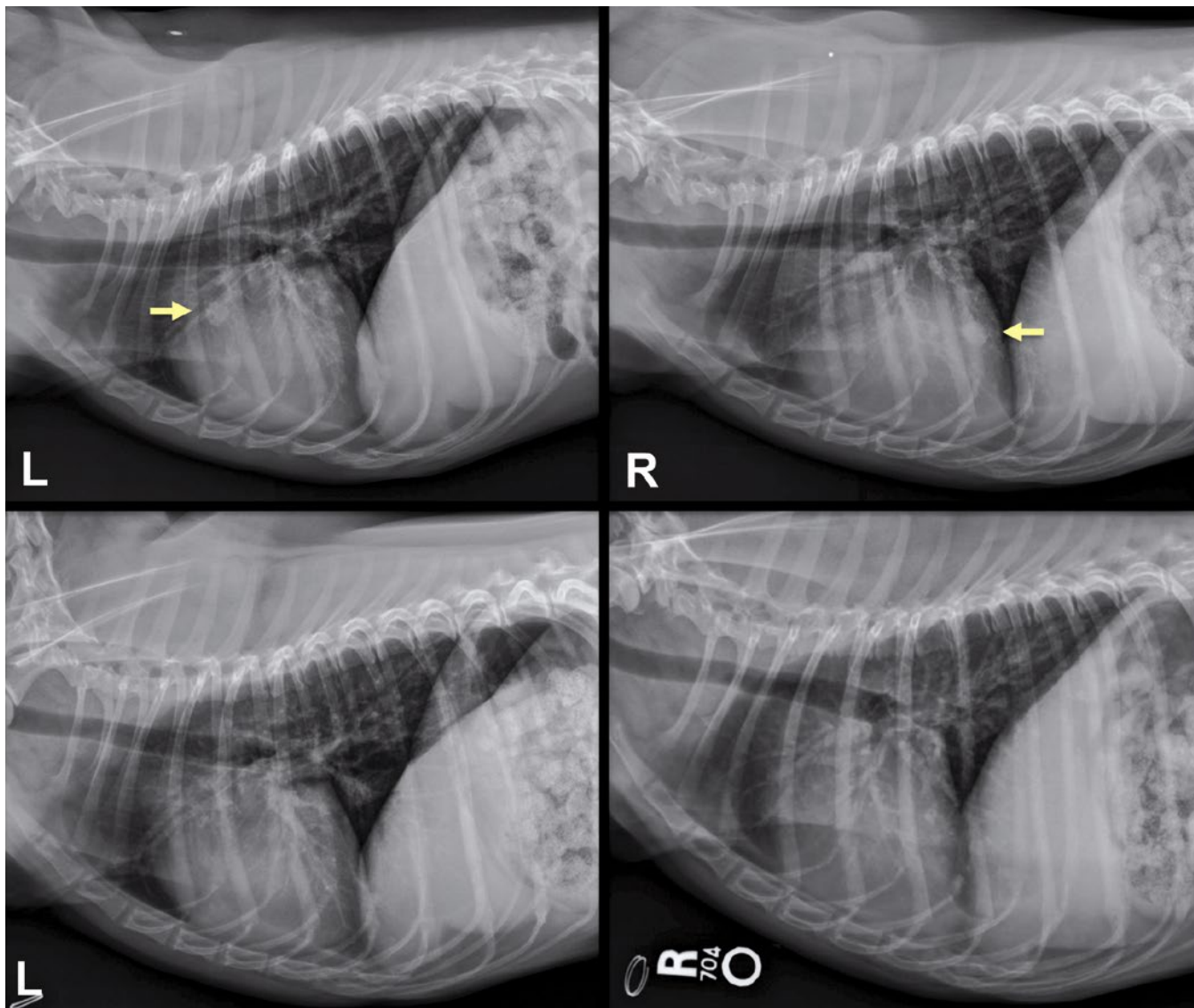
В основном изучалось воздействие тоцераниба на макроскопические опухоли, но считается, что частота ответа в этих условиях отражает потенциал активности препарата и в отношении микроскопических метастатических опухолей. Однако в двух недавно проведенных исследованиях не было обнаружено свидетельств клинической эффективности использования такого подхода. Клиническое испытание проводилось на собаках с остеосаркомой аппендикулярной части скелета (ОСА). Всем собакам была проведена ампутация и курс химиотерапии карбоплатином, после чего животные методом случайной выборки были разделены на группы, получавшие тоцераниб/пироксикам/циклофосфамид или пироксикам/циклофосфамид. Средняя длительность безрецидивного периода (ДБП) в контрольной группе и в группе собак, получавших тоцераниб, составила 215 и 233 дня соответственно ($p = 0,274$); средняя общая выживаемость (ОВ) в контрольной группе и в группе, получавшей тоцераниб, составила 242 и 318 дней соответственно ($p = 0,08$). Уровень выживаемости в течение 1 года у собак в контрольной группе был 35 %, по сравнению с 38 % у собак, получавших тоцераниб (8). Был сделан вывод, что добавление тоцераниба в метрономную терапию пироксикамом и циклофосфамидом после ампутации и химиотерапии карбоплатином у собак с ОСА не привело ни к улучшению средних показателей ДБП, ОВ или коэффициента выживаемости

Традиционные определения общих терминов*

Длительность безрецидивного периода (ДБП)	Период времени между началом лечения и прогрессированием заболевания
Общая выживаемость (ОВ)	Период времени с момента постановки диагноза до смерти
Максимальная переносимая доза (МПД)	Наивысшая доза препарата, не приводящая к возникновению недопустимых побочных эффектов
Время до прогрессирования заболевания (ВПЗ)	Период времени от даты первого введения лекарственного препарата до даты прогрессирования заболевания

*Обратите внимание, что в различных исследованиях у этих терминов могут быть различные определения; определение термина следует уточнять для каждой отдельной статьи.

ДО ЛЕЧЕНИЯ



ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ

Рисунок 2. Ответ на терапию тоцеранибом у собаки смешанной породы с метастатической карциномой щитовидной железы. Рентгенограммы грудной клетки в боковой проекции демонстрируют метастатические узлы в легких (стрелки) до начала лечения и через 3 месяца после начала терапии тоцеранибом

в течение 1 года, ни к улучшению этих показателей после применения только карбоплатина. Клинические испытания по оценке воздействия тоцераниба на собак с гемангиосаркомой селезенки после спленэктомии и химиотерапии доксорубицином также не выявили улучшений показателей выживаемости (9).

Действие тоцераниба оценивалось и в сочетании с другими методами противоопухолевой терапии собак. Чтобы установить безопасность сочетанного введения тоцераниба и пироксикама, было проведено исследование фазы 1 на собаках с опухолями (не мастоцитомами) (10). Эскалация дозы продолжалась до достижения заявленной одобренной дозы тоцераниба включительно и стандартной дозы пироксикама; при этом не отмечалось повышения частоты дозопонижающих побочных действий, требующих прекраще-

ния терапии. Кроме того, в ходе клинического исследования наблюдался ряд ответов на противоопухолевую терапию. Сочетание этих препаратов в стандартных дозировках было признано в целом безопасным, но не проводился мониторинг состояния собак, чтобы выявить побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта через несколько месяцев после введения. Тем не менее, было сделано заключение, что пироксикам и тоцераниб могут вводиться поочередно через день, чтобы избежать риска токсичности (т. е., пироксикам в 1-й день, тоцераниб на 2-й день, пироксикам на 3-й день и т. д.).

Сочетание тоцераниба со стандартными химиотерапевтическими препаратами при введении в максимальной переносимой дозе (МПД) нередко требует снижения доз вследствие нейтропении. В исследовании фазы 1 винбластин и

тоцераниба на МСТ собак была определена МПД 1,6 мг/м² для винбластина и 3,25 мг/кг при введении каждые 48 ч для тоцераниба (11). Дозолимитирующей токсичностью (ДЛТ) этого сочетания являлась нейтропения, что предполагает сенсбилизацию клеток миелоидного ряда. Несмотря на 50 % снижение интенсивности дозы винбластина, ЧОО составила 71 %, что позволяет предположить аддитивное или синергетическое действие. Аналогичным образом, при одновременном введении ломустина и тоцераниба ДЛТ являлась нейтропения, с МПД ломустина 50 мг/м² каждые 3 недели при сочетанном введении с тоцеранибом (12). Хотя это не входило в основные цели исследования, был отмечен объективный ответ (38,4 %) во многих случаях гемобластозов и солидных опухолей. В более позднем исследовании импульсное введение тоцераниба (в дни 1, 3 и 5 21-дневного цикла) в сочетании с ломустинном в дозе 50 мг/м², вводимым на 3-й день каждого цикла, привело к ЧОО 46 % (4 ПО, 15 ЧО) при терапии неоперабельной МСТ (13). Как и в других исследованиях сочетанного введения, ДЛТ являлась нейтропения.

Действие тоцераниба в сочетании с лучевой терапией оценивалось на собаках с неоперабельной МСТ (14). Тоцераниб вводился в дозе 2,75 мг/кг в понедельник, среду и пятницу в сочетании с омепразолом, дифенгидраминном и преднизолоном (1 мг/кг один раз в сутки) в течение 1 недели, после чего проводилась крупнофракционная лучевая терапия (4 фракции по 6 Гр один раз в неделю). ЧОО составила 76,4 % (58,8 % ПО, 17,6 % ЧО), а значение общего среднего времени выживания (СВВ) достигнуто не было. Важно, что при такой терапевтической схеме отсутствовали побочные эффекты повышенного излучения. В другом клиническом исследовании оценивалась биологическая активность комбинации тоцераниба с лучевой терапией при карциноме носа. В этом исследовании у собак, получавших только курс лучевой терапии, среднее время выживания составило 371 день, в сравнении с 615 днями у животных, получавших также и тоцераниб, что подтверждает преимущества комбинированной терапии для собак с этим типом опухоли (15).

Маситиниб мезилат

Маситиниб представляет собой низкомолекулярный ингибитор, блокирующий Kit, PDGFR и цитоплазматическую киназу Lyn. Биологическая активность маситиниба была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 на 202 собаках с неоперабельной МСТ 2-й и 3-й стадий (16). Хотя достоверного повышения частоты ответов на введение маситиниба у собак с мутациями гена Kit и без таковых относительно плацебо не наблюдалось, время до прогрессирования заболевания (ВПЗ) было достоверно выше у собак, получавших маситиниб (118 дней против 75 дней). Кроме того, в последующем исследовании на

139 собаках с неоперабельной МСТ 2-й и 3-й степени было продемонстрировано, что у собак, получавших маситиниб, долгосрочный контроль заболевания достоверно улучшался: через 2 года 36 % проходивших лечение животных были живы, в сравнении с 15 % среди собак, не получавших маситиниб (17). Также отмечалась активность препарата в отношении Т-клеточной лимфомы собак, хотя формальных клинических исследований по этому заболеванию не проводилось.

Иматиниб мезилат

Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором и обладает активностью в отношении Bcr-Abl, Kit и PDGFR. Иматиниб разработан для лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) у человека, с отмечавшейся частотой ответа до 90 % (18), а в ветеринарной медицине применяется вне зарегистрированных показаний; хотя препарат не проходил оценку в проспективных клинических исследованиях, его противоопухолевая активность была продемонстрирована и на кошках, и на собаках. Объективные ответы наблюдались после терапии иматинибом собак с МСТ (как с мутациями Kit, так и без таковых); в одном исследовании у 10 из 21 собаки с МСТ, получавших иматиниб, опухоли сокращались, при этом ответ наблюдался у всех собак с внутренними тандемными дупликациями Kit (4 ПО, 1 ЧО) (19). Кроме того, ответ на терапию иматинибом показала одна собака с неоперабельной гастроинтестинальной стромальной опухолью с мутацией в 11-м экзоне Kit (20).

Исходя из описанных случаев применения иматиниба для кошек и собак, вполне вероятно, что клинические ответы тесно связаны со статусом мутации гена Kit. Однако отмечались и случаи ответов на терапию при отсутствии этой мутации, что подразумевает другие механизмы дисрегуляции киназы. К примеру, мутации PDGFR α/β регистрировались в случаях реагирующего на иматиниб системного мастоцитоза и гастроинтестинальных стромальных опухолей в отсутствие сопутствующих мутаций гена Kit (21, 22).

■ Низкомолекулярные ингибиторы при раке у кошек

Дисрегуляция киназ при раковых опухолях у кошек изучена слабо, хотя при МСТ кошек были продемонстрированы мутации гена Kit (2, 23). В частности, лишь несколько исследований посвящены оценке эффективности низкомолекулярных ингибиторов для кошек, больных раком. Проводилось ретроспективное исследование активности тоцераниба на кошках с плоскоклеточной карциномой полости рта. В это исследование были вовлечены 46 кошек, 23 из которых получали тоцераниб (группа 1), а 23 другие не получали лечения (группа 2). Общая частота биологического отклика в группе 1 составила 56,5 %. Среднее время выживаемости у получавших тоцераниб кошек было достоверно выше и составило 123 дня, по сравнению с 45 днями у кошек, не

получавших лечение ($P = 0,01$). У кошек, достигших состояния стабильного заболевания или лучшего ответа при терапии тоцеранибом, наблюдались достоверно более высокие показатели выживаемости без прогрессирования заболевания ($P < 0,0001$) и среднего времени выживания ($P = 0,0042$), чем у животных с прогрессирующим заболеванием при терапии тоцеранибом (24). В то же время, при исследовании тоцераниба на кошках с саркомой места инъекции (СМИ) не было продемонстрировано клинического ответа, хотя препарат переносился хорошо (25).

Профиль безопасности маситиниба изучался в исследовании фазы 1 на здоровых кошках (26). Наблюдалась обратимая протеинурия (2 из 20 кошек) и нейтропения (3 из 20 кошек), наряду с потерей веса в течение 2-й недели введения. По результатам клинического исследования фазы 1 иматиниба на 9 кошках с различными солидными опухолями было определено, что препарат может безопасно вводиться в дозе 10 мг/кг один раз в сутки, основным нежелательным действием была легкая желудочно-кишечная токсичность (27). Активность иматиниба отмечалась у кошек с МСТ с мутациями 8-го или 9-го экзона гена *Kit*, при этом в одном из исследований был зарегистрирован объективный ответ у 7 из 8 кошек (2, 23).

Ткани СМИ у кошек показывали сильное окрашивание PDGFR, а на клеточных линиях СМИ кошек после воздействия PDGF было продемонстрировано фосфорилирование PDGFR (28). Фосфорилирование PDGFR в клеточных линиях СМИ кошек подавлялось маситинибом (29). В клиническом исследовании фазы 1 у четырех кошек с СМИ была продемонстрирована стабилизация заболевания при терапии иматинибом (27). Хотя драйверные мутации при СМИ кошек не выявлялись, иматиниб подавляет сигналы PDGF/PDGFR при СМИ кошек, а также рост опухоли на ксенотрансплантантной модели опухоли у мышей, подтверждая идею о том, что эта терапевтическая мишень может быть значимой (28). По существу, для более точного определения роли ингибиторов киназы при раке кошек требуется проведение дополнительных исследований.

■ Подход к лечению

Несмотря на направленный характер действия многих ингибиторов киназ, эти препараты обладают узким терапевтическим окном, поэтому если до начала терапии не производить тщательный мониторинг и оценку состояния пациентов, то впоследствии могут наблюдаться токсические реакции. Кроме того, сопутствующие патологии, связанные с заболеванием, могут усиливать побочные эффекты, поэтому контроль и профилактика побочных эффектов являются крайне важными составляющими терапии.

Тоцераниб обладает выраженным спектром побочных эффектов при введении в рекомендуемой дозе 3,25 мг/кг один раз в два дня. На сегодняшний день результаты ряда исследований показали значимую клиническую пользу и

адекватное воздействие препарата при использовании в более низких дозах, при этом улучшенные показатели безопасности позволяют проводить более продолжительное введение препарата без необходимости в перерыве приема лекарств (4, 6, 30). При введении препарата в диапазоне доз 2,4–2,9 мг/кг один раз в 2 дня основная клиническая токсичность наблюдалась в виде желудочно-кишечных, гематологических и костно-мышечных нежелательных изменений, которые легко контролировались с помощью препаратов сопутствующей терапии (30). По результатам этого исследования, в настоящее время рекомендуется вводить тоцераниб в дозе 2,5–2,75 мг/кг один раз в два дня, либо по схеме «понедельник/среда/пятница».

Отмечены такие проявления клинической токсичности тоцераниба и маситиниба, как желудочно-кишечная (ЖК) токсичность (анорексия, рвота, диарея), почечная токсичность (нефропатия с потерей белка), гипертензия, реже – гепатотоксичность, боли в мышцах и панкреатит. Хотя ЖК токсичность вследствие терапии ингибиторами киназы легко контролируется, важно раннее вмешательство. В сочетании с тоцеранибом можно использовать ингибитор протонной помпы, например омепразол, т. к. это помогает предотвратить раздражение и образование язв в ЖКТ. Легкую анорексию и диарею можно лечить противорвотными средствами (маропитант, ондансетрон), преднизолоном и противодиарейными средствами (метронидазол, пробиотики, лоперамид) соответственно. В случае появления любой ЖК токсичности 2-й степени следует временно отменить препарат, а затем возобновить его введение в более низкой дозе.

Гепатотоксичность при введении иматиниба отмечалась у собак при очень высоких экспериментальных дозах (100 мг/кг) и, по некоторым данным, при терапевтических дозах (10 мг/кг) (31). Также отмечалась гепатотоксичность, связанная с введением тоцераниба, которая, в целом, реагирует на временную отмену препарата и введение гепатопротекторов (*s*-аденозилметионин (SAMe) и силимарин). При возобновлении терапии обычно вносятся изменения в дозировку и/или схему введения.

В ветеринарной литературе мало данных о распространенности нефропатии с потерей белка (НПБ), но можно признать, что она является относительно частым следствием введения ингибиторов киназ, поскольку сейчас это побочное действие более тщательно отслеживается у пациентов, хотя его причина неизвестна. При введении маситиниба отмечались случаи тяжелой потери белка (альбумин, глобулин) и выпота в плевральную и брюшную полость, что потребовало отмены препарата. Иматиниб обычно хорошо переносится, хотя в одном случае у кошки с гиперэозинофильным синдромом при введении в дозе 9,6 мг/кг/день отмечалась НПБ (32). При введении тоцераниба собакам также отмечалась гипертензия, хотя реальная частота таких случаев неизвестна. При НПБ, вызванной тоцеранибом, обычно применяется терапия ингибитором АПФ в сочетании с перерывами

вом в приеме лекарственных средств. Продолжительность перерыва зависит от состояния здоровья животного, но если это возможно, возобновлять терапию тоцеранибом нужно только после исчезновения всех нежелательных клинических реакций. После возобновления приема препарата обязателен тщательный мониторинг соотношения белок/креатинин в моче, чтобы убедиться, что НПБ не усиливается. Нередко одновременно с НПБ наблюдается гипертензия, и для контроля этой токсичности часто применяется терапия амлодипином.

■ Заключение

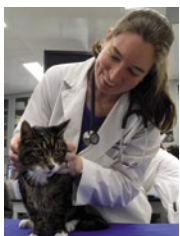
Низкомолекулярные ингибиторы активно применяются в медицинской и ветеринарной онкологии, и беспрецедентные первые успехи заметно ускорили попытки определить составляющие комплексов, управляющих неопластическими процессами. Существует высокая вероятность того, что еще больше таких препаратов найдут свое применение в ветеринарной медицине, предоставляя новый существенный ресурс, который в конечном итоге повлияет на количество случаев успешной терапии кошек и собак, страдающих раком.

^{1,2} Сокращение «KIT» используется при указании на белок; в тех случаях, когда имеется в виду ген, применяется стандартное написание «Kit».

Литература

- Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010;141(7):1117-1134.
- Isotani M, Yamada O, Lachowicz JL, et al. Mutations in the fifth immunoglobulin-like domain of Kit are common and potentially sensitive to imatinib mesylate in feline mast cell tumours. *Br J Haematol* 2010;148(1):144-153.
- Decker B, Parker HG, Dhawan D, et al. Homologous mutation to human BRAF V600E is common in naturally occurring canine bladder cancer – evidence for a relevant model system and urine-based diagnostic test. *Mol Cancer Res* 2015;13(6):993-1002.
- London CA, Hannah AL, Zadovskaya R, et al. Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin Cancer Res* 2003;9(7):2755-2768.
- London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, et al. 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. *Clin Cancer Res* 2009;15(11):3856-3865.
- London C, Mathie T, Stingle N, et al. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):194-205.
- Urie BK, Russell DS, Kisseberth WC, et al. Evaluation of expression and function of vascular endothelial growth factor receptor 2, platelet derived growth factor receptors-alpha and -beta, KIT, and RET in canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma and thyroid carcinoma. *BMC Vet Res* 2012;8(1):67.
- London CA, Gardner HL, Mathie T, et al. Impact of toceranib/ piroxicam/ cyclophosphamide maintenance therapy on outcome of dogs with appendicular osteosarcoma following amputation and carboplatin chemotherapy: a multi-institutional study. *Bouvard D (ed). PLoS ONE* 2015;10(4):e0124889.
- Gardner HL, London CA, Portela RA, et al. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Vet Res* 2015;11(1):131.
- Chon E, McCartan L, Kubicek LN, et al. Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia®) and piroxicam in tumour-bearing dogs (excluding mast cell tumours): a phase 1 dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):184-193.
- Robat C, London C, Bunting L, et al. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia®) in dogs: a phase I dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2012;10(3):174-183.
- Pan X, Tsimbas K, Kurzman ID, et al. Safety evaluation of combination CCNU and continuous toceranib phosphate (Palladia®) in tumour-bearing dogs: a phase 1 dose-finding study. *Vet Comp Oncol* 2016;14(2):202-209.
- Burton JH, Venable RO, Vail DM, et al. Pulse administered toceranib phosphate plus lomustine for treatment of unresectable mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2015;29(4):1098-1104.
- Carlsten KS, London CA, Haney S, et al. Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2012;26(1):135-141.
- Ehling T, Klein M, Smith L, et al. A multi-center VRTOG study examining the efficacy of toceranib phosphate (Palladia®) as a primary and/or adjuvant agent in the treatment of canine nasal carcinoma [Abstract]. *Vet Cancer Soc* 2014;10:9-11.
- Hahn KA, Oglivie G, Rusk T, et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med* 2008;22(6):1301-1309.
- Hahn KA, Legendre AM, Shaw NG, et al. Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with non-resectable mast cell tumors. *Am J Vet Res* 2010;71(11):1354-1361.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
- Isotani M, Ishida N, Tominaga M, et al. Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22(4):985-988.
- Kobayashi M, Kuroki S, Ito K, et al. Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation. *Vet J* 2013;198(1):271-274.
- Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102(9):3093-3096.
- Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):91-102.
- Isotani M, Tamura K, Yagihara H, et al. Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;114(1-2):168-172.
- Wiles V, Hohenhaus A, Lamb K, et al. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) in cats with oral squamous cell carcinoma. *J Feline Med Surg* 2016. (epub ahead of print)
- Holtermann N, Kiupel M, Hirschberger J. The tyrosine kinase inhibitor toceranib in feline injection site sarcoma: efficacy and side effects. *Vet Comp Oncol* 2016 (epub ahead of print).
- Daly M, Sheppard S, Cohen N, et al. Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J Vet Intern Med* 2011;25(2):297-302.
- Lachowicz JL, Post GS, Brodsky E. A phase 1 clinical trial evaluating imatinib mesylate (Gleevec) in tumor-bearing cats. *J Vet Intern Med* 2005;19(6):860-864.
- Katayama R, Huelsmeyer MK, Marr AK, et al. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemo Pharma* 2004;54(1):25-33.
- Lawrence J, Saba C, Gogal R Jr, et al. Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells. *Vet Comp Oncol* 2011;10(2):143-154.
- Bernabe LF, Portela R, Nguyen S, et al. Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Vet Res* 2013;9(1):190.
- Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;105(1):3-7.
- Backlund B, Cianciolo RE, Cook AK, et al. Minimal change glomerulopathy in a cat. *J Feline Med Surg* 2011;13(4):291-295.

Характерные трудности лечения рака у кошек



■ Эрика Крик, VMD, дипл. ACVIM (онкология)

Школа ветеринарной медицины Пенсильванского университета, Филадельфия, США

Доктор Крик получила ветеринарное образование в Школе ветеринарной медицины Пенсильванского университета и, прежде чем в 2009 г. поступить на работу на факультет ветеринарии, прошла чередующуюся интернатуру по медицине и хирургии мелких животных, а также резидентуру по медицинской онкологии. В настоящее время она является старшим преподавателем онкологии и деканом кафедры онкологии, ее исследовательская деятельность сфокусирована на лимфоме кошек и раковой кахексии, а сфера ее преподавательских интересов включает клиническую онкологию и коммуникативные навыки.

■ Введение

Лечение рака у кошек и собак получает все более широкое распространение как в специализированных клиниках, так и в клиниках первичной ветеринарной помощи. К примеру, опрос ветеринарных клиник Великобритании показал, что за прошедший год 70,8 % опрошенных применяли цитотоксическую терапию, а 39,6 % направили пациента в другую клинику для предоставления таких услуг (1). Из лекарственных препаратов чаще всего назначался циклофосфамид (92,4 % клиник) и винкристин (89,6 %), а также хлорамбуцил (42,8 %) и доксорубицин (30,1 %). Учитывая частоту возникновения лимфомы у животных, неудивительно, что эти препараты назначаются наиболее часто.

В сравнении с другими домашними животными (и человеком), кошки во многом уникальны: они являются истинными плотоядными, хищниками, многие обладают поразитель-

ным сходством со своими более крупными и более дикими родственниками, как по внешнему виду, так и по поведению, а размер тела кошек разных пород, по большей части, относительно одинаков. Их раковые опухоли также уникальны, что следует учитывать при выборе терапии. Одним из примеров может служить лимфома, проявление которой может принимать несколько различных форм — в отличие от других видов животных, у кошек редко развивается многоочаговая лимфома, но часто встречается кишечная форма заболевания. В зависимости от типа лимфомы будут варьировать варианты терапии и прогноз. Другим примером может служить остеосаркома аппендикулярной части скелета, которая (в отличие от собак) редко метастазирует у кошек, и мастоцитоз селезенки, который вполне поддается лечению. Однако эта статья не ставит перед собой задачу описания специфических видов рака у кошек, а скорее представляет собой обзор сложностей, которые могут возникать при лечении рака у этого вида животных.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- По своему клиническому течению, терапевтическим рекомендациям и прогнозу многие виды рака у кошек отличаются от аналогичных у других видов животных. Подход к лечению неоплазии у кошек, таким образом, должен основываться на видоспецифической информации.
- Четкое информирование владельца животного о вариантах лечения и их целесообразности, а также аккуратное формирование ожиданий владельца приведет к более четкому следованию терапевтическим рекомендациям.
- Кошки с лимфомой к моменту постановки диагноза зачастую уже больны, и поддержание хорошего качества жизни во время лечения зависит от поддерживающей и цитотоксической терапии.
- Отличительным признаком кахексии является потеря мышечной массы, в то время как потеря жировой клетчатки указывает на недостаточное потребление калорий; у кошек с раком следует оценивать и мышечную, и жировую массу.

■ Диагностика и стадирование

Процесс диагностики рака у кошек такой же, как и у других животных, и тесты стадирования также сходны. В зависимости от типа рака и клинического статуса пациента, рекомендуемыми процедурами могут быть цитологическое исследование и биопсия, также существует несколько вариантов получения образцов (2), в зависимости от того, какой орган или ткань поражены (т. е., тонкоигольная аспирационная биопсия, инцизионная/эксцизионная биопсия, эндоскопия, лапароскопия или диагностическая хирургия брюшной полости). Другие диагностические процедуры зависят от дифференциального диагноза, результатов физикального осмотра, результатов некоторых первичных тестов и статуса пациента.

Как и в случае с другими видами животных, рекомендуемые тесты стадирования рака у кошек зависят от диагноза. Для клинически больных кошек с окончательно диагностированным раком такой тест мог уже проводиться в ходе диагно-

стики, и дополнительное стадирование может не потребоваться. Тем не менее, для кошек с лимфомой рекомендуется провести тест на вирус лейкемии кошек. Кроме того, у большинства кошек с мелкоклеточной лимфомой наблюдается дефицит кобаламина, поэтому рекомендуется измерение кобаламина в сыворотке крови, при необходимости с последующим его введением в качестве добавки (3).

■ Сложности при лечении

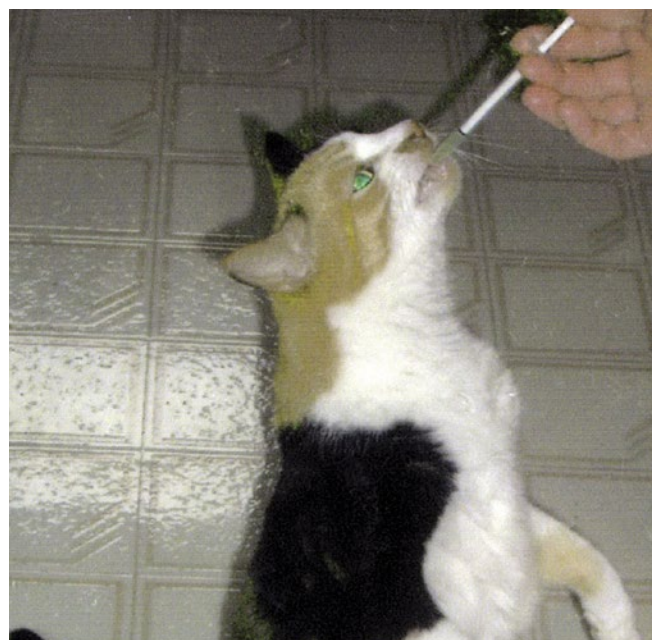
Доставка лекарственных средств

Основные варианты лечения кошек с раком такие же, как и для других видов животных. Однако при лечении кошек могут возникать некоторые специфические трудности введения препаратов, и при разработке плана лечения важно учитывать способность владельца давать лекарства своему животному (а также транспортировать его для хирургии); это может обеспечить более систематическую терапию и уменьшить беспокойство клиента. Некоторые кошки не могут спокойно переносить внутривенные инъекции или инфузии, и для безопасного введения химиотерапевтических препаратов, обладающих раздражающим или кожно-нарывным действием, как например, алкалоиды барвинка и доксорубицин, им может потребоваться седация. Это увеличивает продолжительность и стоимость посещения, поэтому еженедельная седация пациента для проведения терапевтических процедур не будет идеальным вариантом. Одно из возможных решений – введение препарата внутривенно (в/в), которое, как правило, лучше переносится и более безопасно для кошки и персонала, проводящего химиотерапию. После в/в введения винкристина и циклофосфида 26 кошкам с лимфомой, получавшим препараты по схеме сочетанного введения (циклофосфамид, винкристин, преднизон), нежелательных эффектов, связанных с инъекциями, не отмечалось (4). Частота ответа на лечение в этом исследовании составила 76,9 % (частичный ответ наблюдался в 19,2 % случаев, только одна кошка не реагировала на лечение), что аналогично или лучше результатов других отчетов по терапии лимфомы кошек со схемой сочетанного введения. Средняя длительность безрецидивного периода составляла 421 день, что также лучше, чем в других отчетах. Кошки хорошо переносили в/в введение, и авторы отмечают, что никто из персонала при лечении не пострадал. Следует отметить, что у десяти кошек была лимфома носа, что могло повлиять на получение более благоприятного результата по сравнению с другими исследованиями. Тем не менее, исследование продемонстрировало, что проведение химиотерапии внутривенно, по всей видимости, хорошо переносится и может служить эффективной заменой седации с в/в введением. Биодоступность винкристина и циклофосфида при в/в введении у здоровых кошек составляет 100 и 76 % соответственно, следовательно, применение этого способа доставки кажется оправданным для этого вида животных (5).

Некоторые кошки абсолютно не терпят пероральное введение препарата. Это может вызывать стресс у клиентов и нарушить связь животного со своим владельцем. Если кошке необходимо дать несколько препаратов, владелец может объединить их в одной желатиновой капсуле, чтобы вводить только одну таблетку. Другим вариантом, предлагаемым в некоторых аптеках, является приготовление смеси двух лекарственных препаратов. Многие из пероральных препаратов могут быть приготовлены в жидкой форме, а также есть возможность индивидуально подобрать концентрацию (и вкус) лекарства для кошки, чтобы минимизировать его объем (*Рисунок 1*). Однако приготовление жидкой лекарственной формы химиотерапевтических средств не рекомендуется: это повышает риск контакта людей с препаратом, в частности, если кошка выплюнет жидкость после введения лекарства или у нее повысится слюноотделение. Можно попытаться применить некоторые препараты в лекарственной форме для трансдермального введения, например, преднизолон и препараты поддерживающей терапии, однако их биодоступность неизвестна (*Рисунок 2*). Поэтому если кошка не реагирует на трансдермальное введение, то причина может заключаться в том, что препарат либо не работает, либо не абсорбируется. Еще раз подчеркнем, что некоторые препараты, такие как химиотерапевтические агенты, не должны применяться трансдермально, поскольку при этом очень высок риск контакта человека с лекарственным средством.

Некоторые кошки лучше переносят подкожные инъекции, чем пероральное введение, и если владелец достаточно компетентен, можно применять такой вариант для введения

Рисунок 1. Кошка, добровольно принимающая преднизолон в форме пероральной суспензии



© Erika Krück

глюкокортикоидов (дексаметазон) и некоторых препаратов поддерживающей терапии (например, маропитант) в домашних условиях. И снова автор не рекомендует позволять владельцам животных самостоятельно проводить химиотерапию.

Поддерживающая терапия

Улучшение качества жизни является основной задачей при лечении рака у кошек, и это особенно важно в тех случаях, когда у кошки на момент постановки диагноза уже присутствуют клинические симптомы. Во всех случаях, когда это необходимо, должна применяться адекватная анальгезия, но улучшение качества жизни может быть непростой задачей с учетом возможных побочных эффектов химиотерапии. К счастью, существует множество препаратов поддерживающей терапии, если подразумевать, что клиент сможет вводить их животному самостоятельно. Наиболее распространенные клинические признаки при раке, а также побочные эффекты химиотерапии, влияющие на качество жизни, – тошнота/рвота, снижение аппетита и потеря массы тела. Для устранения тошноты автор чаще всего использует ондансетрон и маропитант, в то время как преднизолон и/или миртазапин могут применяться в тех случаях, когда аппетит кошки остается плохим, несмотря на введение противорвотных средств. Если другие препараты не привели к улучшению аппетита, возможно применить мегестрол ацетат, хотя он обладает большим количеством возможных побочных эффектов (включая сахарный диабет и карциному молочной железы), и автор предпочитает использовать его только для паллиативной терапии на последней стадии заболевания и только для тщательно отобранных пациентов (6). Мегестрол ацетат является мощным супрессором гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; изменения уровней кортизола в пробе с АКТГ наблюдались у здоровых кошек уже через неделю после начала введения мегестрола ацетата (7), поэтому очень важно предупреждать клиентов о том, что этот препарат нельзя отменять резко. Стоит отметить, что другие здоровые кошки в этом исследовании получали преднизолон, который не подавлял ось в той же степени.

Принудительное энтеральное питание посредством зонда в онкологии кошек является неоднозначной процедурой. Зонд позволяет гарантировать, что кошка получит адекватный объем питательных веществ и воды, и так проще измерять потребление калорий, чем при свободном доступе к корму. Зачастую через зонд возможно вводить лекарственные препараты, что снижает стресс как для кошки, так и для ее владельца. Недостатком этого метода является тот факт, что благодаря зонду владелец может достаточно долго сохранять жизнь кошке, невольно продлевая ее мучения. Поэтому важно тщательно проинформировать клиента о предназначении зондового питания и убедиться, что у врача и владельца животного одинаковые задачи и ожидания относительно клинического состояния кошки.



© Erika Krick

Рисунок 2. Трансдермальные лекарственные средства могут применяться на внутренней стороне ушной раковины. Во избежание контакта с препаратом при его нанесении владелец животного должен быть в перчатках

В двух исследованиях, в которых оценивались результаты введения зонда для питания кошек, было выявлено, что большинству владельцев животных было удобно его использовать. В одном из исследований (8) сравнивали возможности использования для кошек 21 зонда чрескожной эндоскопической гастростомии (PEG-зонды) и 46 эзофагостомических зондов (Э-зонды). В этом исследовании больше всего животных были с болезнями печени (чаще всего липидоз печени) и раком. Все опрошенные владельцы животных с PEG-зондами заявили, что им было удобно использовать зонд, и только одному владельцу животного с Э-зондом было неудобно им пользоваться. Не было выявлено достоверных различий между PEG- и Э-зондами по числу и степени тяжести осложнений, уровню комфорта владельцев животных, затруднениям (или их отсутствию) при первых кормлениях и динамике веса животных, пока зонд был установлен. Количество дней, в течение которых использовался зонд, в случае с Э-зондами было достоверно меньше по сравнению с PEG-зондами. В другом исследовании (9) с участием 60 кошек оценивалось введение только Э-зондов и было выявлено, что у большинства пациентов при зондовом питании наблюдался либо прирост веса, либо стабильный вес, а средняя продолжительность использования зонда составила 23 дня. Отмечались такие осложнения, как рвота (включая рвоту зондом), отек головы, а также воспалительный или инфекционный процесс в месте введения зонда, при этом осложнения присутствовали примерно у 1/3 пациентов. Следует отметить, что оба этих исследования были опубликованы 12–18 лет назад, и резонно предпо-

ложить, что уровень мастерства при установке зондов, информирование владельцев об использовании зонда и качество смесей для энтерального питания за два прошедших десятилетия улучшились. Насколько известно автору, нет более поздних публикаций об исследованиях, касающихся клинического влияния использования Э-зондов на массу тела кошек и удовлетворенность владельцев животных, хотя в недавнем исследовании по оценке прогностического влияния изменений веса при лечении лимфомы у кошек участвовала 21 кошка с установленным зондом для энтерального питания (10). Скорее всего, зонды были установлены у кошек с мелкоклеточной лимфомой, при этом зондовое питание не было достоверно связано с изменениями веса.

У кошек с отсутствием аппетита и анорексией зондовое питание может способствовать улучшению алиментарного статуса при начале противораковой терапии. Несмотря на адекватное потребление калорий, не у каждого пациента будет наблюдаться прирост массы тела. Устойчивая потеря массы тела в условиях адекватного потребления калорий является отличительным признаком синдрома раковой кахексии.

■ Раковая кахексия

Раковая кахексия хорошо описана в медицине человека, но она является настолько комплексным и многофакторным синдромом, что в настоящее время стандарта ее лечения не существует. Распространенные проявления раковой кахексии включают потерю массы тела в условиях адекватного потребления калорий, потерю мышечной массы, чувство быстрого насыщения, сниженный аппетит, повышенный уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а также плохую переносимость и слабый ответ на противораковую терапию (11–16). По приблизительным оценкам, раковой кахексии подвержено до 80 % людей, страдающих некоторыми типами рака (17, 18), и она является независимым отрицательным прогностическим фактором выживания (12, 13). Достаточное число больных раком кошек переживают потерю в весе и испытывают сложности с потреблением корма. Владельцы также часто замечают у животных

признаки быстрого насыщения: кошка подходит к миске с кормом и проявляет интерес к еде, однако очень скоро прекращает есть. Потеря в весе у этих пациентов может быть вызвана недостаточным потреблением калорий вследствие плохого самочувствия из-за рака, лечения или обоих этих факторов. Этот сценарий не объясняет характерную потерю мышечной массы, наблюдаемую у многих кошек, страдающих раком. При голодании (недостаточном потреблении калорий) организм старается сохранить мышцы, поэтому теряется главным образом жировая ткань. При кахексии происходит обратное: организм предпочитает разрушать мышцы, что не всегда сопровождается потерей жировой массы. Поскольку современные системы балльной оценки упитанности (BCS) кошек включают оценку массы жировой клетчатки без учета мышечной массы отдельно, у больных раком кошек важно оценивать оба этих параметра (Таблицы 1 и 2, Рисунки 3 и 4). Если врач будет опираться только на показатели BCS, он вряд ли сможет выявить умеренную или тяжелую потерю мышечной массы у кошки при избыточном весе или ожирении (Рисунок 5).

В одном проспективном исследовании оценивалось влияние массы тела и BCS у больных раком кошек. В рамках этого исследования у подавляющего большинства (91 %) кошек наблюдалась клинически выраженная потеря мышечной массы (0–1 баллов по системе оценки мышечной массы), при этом у большинства (60 %) кошек наблюдалась клинически выраженная потеря жировой ткани (от 0 до 1 балла) (19). У кошек с более низкой массой тела или оценкой BCS время выживания было меньше, оба этих фактора также были связаны с состоянием ремиссии: масса тела и оценка BCS были достоверно выше у кошек при ремиссии рака, чем у животных без ремиссии. В других исследованиях было продемонстрировано, что время выживания было ниже у кошек, потерявших массу тела до начала химиотерапии, а также у тех, вес которых при начале химиотерапии был ниже средних показателей для кошек, вовлеченных в исследование (20, 21).

В недавно проведенном ретроспективном исследовании сравнивали выживаемость кошек, проходивших курс химиотерапии против лимфомы, в зависимости от динамики их массы тела в ходе лечения (10). В это исследование были

Таблица 1. Система клинической балльной оценки мышечной массы у кошек. Исследователи оценивали зоны височных мышц, лопаток и задних конечностей (20)

Балл	Уровень потери мышечной массы
0	Тяжелая (значительная потеря мышечной массы)
1	Умеренная (заметное снижение мышечной массы)
2	Легкая (небольшое снижение мышечной массы)
3	Норма (нет потери мышечной массы)

Таблица 2. Система клинической балльной оценки жировой массы у кошек. Исследователи оценивали зоны ребер и брюшных жировых отложений (20)

Балл	Характеристика жировой массы
0	Отсутствует
1	Понижена
2	В норме
3	Повышена

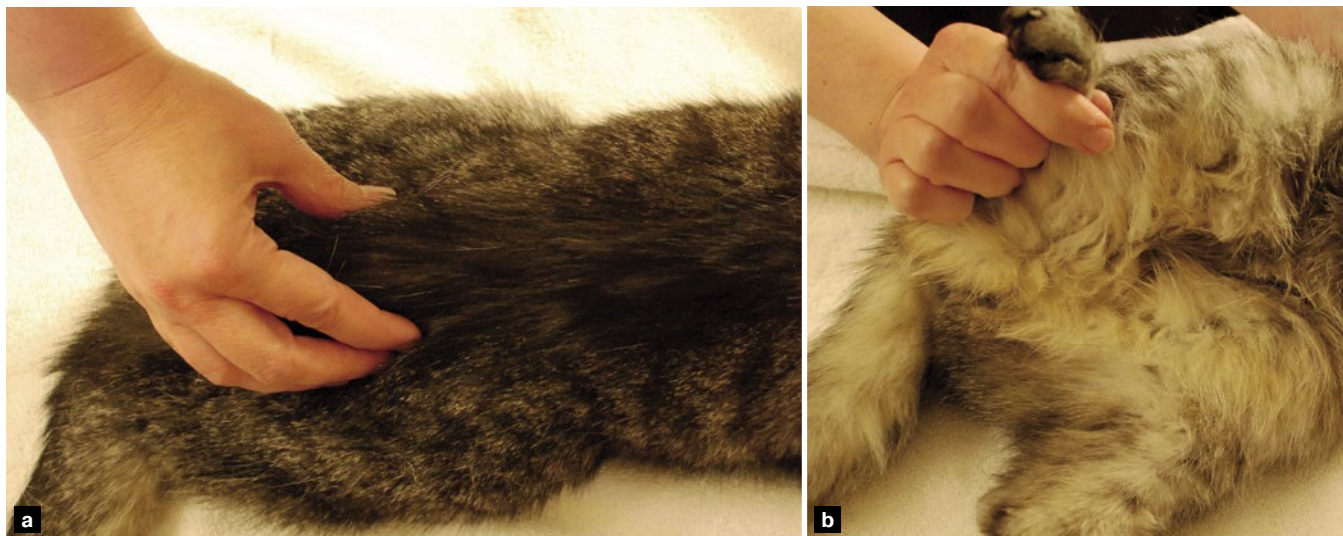


Рисунок 3. Кошка со значительной потерей мышечной массы в области лопаток и позвоночника (а) и отсутствием брюшных жировых отложений (b). Результаты оценки состояния этой кошки составили 0 баллов по мышечной массе и 0 баллов по массе жировой ткани

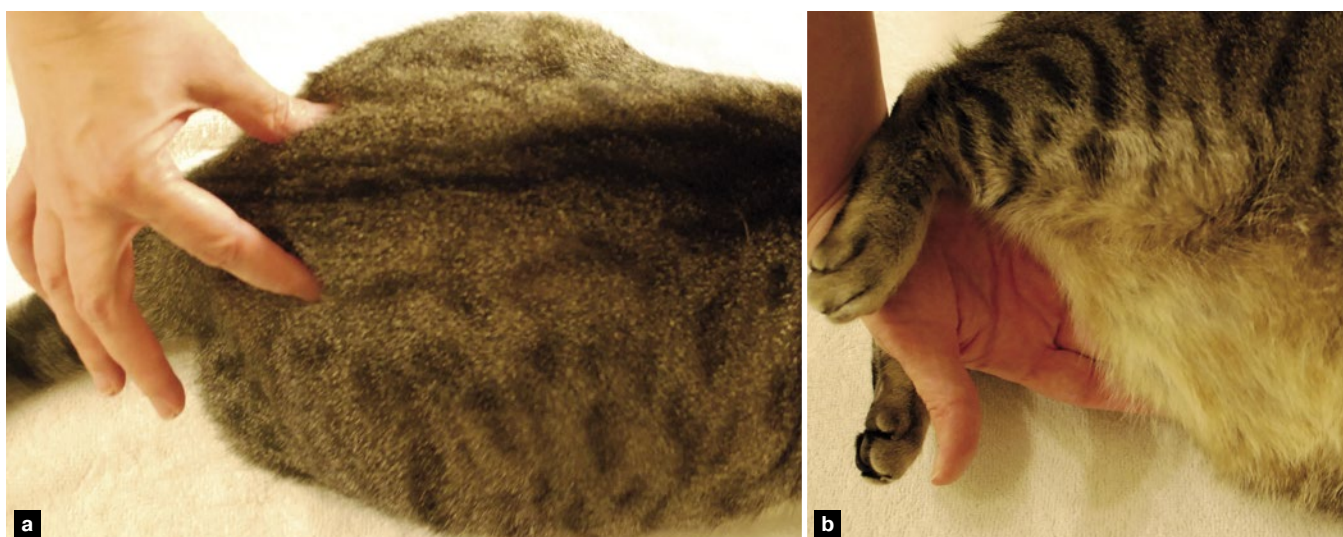


Рисунок 4. В отличие от кошки на **Рисунке 3**, у этой кошки мышечная масса в норме и оценивается на 3 балла (а), а также значительные брюшные жировые отложения (b), соответствующие 3 баллам по шкале оценки жировой массы



Рисунок 5. Кошка со значительной потерей мышечной массы, с видимыми выступающими костями таза и пояснично-крестцового отдела позвоночника (а), но с повышенной жировой массой, о чем свидетельствуют значительные брюшные жировые отложения (b). Это указывает на ожирение и кахексию. Хотя эта кошка не находится в состоянии истощения, сниженная мышечная масса соответствует метаболическому процессу (в данном случае раку), вызывающему разрушение и потерю мышц

вовлечены кошки с мелкоклеточной и крупноклеточной лимфомой, фиксировались и сравнивались показатели массы тела в начале исследования, а также в 1-й, 2-й и 3-й месяц. Кошек распределяли в группы с приростом массы тела, потерей массы тела или стабильной массой тела, в зависимости от того, как изменялся их вес в определенные моменты времени по сравнению с исходным значением – увеличился более чем на 5 %, снизился более чем на 5 %, либо изменился менее чем на 5 %. У кошек с мелкоклеточной лимфомой не выявили зависимости выживаемости от динамики массы тела, однако такая зависимость наблюдалась у животных с крупноклеточной лимфомой через месяц после начала лечения. Так, у кошек с потерей массы тела 5 % и более продолжительность выживания была достоверно более короткой, чем у других кошек. Аналогичная тенденция наблюдалась во временном срезе через 2 месяца, однако в этом случае статистическая достоверность не была достигнута.

Эти исследования подтверждают, что исходная масса тела и ее изменения в ходе лечения являются прогностическими факторами выживаемости для кошек с раком, в частности, с лимфомой. В сочетании с данными о том, что у большинства кошек, страдающих раком, наблюдается клинически выраженная потеря мышечной массы, можно сделать вывод, что у некоторых больных раком кошек проявляется клиническая картина раковой кахексии. Для оценки стратегий лечения, направленных на регрессию кахектического состояния, требуется проведение дополнительных исследований.

■ Качество жизни

Только одно исследование было полностью посвящено определению восприятия клиентами качества жизни их кошек во время химиотерапии (22). В целом, большинство клиентов (83 %) были рады своему решению подвергнуть кошку химиотерапии, а 87 % опрошенных заявили, что при необходимости в будущем будут применять химиотерапию и для другой кошки. Владельцы также определили показатели качества жизни своих кошек. Наиболее упоминаемым показателем был аппетит (92 % владельцев), затем игры/развлечения, взаимодействие с окружающими, общее поведение и активность. Владельцев также спрашивали о качестве жизни их кошек в определенные моменты времени. Неудивительно, что средний уровень качества жизни оценивался выше до диагностирования рака и начала химиотерапии. После начала химиотерапии эти показатели были выше, чем в период после диагностирования рака, но до начала химиотерапии. Владельцы умерших к моменту опроса кошек достоверно реже заявляли, что довольны своим решением согласиться на химиотерапию, а владельцы кошек, у которых проявлялись побочные эффекты химиотерапии, были более склонны сожалеть о своем согласии на такое лечение. Следует обратить внимание, что участники данного исследования были опрошены лишь один

раз в течение курса лечения их кошки, при этом выбор момента времени для опроса варьировался, поэтому существует высокий риск ошибки памяти. Было бы интересно провести опрос владельцев кошек в динамике, несколько раз на протяжении курса терапии лимфомы, чтобы точнее определить, как владельцы оценивают самочувствие своих животных в период лечения и до того, как станет известен исход терапии. Тот факт, что практически все владельцы в качестве показателя качества жизни указали «аппетит», говорит о том, что они беспокоятся об аппетите своей кошки так же, как ветеринарный врач беспокоится о ее массе тела, и эти два фактора определенно взаимосвязаны.

■ Коммуникация

Эффективная коммуникация крайне важна для любого взаимодействия клиента с ветеринарным врачом. При лечении кошек это имеет особое значение, так как поведение кошки дома и в клинике может сильно отличаться. Поэтому очень важно узнать у владельца как можно больше о типичном поведении животного дома, чтобы оценить качество его жизни. К примеру, если клиент говорит, что кошка ест, но устойчиво теряет массу тела, будет полезно уточнить, каково пищевое поведение кошки дома. Она может на самом деле потреблять адекватное количество корма, а может часто подходить к миске, но съесть при этом совсем немного. Это отличие может изменить схему диагностики и/или лечения. Владельцы кошек могут испытывать большие трудности при следовании курсу лечения. Если кошка сопротивляется приему лекарств, принуждение может нарушить ее связь с владельцем. Если не спросить об этом напрямую, с сочувствием и без осуждения, то некоторые владельцы могут и не сказать ветеринарному врачу о сложностях, которые они испытывают при введении лекарств своим животным. Порой они не могут или не хотят вводить некоторые препараты. В зависимости от этой информации могут меняться рекомендации по лечению. Возможно, придется искать альтернативы назначенным препаратам и их лекарственным формам. Результаты опроса клиентов о том, каковы их ожидания от информации, получаемой от ветеринарного врача, показывают, что владельцы животных предпочитают услышать правду (т. е. точную информацию о состоянии животного), высказанную в сочувствующей, участливой, обстоятельной и непредвзятой манере (23–25). Аналогичным образом, в другом исследовании было выявлено, что клиенты достоверно чаще следовали инструкциям по послеоперационному уходу и уходу за зубами, когда рекомендации ветеринарного врача были четкими (26). Поэтому важно не только давать клиентам ясные сведения о вариантах лечения и рекомендации, но и предоставлять информацию так, чтобы она была понята и усвоена. Например, клиенты предпочитают получать информацию в нескольких формах (в письменном виде, устно, схемы/рисунки) (23, 25). Чтобы уменьшить «информационную перегрузку», нужно делать частые

паузы и просить клиента прокомментировать озвученные рекомендации и информацию. Это позволит врачу проверить, что клиент услышал и понял все, что было сказано.

■ Заключение

Лечение рака у кошек может напоминать «американские горки» со взлетами и падениями, и ветеринарному врачу важно с самого начала построить доверительные отношения с владельцем животного. Это поможет обеспечить качественный уход за пациентом, соблюсти интересы клиента и, в итоге, облегчит работу самого врача. Лечение больных кошек

связано с рядом непростых задач, начиная с трудностей владельца при введении лекарств и транспортировке животного в клинику и заканчивая тяжелыми случаями потери пациентом мышечной и жировой массы. Решение этих проблем требует от ветеринарного врача творческого подхода, сострадания и умения четко донести информацию до владельца. Новые исследования различных аспектов онкологии кошек принесут еще больше информации по прогностическим факторам, поддерживающей терапии и более эффективным стратегиям цитотоксической терапии, и эти сведения помогут справиться с текущими задачами и выявить новые.

Литература

1. Cave TA, Norman P, Mellor D. Cytotoxic drug use in treatment of dogs and cats with cancer by UK veterinary practices (2003-2004). *J Small Anim Pract* 2007;48:371-377.
2. Louwerens M, London CA, Pederson NC, et al. Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *J Vet Intern Med* 2005;9:329-335.
3. Kiselow MA, Rassnick KM, McDonough SP, et al. Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:405-410.
4. Teske E, van Lankveld AJ, Rutteman GR. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: experience with a cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone protocol in cats with malignant lymphoma. *Vet Comp Oncol* 2012;12:37-46.
5. Voorhorst MJ, van Maarseveen EM, van Lankveld AJ, et al. Bioavailability of cyclophosphamide and vincristine after intraperitoneal administration in cats. *Anticancer Drugs* 2014;25:1211-1214.
6. Mauldin, GE. Nutritional management of the cancer patient. In Withrow SJ and Vail DM, eds: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. St Louis, Saunders Elsevier 2007;307.
7. Middleton DJ, Watson AD, Howe CJ, et al. Suppression of cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone, and the occurrence of side effects attributable to glucocorticoid excess, in cats during therapy with megestrol acetate and prednisolone. *Can J Vet Res* 1987;51:60-65.
8. Ireland LM, Hohenhaus AE, Broussard JD, et al. A comparison of owner management and complications in 67 cats with esophagostomy and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding tubes. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:241-246.
9. Levine PB, Smallwood LJ, Buback JL. Esophagostomy tubes as a method of nutritional management in cats: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997;33:405-410.
10. Krick EL, Moore RH, Cohen RB, et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:976-983.
11. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-495.
12. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-1350.
13. Dewys WE, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69:491-497.
14. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1763-1773.
15. Stephens NA, Skipworth RJ, Fearon KC. Cachexia, survival, and the acute phase response. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:267-274.
16. Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, et al. Impact of weight loss on circulating IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, VEGF-A, VEGF-C and midkine in gastroesophageal cancer patients. *Clin Biochem* 2007;40:1353-1360.
17. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83:735-743.
18. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Musc* 2010;1:121-123.
19. Baez JL, Michel KE, Sorenmo K, et al. A prospective investigation of the prevalence and prognostic significance of weight loss and changes in body condition in feline cancer patients. *J Feline Med Surg* 2007;9:411-417.
20. Hadden AG, Cotter SM, Rand W, et al. Efficacy and toxicosis of VELCALP-C treatment of lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2008;22:153-157.
21. Krick EL, Cohen RC, Gregor TP, Sorenmo KU. Prospective clinical trial to compare vincristine and vinblastine in a COP-based protocol for lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:134-140.
22. Tzannes S, Hammond MF, Murphy S, et al. Owners' perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *J Feline Med Surg* 2008;10:73-81.
23. Stoewen DL, Coe JB, MacMartin C, et al. Qualitative study of the communication expectations of clients accessing oncology care at a tertiary referral center for dogs with life-limiting cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:785-795.
24. Stoewen DL, Coe JB, MacMartin C, et al. Qualitative study of the information expectations of clients accessing oncology care at a tertiary referral center for dogs with life-limiting cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:773-783.
25. Coe JB, Adams CL, Bonnett BN. A focus group study of veterinarians' and pet-owners' perceptions of veterinarian-client communication in companion animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2008;233:1072-1080.
26. Kanji N, Coe JB, Adams CL, et al. Effect of veterinarian-client-patient interactions on client adherence to dentistry and surgery recommendations in companion-animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:427-436.

Опухоли надпочечников у кошек и собак



■ Каролина Аренас, DVM, PhD, MRCVS

Ветеринарная школа Кембриджского университета, Кембридж, Великобритания

Доктор Аренас окончила Мадридский университет Комплутенсе (UCM) в 2002 г., а также прошла чередующуюся интернатуру по мелким животным. Она защитила кандидатскую диссертацию в UCM в 2011 г., после чего переехала в Великобританию, где прошла экстернатуру в Ветеринарной школе Кембриджа и работала в общей практике. Вернулась в Кембридж в 2013 г., чтобы пройти спонсируемую Royal Canin резидентуру по терапии внутренних болезней мелких домашних животных, которую она заканчивает в этом году.



■ Майкл Херртедж, MA, BVSc, DVSc, DVR, DVD, DSAM, MRCVS, дипл. ECVIM, дипл. ECVDI

Ветеринарная школа Кембриджского университета, Кембридж, Великобритания

Доктор Херртедж окончил Ливерпульский университет и в настоящее время является профессором медицины мелких домашних животных Кембриджского университета. В разное время он являлся президентом различных ветеринарных сообществ, включая Британскую ассоциацию ветеринарных радиологов, Британскую ассоциацию ветеринарии мелких домашних животных, Европейское общество ветеринарной медицины внутренних болезней и Европейский совет по ветеринарной специализации. Особенно интересуется эндокринными и метаболическими нарушениями, выступал с докладами на многих международных встречах, опубликовав свыше 200 статей в рецензируемых журналах.

■ Введение

Опухоли надпочечников достаточно редко встречаются у мелких домашних животных, уровень заболеваемости составляет около 0,17–0,76 % у собак и 0,03 % у кошек (1). Однако повышение клинического опыта наряду с большей доступностью методов визуализации с высоким разреше-

нием привело к тому, что за последние несколько лет участились случаи диагностирования новообразований надпочечников, и настоящая статья предлагает обзор наиболее распространенных опухолей надпочечников, их клинических симптомов и диагностических тестов.

Опухоли надпочечников могут быть на удивление разнообразными. В одном исследовании проводился обзор опухолевых новообразований надпочечников, выявленных за 20-летний период у кошек и собак при проведении полного вскрытия; у собак 41 % составляли опухоли надпочечников, 32 % – нейроэндокринные медуллярные опухоли, а 27 % были метастатическими поражениями. У кошек около 30 % представляли собой новообразования надпочечников, 10 % – медуллярные опухоли, и до 60 % были метастатическими поражениями (1, 2). Чаще всего метастазы представляли собой лимфому, хотя в надпочечниках могут развиваться многие другие вторичные опухоли, такие как карцинома легких, желудка или поджелудочной железы.

Опухоль может быть выявлена в ходе обследования при подозрении на болезнь надпочечников (гиперадренокортицизм, феохромоцитому, гиперальдостеронизм), однако может также выявляться случайно при поступлении с иной, не связанной с опухолью болезнью (1, 3, 4). Важно отметить, что могут возникать и неопухолевые поражения надпочечников (например, узловая гиперплазия, гранулемы, гематомы, абсцессы или кисты) (*Таблица 1*). При выявлении образования/узелка на надпочечниках диагностический и терапевтический подход должен всегда основываться на

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Повышение клинического опыта наряду с большей доступностью методов визуализации с высоким разрешением привело к тому, что за последние несколько лет участились случаи диагностирования новообразований надпочечников.
- Среди клинических заболеваний, вызванных новообразованиями надпочечников, легче всего выявляется болезнь Кушинга, однако могут возникать и многие другие опухоли надпочечников, среди которых есть и гормон-продуцирующие, и гормонально неактивные.
- Ультразвуковое исследование брюшной полости является наиболее распространенным диагностическим методом, применяемым для исследования надпочечников, хотя этот метод не позволяет определить тип опухоли.
- Диагностический и терапевтический подход всегда должен основываться на клинических симптомах, аномалиях результатов лабораторных анализов и характеристиках надпочечникового новообразования, поскольку некоторые из этих поражений являются гормонально неактивными и доброкачественными.

клинических симптомах, аномалиях результатов лабораторных анализов и характеристиках надпочечникового новообразования, поскольку некоторые из этих поражений являются гормонально неактивными и доброкачественными, без клинических симптомов. У человека большинство случайно выявленных новообразований надпочечников являются доброкачественными и не гиперсекреторными, поэтому не становятся основанием для хирургического вмешательства в связи с сопутствующими рисками заболеваемости и смертности. Аналогичный подход рекомендуется применять для собак и кошек с новообразованиями надпочечников, поскольку не всем из них требуется терапевтическое вмешательство.

■ Клинические симптомы

Неоплазия надпочечников по своей природе может быть гормонально неактивной или гормон-продуцирующей; гормон-продуцирующие опухоли могут вырабатывать кортизол, половые гормоны, альдостерон или катехоламины. Клинические симптомы могут значительно варьироваться в зависимости от характеристик опухоли, включая какую-либо избыточную секрецию гормона. В **Таблице 2** представлена сводная информация по клиническим и лабораторным симптомам у животных с гормон-продуцирующими опухолями надпочечников.

Кортизол-продуцирующие опухоли коры надпочечников вызывают надпочечниково-зависимый гиперандренокортицизм (НЗГ) и являются наиболее распространенными гормон-продуцирующими новообразованиями надпочечников. Аденомы и карциномы встречаются с примерно равной частотой у собак, в то время как у кошек примерно 2/3 случаев представлены аденомами. Эти опухоли продуцируют кортизол автономно, независимо от гипофизарного кон-

Рисунок 1. Очаги alopecii и диффузный кальциноз кожи в верхней области шеи и на туловище у роттвейлера с надпочечниково-зависимым гиперандренокортицизмом



© Mike Heritage

Таблица 1. Дифференциальная диагностика образований/узелков надпочечников

Кора надпочечников	Мозговое вещество надпочечников
Кортизол-продуцирующие опухоли Альдостерон-продуцирующие опухоли Опухоли, продуцирующие половые гормоны Узловая гиперплазия Гормонально неактивные опухоли Миелолипома	Феохромоцитома Нейробластомы Ганглионевромы
Метастатическое поражение	Другого типа
Лимфома Легочная карцинома Карцинома молочной железы Карцинома желудка Карцинома поджелудочной железы Ретикулосаркома Меланома Карцинома предстательной железы	Гранулематозная болезнь Киста Гематома Абсцесс

троля АКТГ, что приводит к появлению классических признаков болезни Кушинга, включая полиурию и полидипсию (ПУ/ПД), полифагию, летаргию, вздутие живота (обвисший живот), одышку и мышечную слабость. Также часто наблюдается ожирение. Многие владельцы считают появление симптомов на ранней стадии частью нормального процесса старения животного. Также часто встречаются дерматологические признаки (**Рисунок 1**), которые включают в себя двустороннюю alopecii туловища и появление угрей, а также пиодерму и себорею. У кошек, наряду с alopecii,

Рисунок 2. 13-летняя домашняя короткошерстная кошка с гиперандренокортицизмом. Обратите внимание на двустороннюю alopecii и неухоженный шерстный покров (**a**), а также вздутие живота (**b**)



© Carolina Arenas

Таблица 2. Клинические и лабораторные симптомы у животных с гормон-продуцирующими опухолями надпочечников

Гиперадренортицизм (ГАК)	Феохромоцитома	Гиперальдостеронизм	Опухоли, продуцирующие половые гормоны
Распространенные симптомы			
ПУ/ПД Полифагия Вздутие живота Одышка Летаргия Слабость Алопеция Кожные нарушения Ожирение	Летаргия Слабость Потеря в весе Анорексия Коллапс Одышка/тахипноэ ПУ/ПД	Слабость Полимиопатия Гипертензия Офтальмологические проявления гипертензии ПУ/ПД Летаргия	Сходно с ГАК
Реже встречающиеся симптомы			
Истончение кожи Кальциноз кожи Миотония Неврологические симптомы Аномалии репродуктивной системы	Рвота Диарея Кашель Носовое кровотечение Припадки Парапарез Отек задних конечностей	Полифагия Боль в мышцах	Метки мочой Агрессия Половая охота
Гематологические признаки			
Нейтрофилия Лимфопения Эозинопения Моноцитоз Тромбоцитоз Полицитемия	Анемия Нейтрофилия		
Биохимические признаки			
Повышенная АЛат/щелочная фосфатаза Гиперхолестеринемия Гипертриглицеридемия Гипергликемия Низкая мочевина крови	Азотемия Гиперхолестеринемия Гипоальбуминемия Повышенная АЛат/щелочная фосфатаза	Гипокалиемия Гипернатриемия Метаболический алкалоз Гипофосфатемия Гипомагниемия Повышенная щелочная фосфатаза (собаки) Повышенная креатинкиназа Азотемия	

себореей и неухоженным шерстным покровом, кожа часто становится хрупкой и легко травмируется (**Рисунок 2**), хотя на самом деле у большинства кошек эти симптомы будут вызваны неконтролируемым сахарным диабетом (5, 6).

Феохромоцитомы (ФЕО) представляют собой катехоламин-серкретирующие нейроэндокринные опухоли хромаффинных клеток. Они редко встречаются у собак и еще реже у кошек (в литературе описаны лишь несколько случаев) и всегда должны считаться злокачественными. Наиболее часто продуцируемыми веществами являются адреналин (А) и норадреналин (НА), секреция дофамина встречается реже. Основные симптомы зачастую неспецифичны и проявляются периодически, однако владелец может отмечать летар-

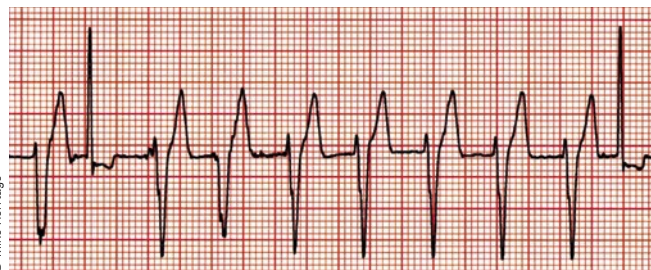
гию, слабость или коллапс, потерю в весе и анорексию, а также ПУ/ПД. Большинство симптомов связано с гипертензией и аритмиями, вызванными избыточной секрецией катехоламина, часто хаотичной по своей природе. При осмотре явные клинические отклонения могут отсутствовать, однако слизистые могут быть гиперемированы (благодаря приливу крови в результате секреции катехоламина) или бледными (вследствие вазоконстрикции или кровоизлияния). Может возникать тахипноэ, тахиаритмия (**Рисунок 3**) и сердечная недостаточность; также могут развиваться асциты вследствие тромбоза каудальной полой вены и других сосудов. Офтальмологический осмотр может выявить гипертонические ретиальные кровоизлияния. Неврологические симптомы часто неспецифичны, но могут указывать на очаговые поражения

центральной нервной системы, вызванные кровоизлияниями или метастазами. На фоне сосудистой недостаточности или местного распространения опухоли может развиваться парапарез задних конечностей (3, 7).

Альдостерон-продуцирующие опухоли (первичный гиперальдостеронизм или синдром Конна) также редко встречаются у мелких домашних животных, при этом у кошек чаще, чем у собак. Гиперальдостеронизм возникает вследствие одно- или двусторонней гормон-продуцирующей опухоли в клубочковой зоне коры надпочечников; отмечались как аденомы, так и карциномы. Избыток минералокортикоидов приводит к удержанию натрия и воды в почках одновременно с повышенной экскрецией калия. Обусловленная этим системная артериальная гипертензия и гипокалиемия ведут к появлению основных клинических симптомов, которые могут включать слабость (иногда эпизодическую), вентрофлексию шеи (**Рисунок 4**), ПУ/ПД, летаргию, депрессию, ригидность и мышечные боли (8, 9).

Опухоли коры надпочечников, продуцирующие половые гормоны, способны вырабатывать избыточное количество некоторых половых гормонов, включая прогестероны, эстрогены и андрогены. Прогестерон обладает потенциальным глюкокортикоидным действием, и его высокие концентрации могут также приводить к появлению клинических симптомов гиперкортизолемии, вытесняя кортизол из кортизол-связывающего белка. В некоторых источниках приводятся случаи, когда собаки с опухолями, продуцирующими половые гормоны, поступали в клинику с симптомами, сходными с гиперадrenокортицизмом (ГАК), несмотря на сниженные концентрации кортизола в сыворотке крови (10–12). Также существует несколько случаев, когда у кастрированных кошек с новообразованиями надпочечников наблюда-

Рисунок 4. Гипокалиемическая полимиопатия у кошки с первичным гиперальдостеронизмом. Обратите внимание на вентрофлексию шеи и «стопоходящую» позу



© Mike Heritage

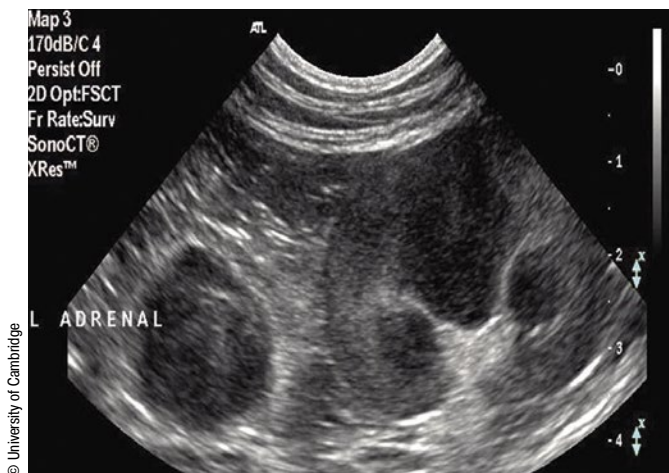
Рисунок 3. Электрокардиограмма собаки с желудочковой тахикардией. Клинические симптомы у собак с феохромоцитомой, такие как летаргия, перемежающаяся слабость и коллапс, обычно связаны с гипертензией и аритмиями, вызванными секрецией катехоламина

лись признаки, характерные для некастрированных животных. Такие признаки включали в себя мечение территории мочой с сильным запахом, различимые шипы на пенисе, агрессивное поведение (коты и кошки) и циклическую (периодическую) половую охоту (животное встает в позу спаривания, вылизывает вульву, мяукает, катается по полу и трется головой) (13, 14).

■ Диагностическая визуализация

Ультразвуковое исследование является наиболее распространенным диагностическим инструментом для оценки состояния надпочечников (**Рисунок 5**). В норме надпочечники – однородно гипоэхогенные, сплюснутые двудольные органы, расположенные краниомедиально от почек. Наиболее надежным показателем размеров надпочечника является его диаметр (толщина), рекомендуемый максимум нормы их диаметра у собак составляет 7,4 см. Однако при измерениях существует некоторое перекрытие значений нормы и гиперплазии надпочечников, и у 9 % собак с заболеваниями, не связанными с надпочечниками, может наблюдаться увеличение надпочечников относительно данной

Рисунок 5. Ультразвуковое изображение левого надпочечника 13-летней домашней короткошерстной кошки с первичным гиперальдостеронизмом, обусловленным односторонней аденомой надпочечников



© University of Cambridge

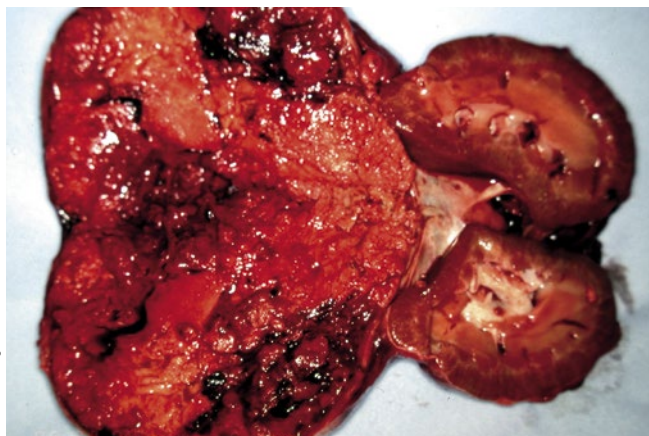
нормы. Таким образом, интерпретация размера надпочечников должна всегда основываться на клинических симптомах и наличии отклонений в результатах лабораторных анализов. После выявления опухолевого образования надпочечника всегда следует исследовать противоположный надпочечник. В случае НЗГ избыток продуцируемого кортизола подавляет секрецию эндогенного АКТГ, приводя к атрофии коры противоположного надпочечника. Если у собаки выявлено новообразование надпочечника, а противоположный надпочечник уменьшен в размерах, наиболее вероятным диагнозом будет НЗГ, а ФЕО и другие возможные причины будут менее вероятны, хотя у некоторых животных с НЗГ противоположный надпочечник имеет нормальный размер. Необходимо отметить, что встречаются двусторонние опухоли надпочечников, хотя и редко; отмечались случаи конкурирующих НЗГ и ФЕО, а также ФЕО и альдостеромы (5, 15, 16).

Определение типа опухоли надпочечников с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) невозможно, но карциномы, как правило, крупнее аденом, и в некоторых исследованиях отмечалось, что опухоли надпочечников > 20 мм достоверно связаны с карциномами. В одном исследовании указывалось, что размеры случайно выявленных злокачественных опухолей надпочечников варьировались в пределах 20–46 мм, в то время как размеры всех доброкачественных опухолей были < 20 мм. Тем не менее, небольшие опухоли тоже могут быть злокачественными, а большие неопухолевые массы надпочечников при УЗИ невозможно отличить от опухоли (4, 15).

УЗИ также полезно для обнаружения инвазии в окружающие ткани, чаще всего близлежащие кровеносные сосуды и почки (**Рисунок 6**). Также описаны случаи прямого проникновения ФЕО в позвоночный канал (17). Хотя УЗИ является быстрым и простым способом выявления инвазии в сосуды, не всегда возможно отличить инвазию от сдавливания сосуда или тромба (15).

Рентгенография может помочь выявить новообразования надпочечников, особенно если они кальцинированы. Односторонняя минерализация в области надпочечника также указывает на возможность опухоли, хотя не позволяет отличить доброкачественное новообразование от злокачественного. Настоятельно рекомендуется проводить рентгенографию грудной клетки во всех случаях, когда выявлена опухоль надпочечников; метастазы в легкие могут развиваться примерно в 10 % случаев ГАК и ФЕО, а также некоторых гормонально неактивных опухолей надпочечников (4, 5).

Передовые методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), могут оказать неоценимую помощь при определении размера новообразования, его положения и инвазии опухоли в окружающие ткани (92 % чувствительности и 100 % специфичности, согласно некоторым источникам). Могут выявляться метастазы в различные области, включая лим-



© Mike Heritage

Рисунок 6. При вскрытии собаки, страдавшей гиперандренокортицизмом, была обнаружена карцинома надпочечника, инвазировавшая почку

фатические узлы, внутренние органы, кости, сердце и позвоночный канал (4). Более специфичные методы, такие как сцинтиграфия, использующая радиоизотопы, применяются в медицине человека для того, чтобы помочь выявить нейроэндокринные опухоли, однако использование этих методов в ветеринарной медицине пока находится на начальной стадии (18).

■ Цитология

Цитологическое исследование может использоваться для того, чтобы различать новообразование коры надпочечника и его медуллярной части, с отмечавшейся точностью 90–100 %, однако этот метод не надежен для дифференциации доброкачественных и злокачественных новообразований; тем не менее, он может быть полезен для выявления метастатических поражений надпочечников. В медицине цитологическое исследование при подозрении на ФЕО проводить не рекомендуется, поскольку пробоотбор может спровоцировать такие потенциально тяжелые побочные явления, как боль, неконтролируемое кровотечение, тяжелый гипертонический криз вследствие внезапного выделения катехоламинов или даже смерть (19).

■ Специальные диагностические тесты Надпочечниково-зависимый гиперандренокортицизм

Предпочтительным тестом на НЗГ является малый дексаметазоновый тест (LDDST). Он обладает наибольшей чувствительностью для диагностики ГАК при выявлении новообразований надпочечников и способен выявить практически все случаи у собак с кортизол-продуцирующими опухолями надпочечников. Тем не менее, у этого теста может быть низкая специфичность, особенно при проведении измерений в популяции больных собак. Дексаметазон (0,01 мг/кг в/в) вводится после того, как взята проба базального уровня кортизола, с повторной пробой через 8 часов; обратите вни-

мание, что для кошек доза дексаметазона должна быть в 10 раз выше (т. е. 0,1 мг/кг в/в) (6). Если дексаметазон не способен адекватно снизить концентрацию циркулирующего кортизола, и есть сопутствующие клинические симптомы, это соответствует диагнозу ГАК. Отбор образца крови в середине теста (например, через 3 или 4 часа) поможет только при подозрении на гипофизарно-зависимый гиперандрокортицизм (ГЗГ); на этом этапе пониженный или почти соответствующий норме уровень кортизола в плазме крови, либо его заметное подавление (> 50 % от базальной концентрации) с последующим повышением уровня кортизола через 8 часов после введения дексаметазона позволяют поставить диагноз ГЗГ. Однако невозможность подавить содержание кортизола в промежуточный отрезок времени происходит практически во всех случаях НЗГ, а также в 65 % случаев ГЗГ (3, 5).

Альтернативный метод, проба со стимуляцией АКТГ, основан на том факте, что животные с ГАК способны вырабатывать избыточный кортизол. Тест подразумевает введение синтетического АКТГ (5 мкг/кг в/в или в/м, хотя для кошек рекомендуется в/в введение), при этом образцы для определения уровня кортизола отбираются до инъекции и через час после нее. У животных с этим заболеванием существует тенденция к гипертрофированной реакции на тест, однако чувствительность метода составляет всего 60 % у собак с НЗГ, поэтому отрицательный результат не позволяет исключить данный диагноз (5).

Можно рассмотреть вариант проведения комбинированного теста LDDST со стимуляцией АКТГ, особенно для кошек, но он не дает преимуществ по сравнению с проведением по отдельности LDDST и пробы со стимуляцией АКТГ, и его результаты, возможно, будет сложнее интерпретировать. Как и в предыдущем случае, проба крови отбирается для определения базального уровня кортизола, затем вводится дексаметазон в дозе 0,1 мг/кг в/в, после чего спустя 4 часа отбирается вторая проба крови. Сразу после этого производится введение синтетического АКТГ (5 мкг/кг или 125 мкг в/в) и спустя час отбирается еще одна проба для определения уровня кортизола (т. е. через 5 часов после начала теста). Практически у всех кошек с ГАК не будет наблюдаться подавление уровня кортизола после введения дексаметазона, и у 50 % животных будет явно гипертрофированная реакция на введение АКТГ (6).

Базальные эндогенные концентрации АКТГ не имеют значения при диагностике ГАК по двум причинам: секреция АКТГ у здоровых животных происходит эпизодически, и существует перекрытие значений уровня АКТГ при сравнении здоровых животных и собак с ГАК. Однако у животных с АЗГ эндогенные концентрации АКТГ обычно не обнаруживаются. Основным ограничением являются высокие требования к аккуратному обращению с образцами, и клиницист должен неукоснительно следовать инструкциям тестирующей лаборатории (5, 6).

Феохромоцитома

Заключительный диагноз ФЕО ставится на основании результатов гистопатологии. Однако в медицине человека стандартные диагностические тесты на ФЕО требуют выявления повышенных концентраций катехоламинов (А, НА и продукты их распада метанефрин (МН) и норметанефрин (НМН)) в моче, отобранной в течение 24 часов, либо в плазме. Концентрации катехоламинов в моче и соотношения их метаболитов с креатинином в моче оценивались у собак с ФЕО, с использованием утренней пробы мочи. У собак с этим заболеванием наблюдалось достоверное повышение соотношения А, НА и НМН к креатинину по сравнению со здоровыми собаками, а также наименьшее перекрытие значений нормы и патологии в соотношении НМН/креатинин. При сравнении собак с ФЕО и собак с ГАК только соотношение НМН/креатинин было достоверно выше у собак с ФЕО. При использовании порогового значения в 4 раза выше максимального уровня соотношения НМН/креатинин для здоровых собак (зарегистрированный диапазон 14,0–91,0) специфичность составляет почти 100 %, хотя чувствительность низкая, поэтому при использовании этого значения некоторые случаи ФЕО у собак можно не выявить. Результаты, получаемые при использовании уровней катехоламина в сыворотке крови или соотношения МН/креатинин в моче, менее надежны вследствие перекрытия диапазонов значений между здоровыми и больными животными, и здесь также критически важно правильное обращение с образцами (20).

В недавно проведенном исследовании по результатам оценки концентраций свободного МН и НМН в плазме у собак с ФЕО отмечалось, что концентрации свободного НМН у больных ФЕО собак достоверно выше по сравнению со здоровыми собаками, собаками с ГАК и собаками с заболеванием, не связанным с надпочечниками. У собак с ФЕО также была выявлена высокая концентрация свободного МН по сравнению со здоровыми собаками и собаками с ГАК, однако эти уровни не отличались от таковых у собак с заболеванием, не связанным с надпочечниками (21).

Первичный гиперальдостеронизм

Анализ концентрации альдостерона в плазме крови (КАП) является широкодоступным первичным тестом для определения гиперальдостеронизма, хотя клиницист должен сверяться с референтными значениями, предоставленными соответствующей лабораторией. У животных, страдающих этим заболеванием, будет наблюдаться характерно высокая КАП, однако интерпретация результатов должна проводиться с учетом уровня калия в сыворотке крови. Поскольку гипокалиемия является основным стимулом снижения КАП, присутствие гипокалиемии с умеренно повышенной КАП считается значимым признаком. Высокая КАП у кошки с гипертензией, гипокалиемией и опухолью надпочечников позволяет диагностировать первичный гиперальдостеронизм.

низм. Однако следует помнить, что повышенная КАП не патогномонична для первичного гиперальдостеронизма, и все, что стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), например хроническая почечная недостаточность и застойная сердечная недостаточность, может также повышать КАП, т. е. вызывать вторичный гиперальдостеронизм (8, 9).

По вышеуказанным причинам соотношение КАП и активности ренина плазмы (АРП), известное как альдостерон-рениновое соотношение (АРС), является более качественным скрининговым тестом, чем один лишь анализ КАП. При первичном гиперальдостеронизме КАП характерно высока, а АРП ниже порога обнаружения. Сочетание повышенной КАП или ее значения в верхней границе нормы и низкой АРП указывает на устойчивый синтез альдостерона при низкой стимуляции РААС или в отсутствие таковой. Многие ветеринарные лаборатории не проводят анализ АРП, но для использования у кошек подходит лабораторный анализ для человека. Для людей рекомендуется прекратить прием любых противогипертензивных препаратов не позднее, чем за две недели до начала диагностики гиперальдостеронизма, но это может быть вредно для кошек с гипертензией (8, 9, 22).

Хотя в настоящее время АРС является золотым стандартом диагностики первичного гиперальдостеронизма у кошек, у него есть некоторые ограничения. Требуется большой образец крови (до 4 мл), который следует выделить сразу перед заморозкой для хранения и транспортировки. Ложноотрицательные результаты все-таки возможны, поскольку уровни альдостерона колеблются в течение суток; также возможны ложноположительные пробы, т. к. ренин является не единственным регулятором секреции альдостерона (8, 9, 22).

Для диагностики первичного гиперальдостеронизма может быть также полезен тест с флудрокортизоном. Процедура проведения теста следующая: образец первой утренней мочи отбирается владельцем животного для определения базального уровня соотношения альдостерон/креатинин в моче (UACR). Затем вводится флудрокортизона ацетат (0,05 мг/кг два раза в сутки перорально) в течение 4 дней, после чего на утро после введения последней дозы отбирается второй образец мочи. Базальный UACR $< 7,5 \times 10^{-9}$ исключает первичный гиперальдостеронизм, в то время как значение $> 46,5 \times 10^{-9}$ подтверждает диагноз. У кошек с первичным гиперальдостеронизмом введение флудрокортизона провоцирует $< 50\%$ подавление UACR (22).

Опухоли, продуцирующие половые гормоны

У собак с опухолями надпочечников отмечались повышенные концентрации половых гормонов (т. е. андростендион, эстрадиол, прогестерон и 17-гидроксипрогестерон (17ОПГ)). Избыточная секреция может определяться в пробе со стимуляцией АКТГ, посредством измерения уровней половых гормонов в сыворотке крови до и после введе-

ния АКТГ. Однако эти гормоны также часто повышены (перед и/или после пробы с АКТГ) у собак с гипофизарно-зависимым ГАК; по этой причине при тестировании на избыток половых гормонов всегда следует сперва исключить данный диагноз (11, 12).

В одном исследовании описывались случаи у двух собак с опухолями надпочечников, у которых наблюдались клинические признаки ГАК, несмотря на заметно угнетенные концентрации кортизола в сыворотке крови при проведении пробы со стимуляцией АКТГ и LDDST, что с диагнозом ГАК не согласовывалось. Одна опухоль продуцировала прогестерон, 17ОПГ, тестостерон и дегидроэпиандростерон, в то время как вторая продуцировала прогестерон, 17ОПГ, андростендион и эстрадиол. В другом исследовании, включавшем не секретизирующие кортизол опухоли, 4/6 собак секретировали 17ОПГ, 4/6 секретировали андростендион, а 1/6 секретировала прогестерон (10, 12).

Гормонально неактивные опухоли надпочечников

Как отмечалось выше, у человека большинство случайно выявленных новообразований надпочечников являются доброкачественными и гормонально неактивными. Для включения опухоли в данную категорию обычно осуществляется визуализация опухоли наряду с проведением надлежащих тестов эндокринной системы.

В таких случаях адреналэктомия показана, только если установлен гормон-продуцирующий характер опухоли, если ее диаметр больше 4–6 см, либо в случае ее инвазии в сосуды. Если случай пациента не удовлетворяет этим критериям, вследствие низкого риска развития злокачественности и связанных с хирургией повышенных рисков осложнений и смертности, резекция опухоли не проводится, и диагностическая визуализация опухоли проводится повторно каждые 3–6 месяцев на протяжении 2–5 лет.

У животных диагноз НЗГ обычно легко установить с помощью описанных выше тестов, однако диагностика ФЕО или гиперальдостеронизма иногда может быть сложной задачей, поскольку необходимые тесты функциональной диагностики эндокринной системы не всегда доступны. В одном исследовании проводилась оценка клинических особенностей и прогнозов, связанных с новообразованиями надпочечников, не продуцирующими кортизол (распространенная ситуация в общей практике), и было отмечено, что такие образования имеют тенденцию проявляться у более пожилых собак с низкой (5 %) частотой рентгенографических свидетельств метастазирования в легкие на момент постановки диагноза.

В 50 % случаев новообразования надпочечников были выявлены при первичном обследовании или последующем наблюдении животных с другими несвязанными заболеваниями, а также при оценке ПУ/ПД (35 %), повышенном содержании ферментов печени (10 %) или летаргии (5 %). Подавляющее большинство новообразований (80 %) оста-

вались стабильными в течение года, среднее время выживаемости без хирургического вмешательства составляло 18 месяцев. Факторы, отрицательно влиявшие на выживаемость, включали массу тела, выявленные при рентгенографии метастазы при постановке диагноза, а также размер опухоли. Авторы также считают оправданным вариантом проведение адреналэктомии в случаях, когда размер опухоли надпочечников больше 20 мм, поскольку это достоверно связано с развитием карцином (3, 4).

■ Заключение

За последние годы участились случаи диагностирования новообразований надпочечников. Клинические симптомы у

пораженных животных сильно варьируются в зависимости от продуцируемых опухолью гормонов (в случае их секретирования) и характеристик опухоли, поэтому анамнез и физикальный осмотр крайне важны для того, чтобы определить, какие диагностические тесты в каждом случае наиболее уместны. Ветеринарный врач должен помнить, что ни один эндокринный функциональный тест не обладает 100 % чувствительностью и специфичностью. Диагностические средства визуализации должны включать УЗИ – для определения характеристик опухоли и возможности ее внедрения в окружающие ткани – и рентгенографию грудной клетки, чтобы выявить радиологически видимые метастазы.

Литература

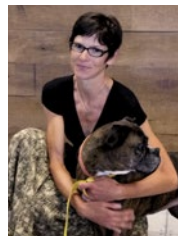
1. Bailey CS, Page RL. Tumors of the endocrine system. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Edinburgh, Elsevier Saunders 2007;583-609.
2. Labelle P, Kyles AE, Farver T, et al. Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index. *Vet Pathol* 2004;41:490-497.
3. Melian C. Investigation of adrenal mass. In: Mooney C and Peterson M, eds. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Gloucester, BSAVA 2012;272-278.
4. Arenas C, Pérez-Alenza D, Melián C. Clinical features, outcome and prognostic factors in dogs diagnosed with non-cortisol-secreting adrenal tumours without adrenalectomy: 20 cases (1994-2009). *Vet Rec* 2013;173(20):501.
5. Herrtage ME. Canine hyperadrenocorticism. In: Mooney C and Peterson M, eds. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Gloucester, BSAVA. 2012;167-190.
6. Feldman EC. Feline hyperadrenocorticism. In Feldman EC, Nelson R et al, eds. *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. St Louis MI, Elsevier 2014;452-485.
7. Barthez PY, Marks SL, Woo J, et al. Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *J Vet Intern Med* 1997;11(5):272-278.
8. Refsal K, Harvey A. Feline primary hyperaldosteronism. In: Bonagura J and Twedt D. *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*. St Louis MI, Saunders 2013;238-242.
9. Schulman RL. Feline primary hyperaldosteronism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010;40(2):353-359.
10. Syme HM, Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, et al. Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219(12):1725-1728.
11. Behrend E, Kennis R. Atypical Cushing's Syndrome in dogs: arguments for and against. *Vet Clin Small Anim* 2010;40:285-296.
12. Hill K, Scott-Moncrieff JC, Koshko MA, et al. Secretion of sex hormones in dogs with adrenal dysfunction. *J Am Vet Med Assoc* 2005;(226);4:556-561.
13. Millard R, Pickens EH and Wells KL. Excessive production of sex hormones in a cat with an adrenocortical tumor. *J Am Vet Med Assoc* 2009;(234);4:505-508.
14. Meler E, Scott-Moncrieff C, Peter AT, et al. Cyclic estrous-like behavior in a spayed cat associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical carcinoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:473-478.
15. Nyland TG, Neelis DA and Mattoon J. Adrenal glands. In: Mattoon JS and Nyland TG. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. St Louis MI, Saunders 2015;541-557.
16. von Dehn BJ, Nelson RW, Feldman EC, et al. Pheochromocytoma and hyperadrenocorticism in dogs: six cases (1982-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1995;207(3):322-324.
17. Platt SR, Sheppard BJ, Graham J, et al. Pheochromocytoma in the vertebral canal of two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998;34:365-371.
18. Berry CR, DeGrado TR, Nutter F, et al. Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[18F] fluorobenzylguanidine. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43(2):183-186.
19. Bertazzolo W, Didier M, Gelain ME, et al. Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Vet Clin Pathol* 2014;43(3):453-459.
20. Quante S, Boretti FS, Kook PH, et al. Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in dogs with hyperadrenocorticism or pheochromocytoma, and in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 2010;24(5):1093-1097.
21. Gostelow R, Bridger N, Syme HM. Plasma-free metanephrine and free normetanephrine measurement for the diagnosis of pheochromocytoma in dogs. *J Vet Intern Med* 2013;27(1):83-90.
22. Djajadiningrat-Laanen S, Galac S, Boevé MH, et al. Evaluation of the oral fludrocortisone suppression test for diagnosing primary hyperaldosteronism in cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:1493-1499.

Эпидемиология мастоцитом собак



■ **Эми Сайто, VMD, MSPH, MBA,**
дипл. ACVPM (эпидемиология)

Доктор Сайто окончила факультет ветеринарии Пенсильванского университета в 1997 г., а в 2013 г., после нескольких лет работы на правительство США в качестве эпидемиолога, присоединилась к команде подразделения прикладных исследований и знаний (BARK) клиники Banfield.



■ **Силке Кляйнхенц, BA**

Силке Кляйнхенц обладает научной степенью по маркетингу и рекламе, и до поступления на работу в клинику Banfield работала в отделе анестезиологии Орегонского университета здравоохранения в качестве составителя отчетов; в настоящее время она является старшим аналитиком подразделения BARK.

■ Введение

Мастоцитомы (МСТ, Mast Cell Tumors) являются наиболее распространенным типом кожных опухолей собак (1), при этом повышенный риск развития заболевания отмечался у нескольких пород, включая боксеров, бостонских терьеров, лабрадоров и золотистых ретриверов, а также бульдогов (1–2), кроме того, в ряде исследований также отмечалась взаимосвязь между риском МСТ и стерилизацией (гонадоэктомия) с учетом возраста при стерилизации (2–6). Данное исследование касается некоторых основных переменных, связанных с МСТ собак, включая частоту заболевания в зависимости от породы, возраста, а также пола и стерилизационного статуса страдающих этим заболеванием животных.

■ Методы анализа

Были просмотрены записи обо всех собаках, поступавших в клинику Banfield с июня 1996 г. по декабрь 2015 г., для выявления животных с МСТ, с диагнозом, поставленным на основании результатов проведенной в клинике пункционной биопсии и/или гистопатологии, либо когда диагноз ставился сторонним специалистом. Были рассчитаны основные параметры описательной статистики симптомов (возраст при постановке диагноза, пол, стерилизационный статус, возраст при стерилизации) и оценка встречаемости заболевания. Данные по возрасту при стерилизации были доступны в случае, если эта хирургическая процедура проводилась в клинике Banfield, однако этот параметр не мог быть определен, если операция проводилась где-либо еще. Общая встречаемость и наиболее подверженные заболеванию породы были определены для 2015 г., при этом в результаты были включены только широко распространенные породы.

■ Результаты

За описываемый период свыше 12,5 миллионов собак проходили осмотр в клиниках Banfield, из них около 60 % под-

вергались гонадоэктомии, а 40 % – нет; лишь у небольшого числа собак статус стерилизации/кастрации был неизвестен. За этот период МСТ была диагностирована у 19 470 животных; у нестерилизованных собак эта опухоль встречалась реже, чем у прошедших гонадоэктомию (Таблица 1). При сопоставлении кастрированных и некастрированных кобелей разница в возрасте при постановке диагноза была незначительной, в то время как у сук такие различия были более существенны: у нестерилизованных сук диагноз ставился примерно на год позже.

Возраст при стерилизации был известен примерно у 27 % собак, подвергнутых гонадоэктомии, наблюдавшихся в исследуемый период, для обоих полов средний возраст составил 0,5 лет. Возраст при стерилизации был известен менее чем в 25 % случаев МСТ у животных, подвергнутых гонадоэктомии, средний возраст при хирургии составил 0,5 лет для сук и 0,6 лет для кобелей.

В 2015 г. в клинике Banfield было зарегистрировано 2 556 случаев МСТ, общая распространенность составила 13,5 случаев на 10 000 собак, с наивысшей встречаемостью у нестерилизованных сук, второй группой по встречаемости заболевания были кастрированные кобели (Таблица 2). Были определены породы собак, наиболее часто подверженные заболеванию (Таблица 3), двумя породами с наибольшей встречаемостью заболевания были боксеры (81,6 на 10 000) и мопсы (47,6 на 10 000).

■ Обсуждение

Хотя МСТ является наиболее распространенным видом опухоли кожи собак, распространенность заболевания в популяции относительно низка (3–6). В недавно проведенном исследовании в Великобритании была изучена встречаемость МСТ собак, которая составила примерно 27 случаев на 10 000 особей (2) (почти в два раза больше показателей встречаемости, приведенных в настоящей статье), а выявленные породы из группы риска были аналогичны результатам других исследований (1–4).

Таблица 1. Описательная статистика по мастоцитомам собак (МСТ)

Пол	Всего собак обследовано	Число случаев МСТ	Встречаемость (на 10 000)	Средний возраст при выявлении, лет
Некастрированная сука	2 222 301	803	3,6	7,1
Некастрированный кобель	2 774 144	1 273	4,6	7,3
Кастрированная сука	3 816 231	9 778	25,6	8,1
Кастрированный кобель	3 711 838	7 616	20,5	7,5
Статус неизвестен	15 254	0	0	0
Итого	12 539 768	19 470	15,5	7,8

Таблица 2. Встречаемость МСТ собак в зависимости от пола и кастрации животного в 2015 г.

Пол	Всего собак обследовано	Число случаев МСТ	Встречаемость (на 10 000)
Некастрированная сука	329 016	139	4,2
Некастрированный кобель	240 932	100	4,2
Кастрированная сука	938 562	1 346	14,3
Кастрированный кобель	950 926	971	10,2
Статус неизвестен	393	0	0,0
Итого	1 889 881	2 556	13,5

Таблица 3. Породы собак с наибольшей встречаемостью МСТ в 2015 г.

Порода	Всего собак обследовано	% от всех обследованных собак	Число случаев МСТ, %	Встречаемость (на 10 000)	Нижний предел, ДИ* 95% (на 10 000)	Верхний предел, ДИ* 95% (на 10 000)
Боксер	44 864	2,4	366 (14,3)	81,6	73,3	89,9
Мопс	29 818	1,6	142 (5,6)	47,6	39,8	55,4
Французский бульдог	10 360	0,5	36 (1,4)	34,7	23,4	46,1
Бостонский терьер	20 975	0,6	66 (1,4)	31,5	23,9	39,0
Американский бульдог	11 239	1,1	35 (2,6)	31,1	20,8	41,4
Питбультерьер	98 079	5,2	204 (8,0)	20,8	17,9	23,7
Лабрадор-ретривер	115 005	6,1	226 (8,8)	19,7	17,1	22,2
Цвергпинчер	17 460	0,9	26 (1,0)	14,9	9,2	20,6
Золотистый ретривер	42 588	2,3	60 (2,3)	14,1	10,5	17,7
Джек-рассел-терьер	24 123	1,3	30 (1,2)	12,4	8,0	16,9

*Доверительный интервал

Эти результаты подтверждают идею, что кастрация связана с повышенным риском МСТ. Кроме того, предполагают, что МСТ диагностируется в более позднем возрасте, если животное кастрировано. Дальнейшие исследования факторов риска развития МСТ должны включать многофакторные модели, учитывающие возраст, пол и стерилизационный статус. Учитывая повышенный интерес к возрасту при

кастрации, как к фактору риска развития МСТ и других заболеваний, в дальнейших исследованиях было бы полезно включать и эту переменную. Материалы исследований популяционного масштаба могут улучшить наше понимание рисков развития этой опасной опухоли кожи собак и, в конечном счете, улучшить коммуникацию с владельцами домашних животных.

Литература

- London CA, Seguin B. Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim* 2003;33:473-489.
- Shoop SJW, Marlow S, Church DB, et al. Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. *Canine Genetics Epidemiology* 2015;2:1.
- Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, et al. Long-term health effects of neutering dogs: comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2014;9:e102241.
- Torres de la Riva G, Hart BL, Farver TB, et al. Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in Golden Retrievers. *PLoS ONE* 2013;8:e55937.
- White CR, Hohenhaus AE, Kelsey J, et al. Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:210-216.
- Zink MC, Farhoudy P, Elser SE, et al. Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavior disorders in gonadectomized Vizslas. *J Am Vet Med Assoc* 2014;244:309-319.

Опухоли кожи: ключевые моменты для успешной хирургии



■ Мартин Кесслер, доктор вет. мед., дипл. ECVIM

Клиника для мелких домашних животных Хофхайм, Хофхайм-ам-Таунус, Германия

Доктор Кесслер окончил Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана (LMU), Германия, и прошел интернатуру по мелким домашним животным в Университете штата Огайо в США, прежде чем вернуться в LMU в 1993 г. в качестве постдокторанта. С 1997 г. он является совладельцем клиники для мелких домашних животных в Германии и главой онкологического отделения. Получил диплом ECVIM по онкологии в 2008 г. и является признанным немецким специалистом в области ветеринарии и хирургии мелких домашних животных.

■ Введение

Хирургия является старейшим методом терапии рака и до сих пор остается наиболее важной стратегией при лечении локализованных раковых опухолей. Когда она четко показана, тщательно спланирована и правильно проведена, хирургия является методом лечения, дающим пациенту наиболее высокие шансы на выздоровление (1). Однако прежде чем решить, что хирургическое вмешательство является наиболее уместным видом лечения, необходимо провести соответствующие диагностические процедуры для изучения природы опухоли и ее распространения (2, 3), а также крайне важно получить образец опухолевой ткани (наименее инвазивным методом).

В большинстве случаев для постановки диагноза достаточно цитологического образца, полученного тонкоигольной аспирационной биопсией, или гистологического образца, полученного посредством пункционной биопсии.

Эксцизионная биопсия (т. е. «полное» удаление новообразования без предварительных знаний о типе опухоли) показана только в тех (редких) случаях, когда на объем хирургического вмешательства (ширину и глубину резекции) не влияет тип новообразования. После того, как поставлен диагноз рака, проводится тщательное обследование больного для установления степени заболевания. Это обследование, или стадирование, проводится в соответствии с ожидаемым биологическим поведением опухоли и включает определение степени проникновения опухоли в ткани, поиск метастазов в лимфатические узлы, легкие или другие органы, а также обследование пациента на предмет паранеопластических процессов (**Рисунок 1**) (4). Только после получения удовлетворительного диагноза и стадирования можно запланировать хирургическую терапию и обсудить ее с владельцем животного.

В некоторых случаях полная оценка опухоли возможна только с помощью эксцизионной биопсии; опухоли молочной железы собак являются классическим примером исключения из того правила, что крайне важно проводить предоперационную биопсию. При таких опухолях предоперационная минимальная биопсия не будет ни достаточно чувствительной, ни достаточно специфичной для определения злокачественности опухоли и ее степени, поэтому должна проводиться эксцизионная биопсия, после чего вся опухоль передается для патоморфологического анализа. Важно подчеркнуть, что незнание типа и стадии опухоли может привести к неоптимальной хирургической операции с тем результатом, когда потенциально излечимый рак может стать для пациента неизлечимым или даже летальным. Большинство ошибок в области онкологической хирургии происходит еще до того, как хирург возьмет в руки скальпель!

■ Планирование операции

В случае неметастатической операбельной солидной опухоли хирургия обычно является единственной требуемой

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- После того, как поставлен диагноз «рак кожи», необходимо провести тщательное обследование пациента для установления степени заболевания.
- Хирургия может быть нацелена на достижение лечебного эффекта, циторедукции, или быть паллиативной, и эту цель необходимо определить до проведения операции и обсудить ее с владельцем животного.
- При планировании хирургического вмешательства объем резекции будет определяться типом опухоли; процессу планирования могут содействовать современные методы диагностической визуализации.
- Существуют различные варианты закрытия раны и восстановления хирургического дефекта; при большом объеме проведенной резекции и/или сложной анатомической локализации опухоли требуются более сложные методы.



Рисунок 1. Мастоцитома 2-й степени с изъязвлением на ухе добермана. При стадировании был выявлен крупный метастаз в ипсилатеральный предлопаточный лимфатический узел (стрелка), что повлияло на хирургическую тактику и прогноз для пациента

терапией и часто позволяет излечить заболевание. Если адекватная резекция опухоли не может быть проведена, опухоль уже метастазировала к моменту постановки диагноза, либо обладает высоким потенциалом позднего метастазирования, хирургия часто комбинируется с дополнительным «адьювантным» лечением, таким как лучевая или химиотерапия (1). В таких ситуациях хирургия является только частью комплексного подхода, и перед проведением операции следует обсудить с владельцем животного весь план лечения, включая все виды адьювантной терапии. В некоторых случаях хирургическое вмешательство не показано или (вследствие поздней стадии заболевания) уже невозможно, и «героическая» попытка «помочь» пациенту с помощью хирургии может только привести к снижению

Рисунок 2. (а) Неполная резекция саркомы мягких тканей у собаки, приведшая к рецидиву опухоли в области хирургического вмешательства. Первая хирургическая операция в этой области, при ее правильном проведении, должна была стать излечивающей. **(б)** Для того чтобы вторая резекция стала излечивающей, требуются экстремально широкие края вокруг всего послеоперационного шрама



качества жизни. Следует помнить, что расширенную хирургию сложно обосновать, если вероятность рецидивирования локальной опухоли остается такой же, как при проведении более консервативных методов резекции, либо если пациент в итоге может умереть от метастатического поражения. В медицине человека ведутся серьезные споры относительно баланса между интенсивностью хирургического вмешательства, требуемой для эффективного контроля локальной опухоли, заболеваемостью пациента и риском смерти от опухолевых метастазов. Любая возможная терапия случаев рака на поздних стадиях должна проходить критическую оценку с точки зрения ожидаемой пользы для пациента.

Предоперационное планирование включает в себя определение цели терапии, принятие решения о ширине и глубине резекции, а также рассмотрение возможности реконструкции хирургического дефекта (2, 3). Существует три возможные цели хирургического вмешательства, а именно: лечение, циторедукция или паллиативное вмешательство, и цель необходимо определить до проведения операции и обсудить ее с владельцем животного во избежание появления ложных надежд.

I) Радикальная резекция (т. е. полное хирургическое удаление) обычно возможна только при ограниченной опухоли без метастазов, и, как правило, первая операция имеет наивысшие шансы на успех. Желание использовать «малоопасный» быстрый консервативный хирургический подход понятно, однако это часто приводит к противоположным результатам. Воздействие на пациента в любом случае повышается, когда рецидив опухоли требует дальнейшего, более расширенного хирургического вмешательства (**Рисунок 2**). Однако зачастую радикальная резекция при «второй попытке» уже невозможна.

II) Циторедуктивная операция характеризуется неполным удалением опухоли, когда макро- или микроскопические остатки опухоли остаются на месте. Однако такая операция целесообразна и оправдана с точки зрения продления жизни пациента только тогда, когда она сопровождается эффективной адъювантной терапией (**Рисунок 3**). В случае инвазивных опухолей (например, саркомы, мастоцитомы) микроскопические размеры опухоли часто недооцениваются, поэтому даже если проведенная операция была запланирована как радикальная, достигается лишь циторедукция в связи с остающейся микроскопической опухолевой тканью.

III) Смысл паллиативной хирургии в том, чтобы операция, в первую очередь, позволила улучшить качество жизни пациента (уменьшение боли и улучшение функции), с второстепенной задачей увеличения фактической продолжительности выживания животного (например, путем отсрочки эвтаназии) (**Рисунок 4**) (5).

При планировании хирургического вмешательства объем резекции определяет природа опухоли, или скорее ожидаемый объем ее инвазивного роста. В областях со сложной анатомией (например, голова) современные методы визуализации, такие как КТ и МРТ, предпочтительнее для целей планирования, чем рентгенография (6). Основными вопросами при планировании хирургом операции являются объем резекции (краевая, широкая или радикальная), а также меры по закрытию хирургического дефекта. Соответственно, область проведения расширенной операции должна быть адекватно подготовлена, чтобы резекция, реконструкция и закрытие хирургической раны проводились в асептических условиях.

Рисунок 3. Подкожная саркома мягких тканей у собаки смешанной породы. Из-за недостатка кожи и невозможности получения в этом месте свободного от опухоли широкого края резекции, предпочтительной стратегией будет хирургическая циторедукция с последующим «лечебным» курсом лучевой терапии



© Martin Kessler

■ Проведение резекции

Доброкачественные опухоли обычно лечатся интракапсулярным удалением, либо, если капсула отсутствует, с краем резекции в несколько миллиметров («краевая резекция»). В случае подкожных доброкачественных опухолей (например, липомы) нет необходимости резецировать кожу над опухолью; вместо этого доступ к опухоли обычно получают через разрез кожи по средней линии над новообразованием. Ширина безопасного края резекции вокруг злокачественного новообразования зависит от типа опухоли и степени ее злокачественности, ее стадии и анатомического положения (2, 7). Часто встречаются такие общие рекомендации, как например, «всегда делайте отступ 3 см от края опухоли во всех направлениях», но они не несут большой практической ценности: такие широкие края не всегда требуются и, учитывая положение опухоли, не всегда возможны. В некоторых случаях злокачественных опухолей края 1 см от пальпируемой опухоли вполне достаточно для радикальной резекции, в то время как для других опухолей минимальный край должен составлять 3 см или даже более. Кроме того, есть разница между латеральным краем резекции и глубоким краем резекции, которые требуются для адекватного иссечения опухоли. В качестве общего правила, дерма, покрывающая подкожную злокачественную опухоль, должна удаляться одним блоком с опухолью.

Первым шагом при планировании радикальной резекции злокачественной опухоли должно быть определение основного анатомического отдела, в котором располагается новообразование. В случае опухоли кожи это дерма и/или гиподерма, и из этого отдела новообразование начинает трехмерное распространение. Вначале это проявляется в виде микроскопической непальпируемой инвазии за пределами пальпируемых краев опухоли. По мере прогрессирования

Рисунок 4. Крупная саркома места инъекции с изъязвлением на боковой стороне шеи. Резекция опухоли в данном случае будет паллиативной: удаление опухоли улучшит качество жизни пациента



© Martin Kessler



Рисунок 5. Крупная мастоцитомы 2-й степени на грудной стенке вест-хайленд-уайт-терьера. Обратите внимание на структурные изменения кожи, указывающие на инфильтрацию дермы (**a**). Из-за размеров опухоли и ее явного инвазивного потенциала был выбран край резекции 3 см по периферии (**b**). Глубина резекции под опухолью определяется широчайшей мышцей спины, служащей мощным барьером на пути глубокой инвазии опухоли. Резекция мышцы проводится единым блоком вместе с опухолью. Функциональные нарушения в результате проведения данной процедуры не ожидаются, хирургическое закрытие раны возможно благодаря достаточному количеству свободной кожи на грудной клетке (**c**)

ния инвазии начинается видимое макроскопическое проникновение опухоли в соседние ткани, приводя к изменениям в структуре покрывающей ее кожи и сниженной подвижности тканей под опухолью (*Рисунок 5a*).

Латеральный (периферический) край резекции

Рыхлая подкожная ткань не является существенным препятствием для инвазии опухоли, что обуславливает текущие рекомендации по латеральному отступу от пальпируемого края опухоли. Этот отступ составляет латеральный (периферический) край резекции. Для злокачественных типов опухолей с низкой вероятностью инвазивного роста (таких как саркомы мягких тканей собак 1-й степени или мастоцитомы с низкой степенью злокачественности) адекватным будет латеральный край 1–2 см. Некоторые авторы настаивают, что для опухолей низкой степени злокачественности минимальный латеральный отступ должен быть равен диаметру опухоли (например, при 2 см опухоли латеральный край должен отступать от опухоли на 2 см, и т. д.) (*Рисунок 5b*). Высокоинвазивные опухоли (такие как саркомы места инъекции у кошек, саркомы мягких тканей высокой степени злокачественности у собак или мастоцитомы высокой степени злокачественности) следует удалять с латеральным краем резекции не менее 3 см, даже если размеры опухоли невелики и ее границы четко очерчены. При саркомах места инъекции у кошек, считающихся самыми инвазивными подкожными опухолями у мелких домашних животных, рекомендуемая ширина латеральных краев составляет до 5 см. Эти цифры следует считать минимальным расстоянием от опухоли до периферического края, и, если это анатомически возможно, это расстояние по усмотрению хирурга может быть увеличено для обеспечения максимального уровня безопасности (2, 8–11).

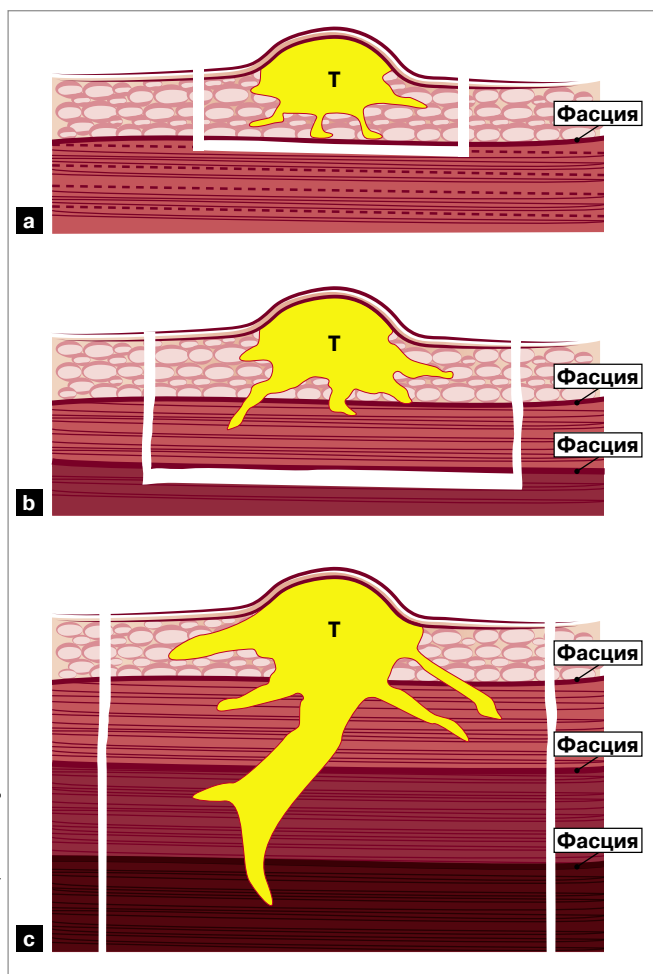
Глубокий край резекции

Поскольку опухоли являются трехмерными образованиями, глубина резекции также должна обеспечивать оптимальный

безопасный отступ. Глубина резекции определяется анатомическими свойствами расположенной глубже ткани и, следовательно, способностью барьера противостоять сталкивающейся с ним опухоли (2, 8–11). Фасции и слои мышц обеспечивают эффективный исходный барьер против инвазии опухоли, и чем прочнее фасция, тем меньше способность опухоли к проникновению. В случае инвазивных опухолей необходимо удалить, по крайней мере, расположенную ниже фасцию, даже если опухоль клинически выглядит инкапсулированной и подвижной. Саркомы более высокой степени злокачественности или мастоцитомы имеют склонность к формированию «псевдокапсулы» из уплотненных опухолевых клеток, что может создать ложное впечатление инкапсулированного доброкачественного новообразова-

Рисунок 6. Радикальная хирургия опухоли. Обратите внимание на широкие латеральные края и резекцию фасции для получения адекватного глубокого края. Поскольку инфильтрация опухоли в глубину в данном случае ограничена плотной фасцией, достаточно удалить только фасцию, не затрагивая расположенную ниже мышцу, поскольку фасция определяет анатомическую границу фасциального футляра. При иссечении фасции одним блоком с опухолью возможна чистая резекция, несмотря на тот факт, что реальный глубокий край резекции составляет всего несколько миллиметров





© Martin Kessler/Manuel Font gne

Рисунок 7. Резекция различных типов инвазивных опухолей стенки брюшной полости. **(а)** Правильная резекция злокачественной опухоли 1-й степени. Латеральные края резекции соответствуют диаметру опухоли. Разрез проводится строго вертикально и проходит под фасцией. **(б)** Правильная резекция злокачественной опухоли 2-й степени. Латеральные края резекции шире, чем в случае **(а)**, глубокий край резекции включает наружную косую мышцу живота. **(с)** Правильная резекция злокачественной опухоли 3-й степени. Латеральные края резекции не менее 3 см, глубокий край резекции включает брюшную стенку на всю глубину

ния. Если пальпируется связь опухоли с расположенной ниже тканью, требуется иссечение вплоть до второго слоя мышц или фасции, а в некоторых случаях и резекция всей глубины грудной или брюшной стенки. Мышцы, проходящие через границу резекции, а также нервы или кровеносные сосуды, заходящие в поле резекции, следует резать на измеренной границе хирургического края (**Рисунок 5с**). Все следы после биопсии и шрамы от каких-либо предыдущих операций должны удаляться вместе с опухолью (12, 13). При таком «блочном» методе резекции, когда хирургическая операция проникает в следующий анатомический отдел тела, шансы на отсутствие у пациента рецидивов опухоли впоследствии гораздо выше (**Рисунок 6**).

Любое вмешательство и хирургические манипуляции в отношении опухолевой ткани во всех случаях, когда это возможно, должны сводиться к минимуму, а резать саму опухоль противопоказано; опухолевую ткань следует расценивать как «зараженную» и обращаться с ней соответствующим образом. Использование швов-держалок и инструментов на краях резекции, свободных от опухолевой ткани, предпочтительнее ручных манипуляций. Аккуратная остановка кровотечения важна для обеспечения оптимальной визуализации во время хирургии и для минимизации послеоперационных осложнений.

Радикальное хирургическое вмешательство может быть успешным лишь в том случае, если достигнута чистота краев резекции во всех направлениях инфильтрации (т. е. латеральные и глубокие края) (**Рисунок 7**). Получение достаточных латеральных краев при одновременном оставлении фасции на месте приводит к неадекватной глубокой резекции, и, следовательно, такое хирургическое вмешательство в лучшем случае будет циторедуктивным. Это в особенности верно для опухолей в критических местах, таких как задние конечности, где ширина и глубина резекции ограничены нехваткой кожи и в особенности отсутствием мощной фасции, способной предотвратить глубокую инвазию. Если удовлетворительные латеральные или глубокие края резекции не могут быть достигнуты, всю операцию следует планировать как циторедуктивную процедуру, при этом сложных мер по закрытию дефекта (таких как применение лоскутов, трансплантация и дренирование) следует избегать. Циторедуктивная хирургия приводит к менее обширной резекции и более короткому шраму и потребует меньшего поля излучения, когда начнется вспомогательная терапия. Как правило, лучевую терапию следует начинать как можно скорее после заживления раны.

■ Хирургическая реконструкция

Уровень мастерства, требуемый для закрытия хирургического дефекта, напрямую связан с размером резекции и расположением опухоли (14). Изобилие и подвижность кожи на шее, грудной клетке, туловище и передних конечностях помогает закрывать даже обширные дефекты кожи, и хирургия в этих областях, как правило, завершается первичным закрытием раны посредством простого подсечения соседней кожи. Однако там, где кожа доступна в ограниченном объеме (например, задние конечности и голова), часто требуется применение методов реконструкции, и во многих случаях наиболее сложной частью хирургической операции является не само иссечение опухоли, а реконструкция образовавшегося дефекта. Доскональное знание методов реконструкции крайне важно для онкохирурга. У мелких домашних животных анатомия кожи и ее кровоснабжения позволяет отсекавать крупные лоскуты кожи от расположенной ниже ткани и перемещать их на новое место для закрытия дефектов кожи.

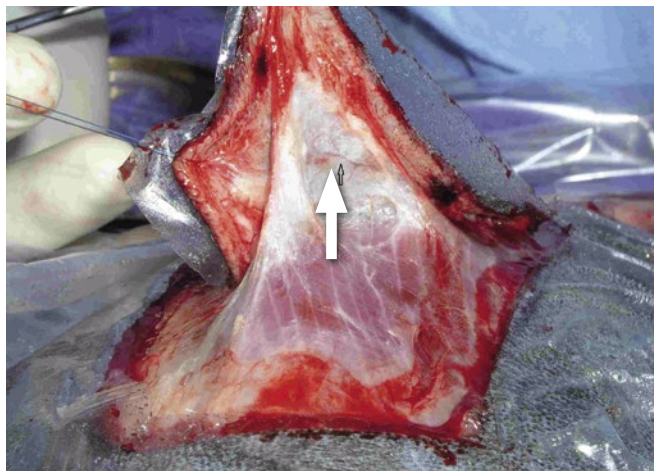


Рисунок 8. Выкраивание лоскута со случайным кровоснабжением. При манипуляциях с лоскутом для минимизации травмы по его свободному краю вместо «захватывающих» инструментов могут использоваться швы-держалки. Обратите внимание на «случайный» кровеносный сосуд, формирующий субдермальное сплетение (стрелка)

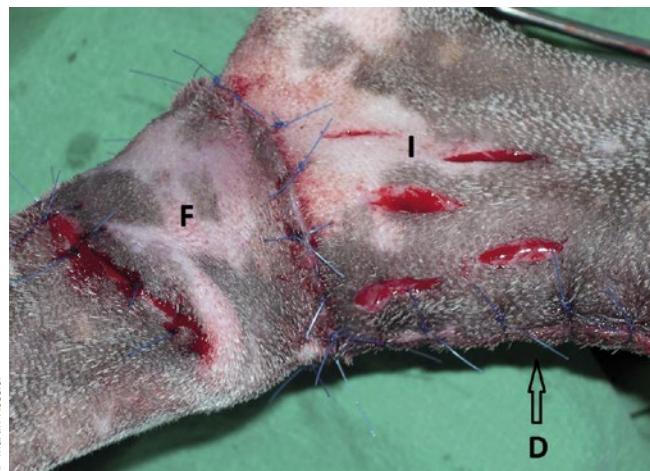


Рисунок 9. Транспозиционный лоскут для закрытия дефекта резекции дистально от скакательного сустава у собаки. Лоскут (F) был развернут на 90° внутрь дефекта, а донорское ложе (D) было закрыто с использованием небольших ослабляющих натяжение насечек (I)

Лоскуты кожи со случайным кровоснабжением

Кровоснабжение этих лоскутов кожи осуществляется напрямую кожными артериями и венами субдермального сплетения. На туловище, шее и передних конечностях эта система кровоснабжения располагается в гиподерме на уровне кожно-туловищной мышцы, а на задних конечностях, где кожно-туловищная мышца отсутствует, ее можно найти глубоко в дерме на уровне поверхностной фасции конечностей. Поскольку эти хаотично расположенные кровеносные сосуды используются для поддержки отсоединенной области кожи, такие лоскуты называются «лоскутами со случайным кровоснабжением» (Рисунок 8). В зависимости от формы лоскута и его ориентации относительно закрываемого дефекта, возможно несколько типов лоскутов со случайным кровоснабжением.

Простой перемещаемый лоскут может использоваться для закрытия дефектов прямоугольной или круглой формы в зонах, где кожа доступна в достаточном количестве только в одном направлении; после мобилизации лоскут надвигается на дефект без какого-либо вращения. Типичными примерами могут служить дефекты под подбородком (лоскут перемещается рострально от вентральной зоны шеи) или дефекты в области корня хвоста (перемещаемый лоскут от дорсальной стороны хвоста). Если кожи достаточно с обеих сторон (прямоугольного или круглого) дефекта, может использоваться двойной перемещаемый лоскут (Н-пластика), когда два противоположно направленных лоскута пересекаются и сдвигаются вместе, закрывая дефект, расположенный по центру между ними.

Если прямоугольный лоскут поворачивается на угол до 180°, надвигаясь на дефект, он называется транспозиционным. Повороты более 90° встречаются редко, поскольку лоскут

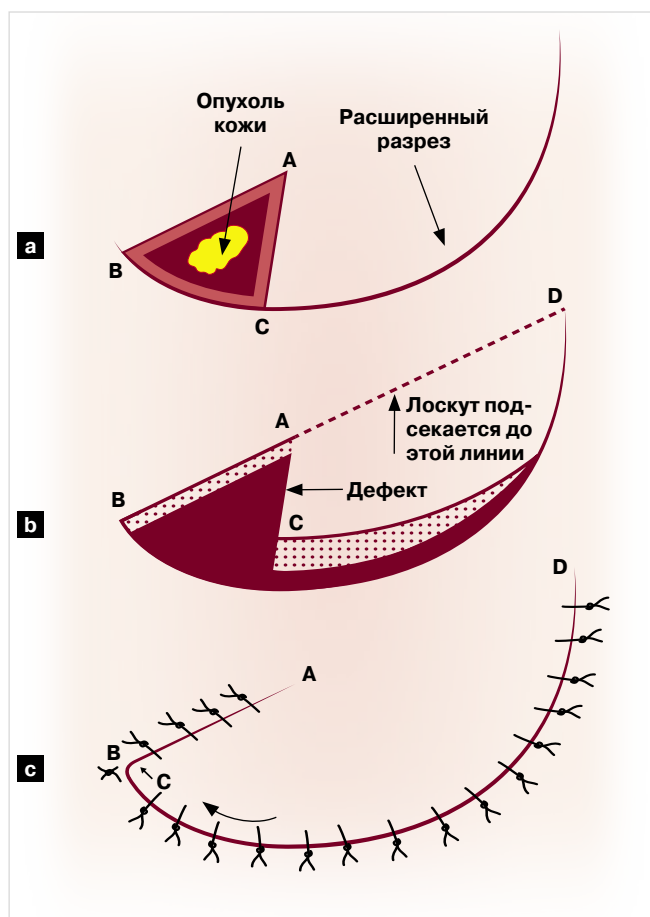


Рисунок 10. Ротационный лоскут особенно полезен для закрытия треугольных дефектов. При планировании такой реконструкции треугольный дефект считается частью круга, а соответствующий полукруглый лоскут кожи пересекается и вращательным движением укладывается на дефект. Важно делать круг достаточно большим, чтобы избежать натяжения лоскута



Рисунок 11. (а–с) Лоскут на основе поверхностной надчревной артерии основан на сосудах *epigastrica caudalis superficialis*. У сук этот лоскут включает каудальные молочные железы. У кобелей включается латеральная сторона препуция, но следует отметить, что надчревные сосуды у кобелей – меньшего диаметра, чем у сук. У кошек эпигастральный лоскут включает три каудальные молочные железы и может применяться для закрытия дефектов таких удаленных областей, как плюсна.

(а) Мастоцитомы 2-й степени злокачественности на латеральной стороне дистальной части бедра.
(б) Отпрепаровывание лоскута сходно с регионарной мастэктомией. Первый разрез производится по средней линии живота, второй проходит параллельно

первому за латеральным краем цепи молочных желез и соединяется с первым разрезом краниально, после чего лоскут отпрепаровывается от краниальной стороны к каудальной. Донорское ложе (**DB**) до закрытия стягивается зажимом. Следует соблюдать осторожность, чтобы сохранить эпигастральные кровеносные сосуды. Лоскут (**EHL**) ротируется на 180° вокруг питающей ножки (ось вращения; **RA**), и производится соединительный разрез (**BI**), разделяя (стрелки) кожу между донорским ложем и дефектом резекции (**RD**). Лоскут ушивается без натяжения, и устанавливается отсасывающий дренаж для предотвращения образования под лоскутом серомы.
(с) Результат хирургии

при вращении теряет значительную часть своей длины (**Рисунок 9**). Транспозиционные лоскуты применяются для закрытия областей кожи, расположенных вентрально от глаза (используется кожа из краниальной и латеральной областей шеи), паховой области (кожа со стороны спины) и головы (кожа с дорсальной области шеи).

Ротационный лоскут особенно полезен для закрытия треугольных дефектов (**Рисунок 10**), когда полукруглый лоскут кожи подсекается и вращательным движением укладывается на дефект. Важно делать круг достаточно большим, чтобы избежать натяжения лоскута. Рекомендуется измерять и рисовать линии разреза хирургическим маркером. Латеральные дефекты на проксимальной части передней или задней конечности могут закрываться ротационным лоскутом с латеральной грудной или брюшной стенки соответственно. Такие лоскуты могут также применяться билатерально для закрытия дефекта по центру, путем поворота двух противостоящих полукругов (например, при дефектах каудальной части спины/области корня хвоста используются ротационные лоскуты с верхней части бедер).

Лоскуты осевой конфигурации

Лоскуты осевой конфигурации поддерживаются прямым кровоснабжением из определенного («осевого») кровеносного сосуда. Если кожа остается прикрепленной к основанию, и только свободный край лоскута смещается на дефект, такой вариант называется «ротационным лоскутом на ножке». «Островковый лоскут» – это полностью отделяемый кожный лоскут с кровоснабжением, остающийся прикрепленным только к питающему сосуду. Лоскуты осевой конфигурации особенно полезны при закрытии дефектов на неко-

торых критических участках кожи и часто применяются для закрытия дефектов после широкого иссечения передних конечностей и головы. Хорошее знание анатомии сосудов и методов точной диссекции тканей является условием успешного отпрепаровывания лоскута. Наиболее важные лоскуты осевой конфигурации:

- 1) лоскут на основе поверхностной надчревной артерии (закрывает дефекты каудальной части живота, паховой и перианальной областей, медиальной и латеральной частей задних конечностей с возможностью закрывать дефекты до области скакательного сустава) (**Рисунок 11**),
- 2) торакодорсальный лоскут (для дефектов на проксимальной части передних конечностей и грудной клетки),
- 3) лопаточный лоскут (для дефектов плечевой и подмышечной областей, а также дефектов головы и шеи, если у собаки короткая шея),
- 4) лоскут на основе глубокой артерии, огибающей подвздошную кость (для дефектов каудальной части грудной клетки, брюшной стенки и ее краев, области бедра и паховой области),
- 5) лоскут на основе коленной артерии (для дефектов медиальной и латеральной областей паха),
- 6) лоскут на основе плечевой артерии (для дефектов проксимальной и медиальной областей передней конечности).

Дефекты с дистальной стороны запястья или плюсны сложно закрывать лоскутами кожи, и могут потребоваться свободные кожные лоскуты. В случаях, когда блочная резекция приводит к формированию дефектов грудной или брюшной

стенки на всю ее глубину, для реконструкции стенки может использоваться мышечный лоскут из широчайшей мышцы спины, косой мышцы живота или медиальной группы мышц бедра, с последующим закрытием скользящим лоскутом (**Рисунок 12**). Если эти мышцы необходимо резецировать вместе с опухолью, для реконструкции стенки тела может применяться синтетическая сетка.

■ Послеоперационные рекомендации

Оценка полноты резекции опухоли крайне важна для дальнейшего клинического контроля (15). Не существует стандартизированной системы передачи тканей в ветеринарную патоморфологическую лабораторию для анализа краев, и следовательно, среди организаций, занимающихся патоморфологическим анализом, отсутствует стандартизация по оценке образцов и формированию отчетов о качестве проведенной хирургии (16–18). Радикальная резекция опухоли часто приводит к получению крупных образцов иссеченной ткани, и передача всей резецированной области единым блоком для патоморфологической оценки обладает значительными недостатками. Прежде всего, качественная фиксация большого образца ткани невозможна, поскольку формалин проникает только примерно на 1 см вглубь ткани. В дополнение к этому, шансы того, что гистологические срезы будут проводиться на действительно «критических» краях крупного образца, абсолютно случайны. Только хирург, а не патолог, знает, какие области образца соответствуют зонам с наибольшим риском остаточной опухоли. По этой причине для определения того, была ли опухоль иссечена полностью, хирург должен отправить характерный образец самой опухоли, а также достаточный объем биоптата ткани, полученной при хирургии из ложа опухоли и краев резецированной области. Этот биоптат «ложа опухоли» очень полезен при оценке полноты резекции,

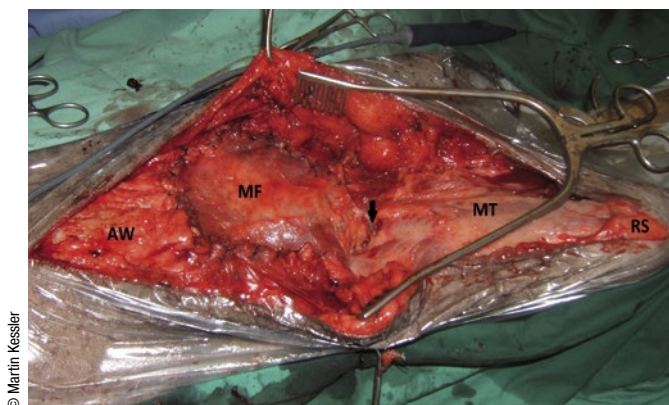


Рисунок 12. Реконструкция брюшной стенки после резекции высокоинвазивной саркомы. Портняжная мышца медиальной группы мышц бедра (**MT**) была отрезана с медиальной стороны коленной чашки (**RS**), и получившийся мышечный лоскут (**MF**), получающий кровоснабжение из своего основания в паховой области (стрелка), был развернут в брюшную стенку (**AW**) и ушит по краю дефекта. Подкожная ткань и кожа закрываются простым наложением сопоставляющих швов

поскольку расположение и количество точек пробоотбора может определяться хирургом. В качестве альтернативы, перед отправкой образца можно отметить наиболее критичные участки с помощью хирургического маркера, но это не позволит предсказать, сколько срезов сделает патолог. Хотя это выходит за рамки статьи, в заключение следует отметить, что после расширенного хирургического вмешательства крайне важны качественный уход и поддерживающая терапия. Недостаточный объем жидкости и/или переливания крови, плохое обезболивание в периоперационный период, а также неадекватное послеоперационное наблюдение могут существенно повысить вероятность осложнений или даже риск смертности.

Литература

1. Boston S, Henderson RA Jr. Role of surgery in multimodal cancer therapy for small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014;44:855-870.
2. Matz BM. Current concepts in oncologic surgery in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2015;45:437-449.
3. Aiken SW. Principles of surgery for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:75-81.
4. Tuohy JL, Milgram J, Worley DR, et al. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Vet Comp Oncol* 2009;7:81-91.
5. Gilson SD. Principles of surgery for cancer palliation and treatment of metastases. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:65-69.
6. LeBlanc AK, Daniel GB. Advanced imaging for veterinary cancer patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007;37:1059-1077.
7. Dernel WS, Withrow SJ. Preoperative patient planning and margin evaluation. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:17-21.
8. Banks, T, Straw, R, Thomson M, et al. Soft tissue sarcomas in dogs: a study assessing surgical margin, tumour grade and clinical outcome. *Aust Vet Pract* 2004;34:158-163.
9. Fulcher RP, Ludwig LL, Bergman PJ, et al. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006;228:210-215.
10. Simpson AM, Ludwig LL, Newman SJ, et al. Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004;224:236-240.
11. Stefanello D, Morello E, Roccabianca P, et al. Marginal excision of low-grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996-2006). *Vet Surg* 2008;37:461-465.
12. Bacon NJ, Dernel WS, Ehrhart N, et al. Evaluation of primary re-excision after recent inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;230:548-554.
13. Cavanaugh R, Bacon NJ. Canine soft tissue sarcomas – what to do with dirty margins? *Vet Soc Surg Oncol News* 2007;1:3-4.
14. Szentimrey D. Principles of reconstructive surgery for the tumor patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:70-76.
15. Newman SJ. Diagnostic pathology for the cancer patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:139-144.
16. Kamstock DA, Ehrhart EJ, Getzy DM, et al. Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology. *Vet Pathol* 2011;48:19-31.
17. Powers BE, Dernel WS. Tumor biology and pathology. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:4-9.
18. Regan RC, Rassnick KM, Balkman CE, et al. Comparison of first-opinion and second-opinion histopathology from dogs and cats with cancer: 430 cases (2001-2008). *Vet Comp Oncol* 2010;8:1-10.

Лучевая терапия в ветеринарной медицине



■ Славомира Некова, DVM, MRCVS

Специализированная клиника ветеринарной онкологии VRCC, Эссекс, Великобритания

Доктор Некова окончила Университет ветеринарной медицины в г. Кошице, Словакия, и некоторое время работала врачом общей практики, после чего прошла однолетнюю чередующуюся интернатуру в специализированной клинике VRCC в Великобритании. В это время она проявила большой интерес к онкологии и продолжила обучение, пройдя специализированную интернатуру по онкологии. В настоящее время проходит резидентуру в той же организации, предоставляющей специализированное оснащение для медицинской и радиационной онкологии.



■ Сьюзан Норт, DVM, BSc(Hons), PhD, дипл. ACVIM (онкология), дипл. ACVR, дипл. ECVIM-CA, MRCVS

Специализированная клиника ветеринарной онкологии VRCC, Эссекс, Великобритания

Доктор Норт получила степень доктора философии в 1982 г. в больнице Royal Marsden Лондонского университета и продолжила свою работу в качестве старшего преподавателя отделения биологии опухолей в Хьюстоне, штат Техас, после чего решила уйти в ветеринарную медицину. Она получила степень доктора ветеринарной медицины в Техасском университете A&M и окончила резидентуру по онкологии в Медицинском центре животных в Нью-Йорке. Является признанным Королевской коллегией ветеринарных хирургов (RCVS) специалистом в области онкологии, европейским специалистом по медицине и онкологии и членом ученого совета по медицине и онкологии. В 2002 г. доктор Норт основала VRCC, первый частный центр в Европе, обладающий собственным линейным ускорителем для лучевой терапии.

■ Введение

За последние годы ветеринарная медицина и терапия домашних животных достигла значительных успехов. С повышением средней продолжительности жизни у животного также увеличивается риск развития рака в какой-либо момент его жизни. Это, в свою очередь, означает повышение потребности в передовых методах ветеринарной тера-

пии, поскольку владельцы животных будут стремиться обеспечить наилучшее лечение для больных раком животных. Лучевая терапия является эффективным методом лечения многих типов рака животных, но до недавнего времени ее применение было ограничено, поскольку центры лучевой терапии были редки. Однако с повышением доступности радиотерапевтических комплексов число ветеринарных пациентов, прошедших лечение с помощью этого метода, быстро растет, и сейчас для ветеринарного врача общей практики крайне важно понимать показания к применению и принципы лучевой терапии рака мелких домашних животных. Данная статья предлагает практический обзор по лучевой терапии, призванный помочь клиницисту при выдаче клиентам рекомендаций по вариантам лечения пациентов, больных раком.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- В свете последних значительных достижений в области ветеринарной онкологии и повышенного спроса и интереса со стороны владельцев животных, радиотерапия стала жизненно важной дисциплиной.
- При лучевой терапии вырабатываются свободные радикалы, что приводит к биологическому повреждению клеток. Это воздействие неспецифично и повреждает как опухолевые, так и нормальные клетки, и при такой терапии могут наблюдаться острые и поздние побочные эффекты.
- Перед началом лучевой терапии для каждого конкретного животного следует определить цель лечения. Перед тем, как направить животное на лучевую терапию, клиницисту следует связаться с центром лучевой терапии и обсудить оптимальный подход к лечению пациента.
- Лучевая терапия является ценным методом лечения множества онкологических заболеваний и может также применяться паллиативно для улучшения качества жизни пациентов, к которым не применимы другие методы лечения.

■ Что такое лучевая терапия?

Как для людей, так и для животных, страдающих раком, часто показан комбинированный подход. Такой подход включает различные сочетания хирургии, химиотерапии и лучевой терапии для увеличения времени выживания пациента. Для терапии солидных опухолей, когда основной задачей является местно-регионарный контроль, применяется хирургия и лучевая терапия. Химиотерапия используется для лечения системного и/или метастатического заболевания.

Ионизирующее излучение может применяться посредством внешнего источника (телетерапия), введения источника

радиации интерстициально (брахитерапия), либо путем системного или полостного введения радиоизотопов, например йода-131 (^{131}I) (1). Наружная дистанционная лучевая терапия, наиболее распространенный метод, может по своей природе подразделяться на ортовольтовую и мегавольтовую, в зависимости от энергии излучаемых частиц. Ортовольтовая аппаратура вырабатывает рентгеновское излучение низкой или средней энергии (150–500 кВп), в то время как мегавольтовое оборудование испускает фотоны высокой энергии (более 1 миллиона вольт (1МВ)) (2).

Большинство онкологических центров применяет мегавольтовое излучение, а наиболее часто используемыми установками являются линейные ускорители (LINAC) (см. статью на стр. 40). Проникающая способность ортовольтового излучения низкая, максимальные дозы получает кожа, также наблюдается повышенное поглощение излучения костями; кроме того, оно не подходит для терапии глубоко расположенных опухолей и связано с повышенным риском развития поздних побочных эффектов. Преимуществом мегавольтового оборудования является щадящее воздействие на кожу, в то время как максимальную дозу получают области на некоторой глубине под поверхностью кожи, позволяя доставлять оптимальную дозу облучения к глубоко расположенным опухолям, не вызывая тяжелых побочных эффектов со стороны кожи (1, 2). Степень поглощения тканями мегавольтового излучения не зависит от их состава и плотности, обеспечивая равномерное распределение дозы по всем тканям в облучаемом поле.

■ Как работает радиация?

Радиация повреждает критически важные клеточные структуры клетки, особенно ДНК, напрямую или опосредованно. Основное воздействие опосредованное: клетка примерно на 85 % состоит из воды, на которую воздействует ионизирующее излучение, формируя свободные радикалы, вызывающие биологическое повреждение клетки – либо приводя к гибели клетки, либо предотвращая дальнейшую клеточную репродукцию. Однако радиация действует не только на раковые клетки, нормальные клетки также подвержены воздействию излучения. В быстро пролиферирующих тканях (также известных как остро или рано реагирующие ткани) побочные эффекты могут проявляться во время лучевой терапии, в то время как изменения в медленно делящихся клетках, как например, в костях (также известных как поздно реагирующие ткани), могут происходить в течение месяцев или лет, прежде чем станут видимыми.

■ Задачи лучевой терапии

Лучевая терапия обычно рассматривается в качестве местного метода лечения, поскольку она направлена на определенный участок тела, где присутствует опухоль. Воздействию подвергаются только клетки, расположенные в поле излучения, и гибель клеток ограничивается зоной терапев-

тического воздействия (3). Протоколы проведения лучевой терапии в излечивающих целях в качестве основного метода лечения в ветеринарии встречаются редко; как правило, излучение используется в качестве вспомогательной или неоадьювантной терапии. Вспомогательная терапия является более распространенной сферой применения, обычно для стерилизации потенциально оставшихся клеток микроскопических новообразований при неполном иссечении опухоли в тех случаях, когда дальнейшая хирургия невозможна из-за анатомического положения опухоли, либо в некоторых случаях согласно пожеланиям клиента. Данная ситуация обычно возникает при опухолях задних конечностей или в области морды/рта. Неоадьювантная терапия, когда излучение применяется для уменьшения размеров новообразования перед попыткой хирургической экзцизии, может применяться, если изначально опухоль слишком большая для проведения хирургической резекции, либо слишком глубоко проникла в расположенные под ней структуры.

Паллиативное облучение для улучшения качества жизни в последние годы также получило более широкое распространение. Такая терапия может предложить купирование боли для пациентов с неоперабельными опухолями (особенно с первичными или метастатическими опухолями кости, или, например, при карциноме молочной железы или опухолях простаты), либо уменьшить физическую обструкцию путем уменьшения размеров опухоли. Во многих случаях этот терапевтический метод является единственно возможным при крупных неоперабельных опухолях мозга, а также для пациентов с гранулематозным менингоэнцефалитом, который не реагирует на консервативное лечение (1). Протокол паллиативной терапии заключается в применении меньших фракций с более высокими дозами на фракцию по сравнению с протоколом радикального лечения.

Типичный протокол радикальной лучевой терапии состоит из 16–20 фракций, проводимых по схеме «понедельник-пятница», в то время как протокол гипофракционной (паллиативной) терапии подразумевает по одной фракции в неделю на протяжении 4–6 недель. Расчет общей фракционированной дозы зависит от различных факторов, учитывающих биологические принципы лучевой терапии, радиочувствительность опухоли, толерантность окружающих тканей, цель лечения пациента, финансовые возможности владельца животного и доступность центра лучевой терапии (4).

Поскольку для оптимальной терапии опухоли необходимо гарантировать повторяемость сеанса лечения, пациент должен сохранять полную неподвижность во время каждого сеанса; это требует общей анестезии, и владельцу следует сообщить об этом до направления на лечение. Однако реальное время облучения достаточно короткое, и анестезия длится всего 10–15 минут, в зависимости от сложности протокола.

■ Биологические принципы лучевой терапии

Не все опухоли одинаково реагируют на излучение, в основном, вследствие различий в биологии опухолей. Следовательно, протокол лечения должен быть разработан таким образом, чтобы способствовать гибели опухолевых клеток при минимизации последствий ионизирующего излучения для нормальных клеток (5). Чувствительность клеточной популяции к радиации зависит от способности клеток восстанавливать повреждения ДНК, вызванные облучением. Реакция нормальных и опухолевых клеток на сеанс лучевой терапии описывается как «четыре Р» радиобиологии: репарация повреждений ДНК, репопуляция, редистрибуция и реоксигенация (6). Разделение дозы облучения (фракционирование) обеспечивает репарацию здоровых клеток, в то время как пролиферирующим, быстро делящимся опухолевым клеткам времени между фракциями недостаточно для репарации. Регенерация клеток также зависит от привлечения стволовых клеток, что требует больше времени в опухолевых тканях.

Когда терапия начинается, множество клеток находятся в фазе клеточного цикла, чувствительной к воздействию излучения, что приводит к их гибели. В промежутки времени между фракциями клетки переходят из одной фазы цикла в другую, что влияет на их чувствительность к облучению; этот эффект известен как редистрибуция. Известно, что клетки, переживающие гипоксию, устойчивы к облучению, поэтому снижение числа клеток с доступом к кислороду приводит к тому, что ранее гипоксичные клетки получают больше кислорода (реоксигенация), что приводит к повышению их радиочувствительности.

Очень важным аспектом является выбор размера фракции и интервала между сеансами, которые будут зависеть от целей терапии. Протокол радикальной терапии, со сниженными дозами на фракцию и более высокой общей дозой облучения, предназначен для максимальной доставки излучения к опухолевой ткани при минимизации побочных эффектов в нормальных клетках облучаемой области. Меньшие дозы на фракцию позволяют увеличить общую дозу облучения, при этом щадя поздно реагирующие ткани, что было продемонстрировано в одном исследовании, где изучались поздние осложнения в результате облучения тазового канала у собак. У животных, получавших более низкую дозу на фракцию (2,7 Гр вместо 3,3 Гр), развивалось меньше поздних побочных эффектов, хотя и общая частота осложнений была низкой (7).

■ Побочные эффекты лучевой терапии

Реакции на лучевую терапию классифицируются как острые/ранние и поздние/отложенные. Острые побочные эффекты наблюдаются во время лечения или вскоре (2–3 недели) после завершения курса лучевой терапии. Эти побочные эффекты касаются быстро пролиферирующих тканей, таких



Рисунок 1. Дерматит (а) и алопеция (b) – два острых побочных эффекта, часто наблюдаемых во время или сразу после лучевой терапии

как кожа, слизистые и кишечный эпителий, и наиболее распространенные признаки включают влажную десквамацию, алопецию (**Рисунок 1**), мукозит, конъюнктивит и депигментацию, в зависимости от того, какая область тела подвергалась лечению. Острые побочные эффекты обычно являются самоограничивающимися; при необходимости возможно их симптоматическое лечение. Для адекватного заживления важно предотвратить самотравмирование пациентом участка облучения. При должном лечении восстановление после таких побочных эффектов очень быстрое и, как правило, занимает 2–4 недели (8). Протоколы паллиативной терапии разработаны таким образом, чтобы вызывать меньше острых побочных эффектов, поскольку целью является поддержание хорошего качества жизни, несмотря на ожидаемое короткое время выживания.

Поздние побочные эффекты связаны с медленно пролиферирующими тканями, чаще всего с костями, сердцем и нервной системой. Суммарная доза облучения ограничена максимально допустимой дозой для тканей в поле облучения. Когда появляются отложенные побочные эффекты, они могут быть тяжелыми и трудно поддаваться лечению, поскольку приводят к некрозу, фиброзу и, следовательно, к потере функции, а иногда и к гибели. Однако поздние побочные эффекты обычно проявляются через месяцы или годы после прохождения курса лучевой терапии (**Рисунок 2**). Лучевая терапия не является щадящим лечением, и ионизирующее излучение само по себе является канцерогеном. Таким образом, в ранее облученном поле могут развиваться радиационно-индуцированные опухоли; однако считается, что общая встречаемость радиационно-индуцированных опухолей в ветеринарной медицине крайне низка (< 1–2 % пациентов, прошедших терапию), и такие опухоли появляются через много лет после лечения (9).

■ Какие типы опухолей можно лечить?

У каждого пациента ветеринарной онкологии следует проводить оценку местного заболевания, а также его системного распространения (стадирование). Лучевую терапию можно рассматривать для ряда опухолей.

Опухоли полости рта

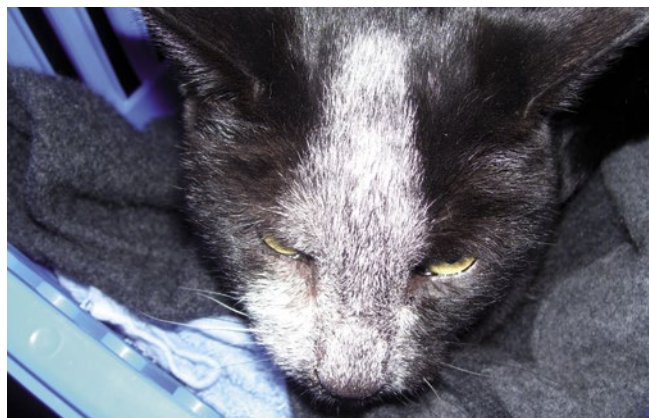
Такие опухоли могут возникать в зонах, где радикальная хирургия с широкими краями резекции невозможна, поскольку может привести к функциональным или косметическим аномалиям. Следовательно, для многих опухолей комбинированный подход, включающий хирургию и лучевую терапию, может обеспечить улучшение частоты местного контроля и продлить время выживания. Ответ на лучевую терапию дает большинство опухолей ротовой полости собак, включая меланому (**Рисунок 3**), акантомаатозную амелобластому, саркомы полости рта, эпителиотропную лимфому (**Рисунок 4**) и плоскоклеточную карциному. Было доказано, что у кошек последний из вышеуказанных типов рака слабо реагирует на лучевую терапию; даже если первоначально наблюдается ответ (т. е. уменьшение размеров опухоли), очень часто происходит быстрое рецидивирование.

Опухоли носа

Качественный локальный контроль этих опухолей может быть труднодостижим вследствие их анатомического положения, при котором хирургическое вмешательство крайне затруднено. В ряде исследований было показано отсутствие благотворного действия в тех случаях, когда опухоли носа подвергались только хирургической эксцизии (10, 11). При таких опухолях лучевая терапия обеспечивает лучший исход из отмечавшихся и является терапией выбора; радикальная или паллиативная терапия может обеспечить пациентам более продолжительное время выживания с улучшением качества жизни, учитывая, что прогностическими показателями являются гистологический тип и стадия опухоли (**Рисунок 5**). В двух опубликованных исследованиях по оценке протоколов радикальной лучевой терапии при лечении опухолей носа время выживания составляло 446 и 420 дней соответственно (12, 13).

Опухоли мозга и гипофиза

Большинство случаев терапии опухолей мозга основывается на результатах визуализационной диагностики и, таким образом, влияние гистологического типа опухоли на прогноз не учитывается. Однако, поскольку многие опухоли мозга не подлежат резекции, либо в тех случаях, когда клиенты отказываются от хирургии, лучевая терапия часто применяется самостоятельно и при этом часто приводит к хорошему ответу и времени выживания: в одном исследовании среднее время выживания у собак с опухолями



© VMS

Рисунок 2. Поздние побочные эффекты могут развиваться через несколько месяцев после лучевой терапии, включая лейкотрихию (поседение шерсти)



© VMS

Рисунок 3. Собака с меланомой полости рта до (**a**) и после (**b**) проведения курса лучевой терапии

мозга, прошедших курс лучевой терапии, составляло 23,3 месяца (14). В целом, опухоли гипофиза также радиочувствительны, и лучевую терапию можно рассматривать в качестве метода лечения таких опухолей; зарегистрированное среднее время выживания у собак с этим типом опухоли составляет 1–2 года (**Рисунок 6**). После лучевой терапии опухолей гипофиза у кошек наблюдалось явное клиническое улучшение связанных с опухолью эндокринных заболеваний (инсулинонезависимый сахарный диабет, акромегалия).



Рисунок 4. Эпителиотропная лимфома ротовой полости у собаки до (a) и после (b) проведения курса лучевой терапии

Опухоли конечностей

Лучевая терапия может быть прекрасным инструментом для «зачистки» опухолевых клеток в местах, где полное иссечение невозможно. Чаще всего поддающимися вспомогательной лучевой терапии опухолями являются неполностью иссеченные саркомы мягких тканей и мастоцитомы, демонстрирующие хорошую частоту ответа и долгосрочный контроль опухоли (Рисунок 7). При хирургическом удалении этих типов опухоли врачами общей практики, полное иссечение, как правило, не достигается, а дальнейшее хирургическое вмешательство может быть неосуществимо из-за расположения опухоли (например, задние конечности). Если специализированной клиникой рекомендована лучевая терапия, и она ранее не рассматривалась в плане лечения,

важнейшим инструментом для онколога при определении поля лучевой терапии могут оказаться высококачественные фотографии местоположения опухоли до ее хирургического удаления. Знания о предыдущих границах опухоли могут быть очень полезны, так как хирургический шов может располагаться не по центру иссеченной массы и не может гарантировать правильного позиционирования при лучевой терапии. При заранее запланированной лучевой терапии (например, в качестве дополнения к циторедуктивному оперативному вмешательству), онколог при любой возможности должен обследовать пациента перед хирургией для оптимизации плана лечения. Следует помнить, что одним из принципов лучевой терапии является щадящее воздействие на кожу (т. е. облучение всего преиметра конечности впо-

Рисунок 5. Результаты КТ у собаки с карциномой носа до (a) и через 3 месяца после (b) лучевой терапии

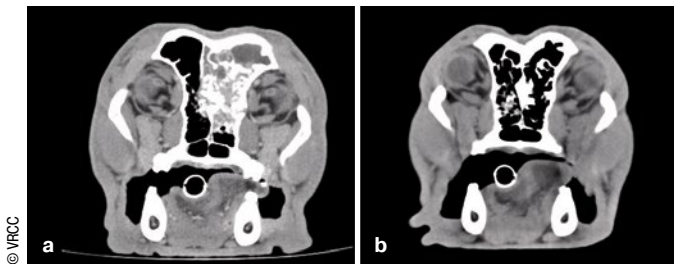


Рисунок 6. Результаты КТ опухоли гипофиза у собаки до (a) лечения и через 13 месяцев после (b) проведения курса лучевой терапии

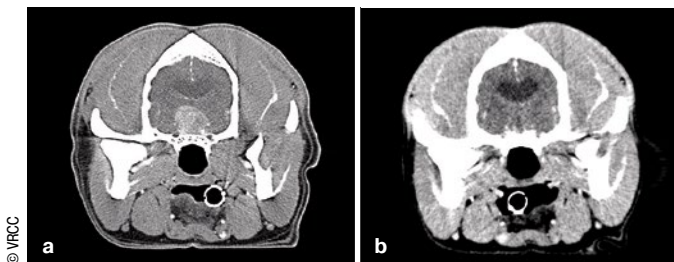


Рисунок 7. Собака с гиперпигментацией и алопецией в поле лучевой терапии после лечения неполностью иссеченной мастоцитомы



следствии повышает риск возникновения осложнений), особенно когда опухоль располагается на задней конечности. Таким образом, оценка опухоли *in situ* поможет не пропустить клетки новообразования при лучевой терапии; разумеется, если опухолевые клетки располагаются вне поля облучения, это повышает риск рецидива опухоли и приводит к разочарованию и клиента, и клинициста. Особое внимание следует уделять саркомам места инъекции у кошек: эти опухоли представляют значительную проблему для адекватного локального контроля вследствие местного инфильтративного характера этих опухолей и высокой частоты рецидивов после проведения только хирургии или только лучевой терапии. Во многих случаях сочетание двух этих методов обеспечивает наилучший контроль; отмечавшееся среднее время выживания составляло 600–1 300 дней (15, 16).

Опухоли кости

Лучевая терапия может применяться в качестве паллиативного варианта при остеосаркоме аппендикулярной части скелета, когда ампутация не подходит пациенту или отвергается владельцем. Основной целью является купирование боли (наблюдается в 92 % случаев) и повышение качества жизни. Зарегистрированное среднее время выживания составляет от 3 до 6 месяцев (17–19).

Следует также рассматривать возможность лучевой терапии для пациентов с опухолями грудной и брюшной полости, когда хирургическая резекция невозможна. На лучевую терапию реагируют карциномы щитовидной железы и тимомы, и при ее применении в качестве единственного метода лечения время выживания может быть более одного

года (20). Лучевую терапию также можно применять при опухолях мочевыводящих путей, аденокарциноме анальных мешков с регионарными метастазами и медиастинальной лимфоме, однако выбор должен быть обоснован для каждого отдельного случая.

■ Заключение

Лучевая терапия является крайне ценным методом лечения в ветеринарной онкологии, но каждый случай болезни требует подробного изучения всякий раз, когда рассматривается возможность такой терапии. Следует оценивать общее состояние здоровья пациента и его способность выдерживать многократную общую анестезию. При определении возможности применения лучевой терапии и выборе протокола (радикальный или гиподифракционированный) также крайне важен гистопатологический диагноз, а также степень злокачественности и стадия опухоли. Для многих пациентов, страдающих раком, лучевая терапия может значительно улучшить качество жизни и продлить выживание, но понимание принципов облучения и показаний к его применению крайне важны для выбора применимого случая и комбинированного подхода к терапии. Хотя эта статья освещает основные принципы и типы опухолей, которые можно подвергать лучевой терапии, обсуждение всех онкологических состояний, подлежащих лучевой терапии, выходит за ее рамки. По этой причине при рассмотрении любого случая заболевания, когда может быть целесообразно направление на лучевую терапию, крайне важно и настоятельно рекомендуется связаться с радиотерапевтическим центром для получения подробной консультации.

Литература

1. North S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009;45-47.
2. Withrow SJ, Vail DM. Radiation therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed). Philadelphia, Saunders Elsevier 2012; 184-186.
3. www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/radiation/radiationtherapyprinciples/radiation-therapy-principles-goals-of-radiation-therapy. Accessed 12th July 2016.
4. Gordan IK, Kent MS. Veterinary radiation oncology: technology, imaging, intervention and future applications. *Cancer Ther* 2008;6:167-176.
5. North S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. Philadelphia, Saunders Elsevier 2009;47.
6. Withers HR. The four R's of radiotherapy. In: Lett J, Adler H, eds: *Advances in Radiation Biology*. New York, Academic Press 1975;241-271.
7. Anderson CR, McNeil EA, Gillette EL, et al. Late complications of pelvic irradiation in 16 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2002;43:187-192.
8. Withrow SJ and Vail DM. Radiation therapy. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5th ed). Philadelphia, Saunders Elsevier 2012;182.
9. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):83-88.
10. Henry CJ, Brewer WG Jr, Tyler JW, et al. Survival in dogs with nasal adenocarcinoma: 64 cases (1981-1995). *J Vet Intern Med* 1998;12:436-439.
11. Holmberg DL, Fries C, Cockshutt J, et al. Ventral rhinotomy in the dog and cat. *Vet Surg* 1989;18:446-449.
12. Hunley DW, Mauldin GN, Shiomiya K, et al. Clinical outcome in dogs with nasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Can Vet J* 2010;51:293-300.
13. Lawrence JA, Forrest LJ, Turek MM, et al. Proof of principle of ocular sparing in dogs with sinonasal tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound* 2010;51:561-570.
14. Bley CR, Sumova A, Roos M, et al. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *J Vet Intern Med* 2005;19:849-854.
15. Cohen M, Wright JC, Brawner WR, et al. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:1582-1589.
16. Cronin K, Page RL, Spodnick G, et al. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 1998;39:51-56.
17. Knapp-Hoch HM, Fidel JL, Sellon RK, et al. An expedited palliative radiation protocol for lytic or proliferative lesions of appendicular bone in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009;45:24-32.
18. McEntee MC, Page RL, Novotney CA, et al. Palliative radiotherapy for canine appendicular osteosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound* 1993;34:367-370.
19. Green EM, Adams WM, Forrest LJ. Four fraction palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:445-451.
20. Theon AP, Marks SL, Feldman ES, et al. Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:1775-1779.

НАШИ РЕКОМЕНДАЦИИ

Линейные ускорители



■ **Лорен Аскин, DVM, дипл. ACVR (радиационная онкология)**
Ветеринарная клиника VCA West Los Angeles, Лос-Анджелес, США

Доктор Аскин является профессиональным сертифицированным ветеринарным онкологом-радиологом, в настоящее время практикующим в ветеринарной клинике West Los Angeles VCA. Она получила диплом доктора ветеринарной медицины в Университете Джорджии в 2009 г., после чего окончила резидентуру по радиационной онкологии в Университете штата Северная Каролина в 2012 г.



© West Los Angeles VCA

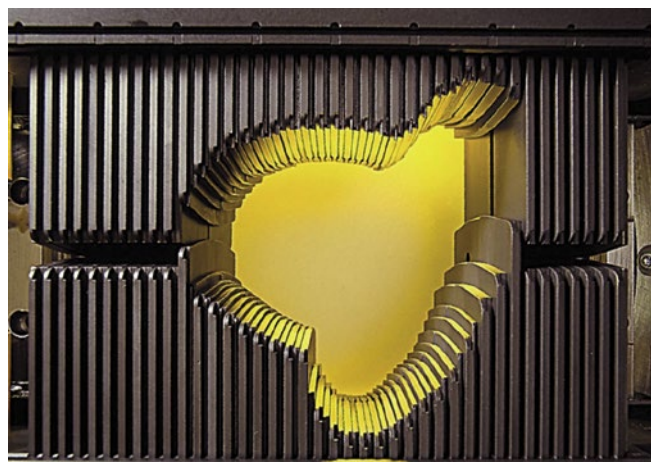
Рисунок 1. Линейный ускоритель Varian 2100 EX, применяемый для лучевой терапии в ветеринарной медицине

■ Что такое LINAC?

Медицинский линейный ускоритель (LINAC) – это прибор, наиболее часто применяемый для наружной дистанционной лучевой терапии рака; на сегодняшний день LINAC составляют большинство установок мегавольтной лучевой терапии, применяемых в клинической ветеринарной медицине (**Рисунок 1**), поскольку они могут обеспечивать терапию всех частей тела. Мегавольтное излучение обладает прекрасной способностью проникать через ткани, позволяя применять лучевую терапию как для поверхностно расположенных, так и для более глубоких опухолей.

■ Как работает LINAC?

LINAC использует высокочастотные электромагнитные волны для ускорения электронов, которые затем сталкиваются с мишенью из тяжелого металла для выработки высокоэнергетического рентгеновского излучения в мегавольт-



© newstroom.varian.com

Рисунок 2. 120-лепестковый коллиматор MLC, предназначенный для формирования лучевых полей сложной формы с целью снижения дозы облучения окружающих нормальных тканей

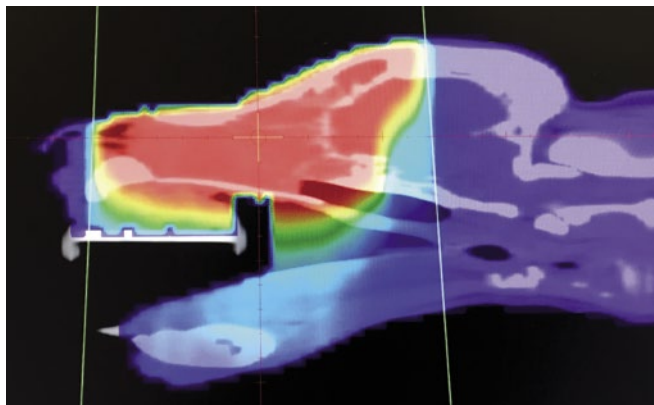


Рисунок 3. Цветовая схема плана лучевой терапии по лечению опухоли носа. Красные зоны указывают на области с высокой дозой облучения, а синие зоны представляют области с низкой дозой облучения

ном диапазоне. Затем пучок высокоэнергетического рентгеновского излучения при выходе из LINAC формируется таким образом, чтобы соответствовать границам опухоли. Такое придание формы может достигаться с помощью блоков и/или клиньев, либо посредством сложного контролируемого компьютером многолепесткового коллиматора (MLC) (1). Многие ускорители LINAC сейчас комплектуются системой MLC, встроенной в голову ускорителя, и это способствовало ряду улучшений в области доставки излучения онкологическим пациентам. Коллиматор MLC составлен из отдельных лепестков, каждый толщиной примерно 5–6 см и шириной около 0,5–1,0 см (*Рисунок 2*); лепестки при необходимости могут выдвигаться и задвигаться, обеспечивая прекрасное соответствие формы терапевтического луча LINAC границам опухоли. Это позволяет в итоге снизить дозу радиации, получаемую здоровыми тканями вокруг опухоли, и ограничить нежелательные побочные эффекты воздействия.

Компьютеризованные системы планирования терапии также широко используются при лечении с помощью LINAC (*Рисунок 3*). Эта система использует изображения компьютерной томографии (КТ) для генерирования пучков определенной формы и распределения дозы таким образом, чтобы опухоль получала максимальную дозу, и, следовательно, улучшался контроль опухоли (2).

■ Каковы показания для лечения с помощью LINAC?

Лучевую терапию с помощью LINAC следует рассматривать в тех случаях, когда местный контроль солидной опухоли невозможно достигнуть хирургическим путем без значи-

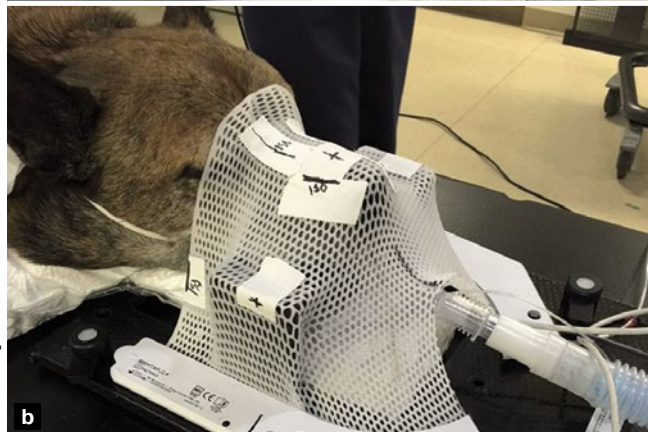


Рисунок 4. Размещение пациента, демонстрирующее системы фиксации, применяемые при лучевой терапии опухоли носа. Использование системы мундштука и термопластической маски помогает зафиксировать голову собаки и обеспечивает абсолютно одинаковое положение пациента для ежедневного лечения

тельного нарушения у пациента функций организма, внешнего вида или качества жизни. Сочетание хирургии и лучевой терапии зачастую позволяет проводить более консервативное вмешательство и получать сопоставимые или более высокие результаты по контролю опухоли и/или функциональному исходу, чем только при хирургии или лучевой терапии. Лучевая терапия может также применяться в качестве самостоятельного вида терапии, когда хирургическое лечение невозможно.

Лучевая терапия обладает широким спектром применения, например, для многих типов опухолей полости рта и носа (*Рисунок 4*), опухолей головного мозга, кости, щитовидной железы, а также мастоцитом и сарком мягких тканей. В зависимости от конкретного случая, терапия этих опухолей может осуществляться по протоколу радикального лечения или по паллиативному протоколу (когда основная цель – улучшить качество жизни пациента) (2).

Литература

1. Leaver D. Treatment delivery equipment. In: Washington C, Leaver D, eds. *Principles and Practice of Radiation Therapy*. St. Louis: Mosby Elsevier, 2010;133-179.
2. LaRue SM and Gordon I. Radiation therapy. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, eds. *Small Animal Clinical Oncology*. St Louis: Elsevier Saunders, 2013;180-197.

Особенности питания онкологических пациентов



■ Кайлин Хайнце, MS, VMD, дипл. ACVN

Школа ветеринарной медицины им. Каммингс, Университет Тафтса, штат Массачусетс, США

После окончания Школы ветеринарной медицины Пенсильванского университета доктор Хайнце в течение 3 лет работала в клинике для мелких животных на восточном побережье США. Затем она окончила резидентуру по диетологии и получила степень магистра наук по биологии питания в Калифорнийском университете г. Дэйвис. В настоящее время доктор Хайнце является старшим преподавателем Школы ветеринарной медицины им. Каммингс Университета Тафтса, где читает лекции, проводит занятия в клинике, а также занимается исследовательской деятельностью и клинической практикой. Сфера ее профессиональных интересов включает болезни почек, липиды и питание при раковых заболеваниях.

■ Введение

Многие считают, что питание играет свою роль в профилактике, развитии и лечении рака. Обработанное и «красное» мясо связаны с развитием рака, в то время как, по некоторым данным, брокколи, зеленый чай и ягоды помогают предотвратить его развитие. Многие корма и стратегии питания разрекламированы как критически важные для лечения рака у человека и животных. Сотни пищевых добавок продаются под обещаниями или предположениями, что они могут обладать противоопухолевым действием. Неудивительно, что многие владельцы животных, проходящих противораковую терапию, заинтересованы в возможных благоприятных эффектах питания. Некоторые владельцы животных винят корма в появлении рака, а другие хотят готовить корм дома, чтобы почувствовать свой активный вклад в лечение своего животного. В целом, многие владельцы предпочитают изменять или дополнять диету сво-

его животного в надежде, что эти изменения продлят ему жизнь или помогут излечить его.

Несмотря на большие объемы информации в непрофессиональных источниках (книгах, журналах и интернете), рекламирующих различные питательные вещества, диеты или добавки для лечения рака у человека и животных, до сих пор мало убедительных доказательств эффективности большинства стратегий питания, широко рекомендуемых для животных или людей, страдающих раком. К сожалению, мало опубликовано исследований, касающихся питания или отдельных питательных веществ при раке у собак, а таких исследований, касающихся кошек, практически нет. Нехватка качественных данных по стратегиям питания, вероятно, связана с комплексностью и гетерогенностью рака, а также со сложностью планирования и проведения клинических испытаний для стратегий питания.

Исходя из существующих доказательств, наиболее важные диетологические задачи в случае больных раком собак и кошек – обеспечение адекватного потребления калорий для поддержания массы тела и сохранения мышечной массы (*Рисунок 1*), а также удовлетворение потребностей во всех незаменимых питательных веществах. В то время как многие владельцы животных чувствуют необходимость изменения диеты животного после диагностирования рака, важно подчеркнуть, что смена диеты может и не принести никакой пользы. Нет ничего страшного в том, чтобы просто держать пациентов на той же диете, на которой они чувствовали себя хорошо, с тем условием, чтобы животное потребляло достаточное количество корма для поддержания массы тела, и чтобы корм был правильно приготовлен, диетологически адекватен и произведен компанией с хорошей репутацией и с историей надлежащего контроля качества.

■ Типы диет

Ни одна диета не идеальна для всех собак или кошек с раком, также нет никаких свидетельств того, что какая-либо коммерческая или приготовленная в домашних условиях диета будет наилучшей для среднестатистического живот-

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Существует мало убедительных доказательств эффективности большинства стратегий питания, широко рекомендуемых для животных или людей, страдающих раком; вероятно, это связано с комплексностью и гетерогенностью рака, а также со сложностью планирования и проведения клинических испытаний для таких стратегий.
- Исходя из текущих данных, наиболее важные задачи питания животных, больных раком, – обеспечить адекватное потребление калорий для поддержания массы тела и сохранения мышечной массы, а также гарантировать удовлетворение потребностей организма во всех незаменимых питательных веществах.
- Эффективность низкоуглеводных кормов и антиоксидантов для животных, страдающих раком, не доказана, но следует рассмотреть возможность добавления в рацион Омега-3 жирных кислот.

ного, больного раком. Потребности в калориях и питательных веществах могут быть удовлетворены с помощью коммерческой диеты, диеты домашнего приготовления или их комбинации, однако для обеспечения баланса питательных веществ приготовление диеты в домашних условиях требует гораздо более тщательного планирования и реализации со стороны владельца животного. По результатам нескольких исследований отмечалось, что подавляющее большинство общедоступных рецептов диет (из непрофессиональных книг, ветеринарных пособий и интернета), составленных для здоровых кошек и собак, а также предназначенных для животных, страдающих раком, не соответствуют установленным рекомендациям по питательным веществам (1–3). Более того, даже в случае большинства сбалансированных рецептов важно соблюдать методику приготовления корма, хотя владельцы (86 % согласно результатам одного исследования) часто изменяют или замещают ингредиенты, что может существенно менять питательные свойства рациона (4). Владельцы животных, желающие готовить корм в домашних условиях, в идеале должны сотрудничать с сертифицированным диетологом*, чтобы рецепт был диетически правильным и оптимизированным под индивидуальные потребности животного.

Многие непрофессиональные ресурсы и некоторые ветеринарные врачи рекомендуют кормить животных, страдающих раком, сырыми кормами – либо коммерческими, либо приготовленными в домашних условиях. Такая практика основана на задачах предоставления корма, который считается подходящим для кошек и собак с эволюционной точки зрения, и часто предполагается, что такой тип диеты обеспечивает наилучшую нутритивную поддержку животному, страдающему раком. При такой стратегии наибольшую озабоченность вызывает высокая частота случаев бактериальной обсемененности как домашних, так и коммерческих сырых кормов (5). В то время как здоровые кошки и собаки по сравнению с человеком могут быть в некоторой степени более устойчивы к серьезным заболеваниям, вызываемым пищевыми патогенами, изменения иммунной системы, связанные с раком, не говоря уже об иммунодепрессантах, применяемых в терапевтических целях, для больных животных представляют реальную опасность серьезной инфекции. Большинство сторонников сырых кормов недооценивают эти риски и полагают, что такое же беспокойство должны вызывать и коммерческие корма, но факт остается фактом: в США за 2015 г. зарегистрировано больше десятка случаев отзыва сырых коммерческих кормов и лакомств из-за бактериального заражения, по сравнению с лишь одним отзывом прошедших обработку кормов. В одном крупномасштабном исследовании было продемонстрировано, что 15/196 и 32/196 протестированных образцов сырого корма для домашних животных были загрязнены бактериями *Salmonella*

*см. www.acvn.org или www.esvcn.eu/college



© Craig Datz

Рисунок 1. Важно отслеживать массу тела животного, состояние его тела и состояние мышц, чтобы удостовериться, что потребности в питательных веществах удовлетворяются

и *Listeria* соответственно (6). Сырые корма домашнего приготовления ничем не лучше: мясо, продаваемое для потребления человеком, регулярно изымается из товарооборота вследствие бактериального заражения, и по некоторым предположениям, большая часть сырого мяса кур, индейки и свинины в продуктовых магазинах заражена условно патогенными бактериями (7). Владельцы животных должны быть четко проинформированы о рисках, связанных с питанием сырым мясом (как для своих животных, так и для членов семьи), и им следует настоятельно рекомендовать кормить животных правильно приготовленными коммерческими кормами или подвергать все продукты для животных безопасной термической обработке.

■ Поддержание физической формы

Поддержание идеальной физической формы при противоопухолевой терапии может быть важно для обеспечения наилучшего прогноза. Хотя в некоторых источниках указывается, что у животных, страдающих раком, потребность в энергии выше, чем у здоровых животных, это наблюдается не всегда – в исследованиях на собаках с различными типами рака отмечавшаяся потребность животных в энергии была ниже, выше или сходной с потребностью у здоровых собак (8, 9, 10). Таким образом, лучше всего применять к животным индивидуальный подход и подстраивать потребление калорий для поддержания должной физической формы. Хотя ожирение связывают с развитием рака и даже менее благоприятным прогнозом в некоторых случаях рака у человека, к настоящему времени известно мало случаев такой взаимосвязи у кошек и собак, и на данный момент неясно, служит ли ожирение отрицательным фактором прогноза для

животных с распространенными типами рака. Для животных с избыточным весом (> 7 баллов из 9 по шкале BCS), снижающим качество их жизни или подвижность, либо обостряющим сопутствующие заболевания (например, гиперлипидемия, дисплазия тазобедренного сустава), возможно, полезнее провести программу снижения веса, нацеленную на умеренное уменьшение жировой массы (на 10–15 %) без уменьшения мышечной массы, чем стараться достичь идеальной оценки общего физического состояния. По опыту автора, многие собаки на самом деле значительно прибавляют в весе во время противораковой терапии. Вероятно, это связано с применением таких препаратов, как преднизолон, и снижением двигательной активности в сочетании с повышенным количеством поощрений («лакомств») от владельцев, которые испытывают жалость к собаке (**Рисунок 2**). Такая прибавка массы тела вряд ли пойдет собаке на пользу и может вызывать другие проблемы.

Для собак и кошек со сниженной массой тела следует дифференцировать потерю мышечной массы, вызванную раком (кахексия), при которой не всегда легко добиться положительной динамики, и потерю жировой ткани, изменение которой может более достоверно меняться в ответ на повышение суточного потребления калорий. Кахексия и общая сниженная масса тела встречается достаточно часто у людей на поздних стадиях рака, но гораздо реже у собак. В одном недавно проведенном ретроспективном исследовании было выявлено, что лишь у 6 % собак с диагностированной лимфомой наблюдалась сниженная масса тела; оценка потери мышечной массы не проводилась (11). В этом исследовании сниженный вес был связан с более коротким временем выживаемости по сравнению с нормальными собаками или собаками с лишним весом.

Потеря массы тела и мышечной массы гораздо чаще встречается у кошек с раком, чем у собак, и связана с менее благоприятным прогнозом (12). Генерализованная потеря мышечной массы, связанная со старением (саркопения), часто наблюдается у пожилых кошек, поэтому бывает достаточно сложно отличить «нормальную» потерю мышечной массы от раковой кахексии (**Рисунок 3**). У животных со сниженной массой тела и потерей мышечной массы крайне важно как можно раньше проанализировать диету и потребление калорий, желательно, пока эти изменения еще едва заметны. Корма с высоким содержанием белка и повышенной калорийностью могут помочь бороться со снижением массы тела, если у животного хороший аппетит, при условии отсутствия медицинских противопоказаний для такой диеты, но эти корма не всегда помогают животным со сниженным аппетитом.

Иногда животные теряют в весе во время лечения по причинам, не связанным с аппетитом или самим заболеванием. Хороший пример – животные, проходящие курс лучевой терапии, требующей ежедневной анестезии. Эти животные могут проводить большую часть своего дня, голодая перед

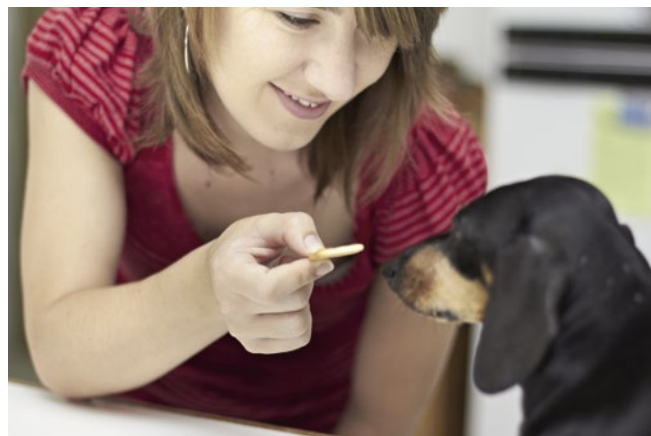


Рисунок 2. Многие собаки на самом деле существенно прибавляют в весе во время противораковой терапии: владельцы могут давать им лакомства, поскольку жалуются, что у собаки рак и что ей приходится проходить лечение

анестезией, под анестезией и на этапе пробуждения, и могут не успевать потреблять адекватное количество калорий (**Рисунок 4**). Они также могут госпитализироваться на время лечения, что может приводить к повышенной тревожности. Очень важно следить за тем, чтобы эти животные не голодали дольше, чем требуется, и чтобы им обеспечивалось достаточное время и благоприятная обстановка для кормления (**Рисунок 5**). При этом может потребоваться убирать корм ночью, а не вечером предыдущего дня, и предлагать корм, как только животное достаточно восстановилось, чтобы поесть. Могут также быть полезны корма с повышенной калорийностью (4 000–5 000 ккал/кг сухого вещества), чтобы потребности в энергии могли быть удовлетворены с помощью меньшего объема корма. Объем порции следует изменить так, чтобы обеспечивалось поддержание массы тела.

■ Аспекты питания животных, страдающих раком

Стоит рассмотреть некоторые наиболее распространенные заявления по определенным питательным ингредиентам, предлагаемым для животных, страдающих раком; комментарии по более значимым факторам приведены ниже.

Углеводы

Одна из наиболее распространенных рекомендаций, как в интернете, так и среди ветеринарного сообщества, состоит в том, что больным раком животным следует давать корм, содержащий минимально возможное количество углеводов, поскольку углеводы «кормят» рак. Более 50 лет назад стало известно, что раковые клетки получают энергию в основном за счет анаэробной ферментации глюкозы до лактата – вместо аэробного дыхания, как в большинстве нормальных клеток (13), – и отмечалось, что у собак с лимфомой уровни инсулина и лактата выше, чем у здоровых собак (14). В результате было сделано предположение, что для



Рисунок 3. Генерализованная потеря мышечной массы, связанная со старением, является распространенной ситуацией у пожилых кошек, поэтому иногда бывает трудно отличить «нормальную» потерю мышечной массы от раковой кахексии

собак и кошек с раком будет лучше потреблять корма с меньшим содержанием углеводов. Однако эта теория не была подтверждена какими-либо исследованиями *in vivo*. Единственное опубликованное исследование по этому вопросу было посвящено изучению влияния кормов с высоким (55 % калорий) и низким содержанием углеводов (7,5 % калорий) на собак с лимфомой. Полученные данные не показали благотворного действия низкоуглеводной диеты с точки зрения времени ремиссии (время выживания не оценивалось, а статистическая обработка данных не проводилась) или потребности в энергии (15). Другие опубликованные исследования на собаках или кошках автору неизвестны. Продолжает существовать потребность в проведении хорошо проработанных контролируемых клинических исследований для дальнейшего изучения роли пищевых углеводов в лечении рака у домашних животных. Несмотря на нехватку доказательств в поддержку преимуществ низкоуглеводных кормов, эту рекомендацию продолжают с энтузиазмом принимать как клиенты, так и ветеринарные врачи. К счастью, для многих домашних животных, по всей видимости, нет большого вреда от перехода на низкоуглеводную диету (в данном случае подразумевается < 20 % калорий, полученных в виде углеводов). Каждому владельцу, захотевшему попробовать эту стратегию, следует помочь подобрать корм с полноценной и сбалансированной рецептурой, производимый компанией с хорошей репутацией. Многие коммерческие консервированные корма с высоким содержанием мяса и низким содержанием углеводов («95 % мяса» или «100 % мяса») не предназначены для использования в качестве основного корма, и использование исключительно такого корма может привести к дефициту питательных веществ; крайне важно читать информацию на упаковке, чтобы удостовериться, что корм прошел испытания, либо его рецептура соответствует комплексу питательных веществ, одобренному на национальном или международ-

ном уровне. Низкоуглеводные корма, приготовленные в домашних условиях, также могут использоваться, но они должны быть правильно сбалансированы и применяться вместе с соответствующими добавками.

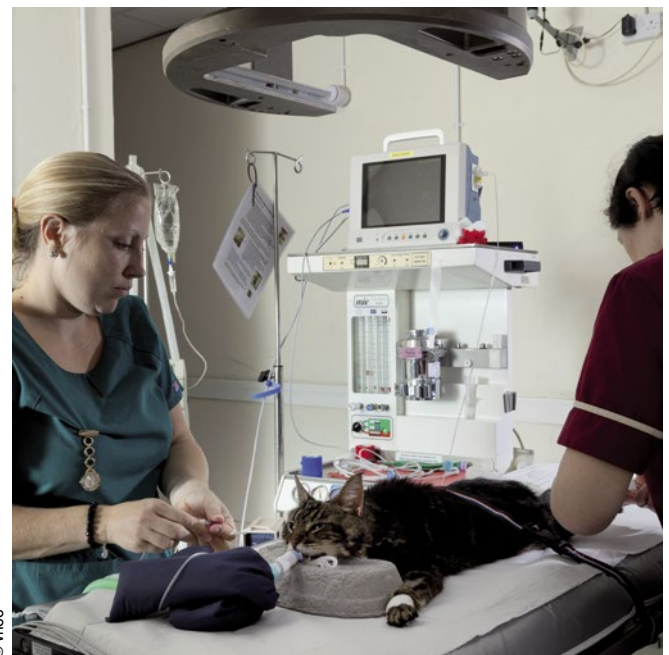
В целом, низкоуглеводные корма (не следует путать с «беззерновыми» кормами, некоторые из которых могут обладать довольно высоким содержанием простых углеводов), как правило, достаточно богаты жирами, высококалорийны и могут приводить к повышению массы тела, если не отслеживать потребление калорий. У чувствительных животных при потреблении такого корма может наблюдаться панкреатит (у собак) или расстройство пищеварительного тракта; при этом может помочь постепенный переход со старого корма на новый. Низкоуглеводные корма обычно противопоказаны животным с заболеванием почек, тяжелой дисфункцией печени (симптомы или подозрение на печеночную энцефалопатию), гиперлипидемией и уратными или цистиновыми камнями.

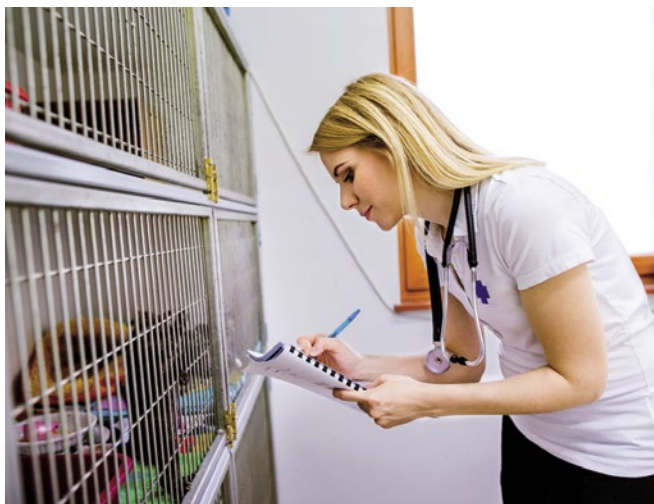
Итак, если корма с низким содержанием углеводов переносятся хорошо, нет никаких оснований предполагать, что они вредны для здоровых животных, однако в данный момент нет никаких свидетельств клинической пользы перевода животного с раком на низкоуглеводную диету.

Белки и аминокислоты

Многие источники рекомендуют для животных, страдающих раком, корма с повышенным содержанием белка. Данные

Рисунок 4. Некоторые животные, страдающие раком, проходят лучевую терапию, которая требует ежедневных сеансов анестезии. Эти животные проводят большую часть своего времени, голодая перед анестезией, под анестезией и на этапе пробуждения, и могут не успевать потреблять адекватное количество калорий

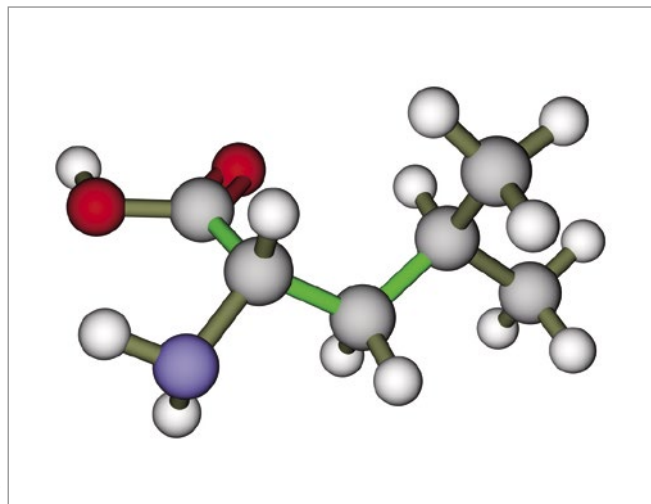




© Shutterstock

Рисунок 5. Пока животное находится на госпитализации, очень важно следить за его кормлением

корма обладают достаточно высокой вкусовой привлекательностью, обеспечивают низкое содержание углеводов и теоретически могут оказывать некоторое благотворное действие по снижению раковой кахексии. Помимо общего белка, в организме определенную роль играют многие отдельные аминокислоты, являясь не просто белковыми строительными «кирпичами». Например, многообещающей областью исследований является роль лейцина в метаболизме рака. Лейцин, аминокислота с разветвленной цепью, обладает регуляторной функцией синтеза белка, поскольку активирует сигнальный путь мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), что увеличивает синтез белка в мышцах. Исходя из исследований на модели стареющих грызунов, предполагается, что эти эффекты помогают поддерживать мышечную массу (16), что также заманчиво для потенциальной профилактики кахексии. Однако сигнальный путь mTOR изучается и в контексте его предполагаемой роли в канцерогенезе, поскольку помимо синтеза белка он также регулирует пролиферацию клеток и выживание клетки (**Рисунок 6**). Считается, что соединения, активирующие этот путь, участвуют в онкогенезе, и многие новые противоопухолевые препараты и стратегии лечения сейчас нацелены на этот сигнальный путь. Теоретически, высокое содержание лейцина может способствовать канцерогенезу. Так, повышенный опухолевый рост наблюдался у получавших лейцин грызунов с опухолями поджелудочной железы (17). Другой часто обсуждаемой аминокислотой является аргинин, который (посредством его конверсии в оксид азота) показал как проопухолевые, так и противоопухолевые свойства на молекулярном уровне. Данные исследований *in vivo* на человеке и животных с новообразованиями до настоящего времени не позволяют сделать окончательные выводы; в одном исследовании (18) на собаках с предполагаемой III, но не IV стадией лимфомы, у животных, получавших аргинин



© Shutterstock

Рисунок 6. Лейцин может быть полезен для поддержания мышечной массы, но он также активирует сигнальный путь, который может участвовать в канцерогенезе

и Омега-3 жирные кислоты в качестве добавки к рациону, наблюдались более длительный безрецидивный период и большее время выживания по сравнению с собаками, получавшими тот же корм без добавок. Однако многие аспекты этого исследования подвергались критике, включая ретроспективный анализ подгрупп и метод исходного стадирования, а какое-либо потенциально благотворное действие аргинина невозможно отличить от действия Омега-3 жирных кислот.

Итак, для обоснованных рекомендаций по оптимальным объемам пищевого белка и состава аминокислот для животных (и людей), страдающих раком, требуется больше данных. До того момента наиболее важной задачей является обеспечение адекватного потребления белка для удовлетворения потребности в питательных веществах и адаптация этой задачи к другим диетологическим целям, поставленным перед ветеринарным врачом и владельцем животного.

Жиры

Большинство исследований, рассматривающих влияние жиров на рак, сконцентрированы на Омега-3 жирных кислотах. Было продемонстрировано, что Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обладают противовоспалительным действием у множества биологических видов, включая собак. Было показано, что у грызунов они помогают уменьшить потерю мышечной массы, связанную с раковой кахексией. Кроме того, их все интенсивнее исследуют на предмет потенциальной противоопухолевой активности, и владельцы могут также быть заинтересованы в добавлении различных Омега-3 жирных кислот в рацион животного, если у него обнаружили рак.

Существует два основных источника Омега-3 жирных кислот: наземные растения, а также морские водоросли и рыба. Льняное семя является прекрасным источником альфа-ли-

ноленовой кислоты (АЛК) – Омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты. Две широко известные длинноцепочечные Омега-3 жирные кислоты, докозгексаеновая кислота (ДГК) и эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), присутствуют только в морских водорослях и холодноводной морской рыбе, питающейся этими водорослями. Хотя АЛК теоретически может преобразовываться в ЭПК и затем в ДГК посредством ферментов, значительная доля АЛК, поступающей с пищей, окисляется для получения энергии (19), и степень ее конверсии у млекопитающих в большинстве случаев низка. Считается, что у кошек отсутствует клинически значимая конверсия АЛК в ЭПК.

Данные из литературных источников касательно благотворного действия АЛК при опухолях противоречивы, несмотря на активное одобрение этой жирной кислоты интернет-сообществом. Исследования рака молочной железы и рака простаты у людей, в основном представляющие собой корреляционные исследования, предполагают как положительную, так и отрицательную связь потребления АЛК и ее содержания в тканях, пораженных раком.

Свидетельства потенциального благотворного действия ЭПК и, в особенности, ДГК на моделях человека и животных производят более сильное впечатление, хотя недостаточно убедительны для того, чтобы их добавление в рацион стало стандартом терапии в онкологии человека. В настоящее время проводится ряд исследований по более точному определению потенциальных противоопухолевых эффектов длинноцепочечных Омега-3 жирных кислот у человека и животных, а также по определению правильной дозировки для оптимизации этих эффектов *in vivo*.

Только в одном контролируемом исследовании было изучено влияние корма с высоким содержанием ЭПК и ДГК на исходы у собак с раком (18). В вышеуказанном исследовании не наблюдалось улучшения общей длительности безрецидивного периода или времени выживания, но повышение концентраций ДГК в сыворотке крови было связано с повышением времени выживания только у собак с 3-й стадией заболевания.

Несмотря на крайне ограниченное число свидетельств в поддержку благотворного действия добавок ЭПК и ДГК для больных раком животных и неустановленную адекватную дозу, совокупность данных литературных источников по человеку и животным предполагает их благотворное действие. Таким образом, будет вполне обоснованным давать животному корм, обогащенный ЭПК и ДГК, либо добавлять Омега-3 жирные кислоты в коммерческий корм с низким их содержанием. Хотя адекватные дозы пока не установлены, автор обычно начинает с общей суточной дозы ~300 мг ЭПК и ДГК (1 капсула рыбьего жира стандартной дозировки для человека) на 4,5 кг массы тела. На данный момент существует минимум свидетельств пользы добавления льняного семени (АЛК) в качестве источника Омега-3 жирных кислот в рацион больных раком собак, и его не следует использовать

в качестве источника Омега-3 жирных кислот для кошек. Клиницист должен учитывать, что существует верхний предел безопасного добавления Омега-3, поскольку встречаются нежелательные явления (20), хотя этот потолок пока достаточно плохо определен.

Антиоксиданты

Добавление антиоксидантов пациентам, больным раком, неоднозначно. В то время как существуют свидетельства того, что некоторые антиоксиданты могут предотвращать развитие некоторых видов рака, есть также свидетельства того, что применение некоторых антиоксидантов повышает риск развития определенных видов рака (например, бета-каротин и рак легких). Исследования на людях с активными опухолями показали разнородные результаты введения высоких доз антиоксидантов, включая благотворное действие, отсутствие влияния и негативное влияние. Распространенные рекомендации для людей заключаются в том, чтобы избегать добавок с антиоксидантами в течение нескольких дней химиотерапии и в течение всего курса лучевой терапии. Эти рекомендации касаются только антиоксидантов в составе добавок и не относятся к присутствующим в естественном виде в натуральных продуктах (или коммерческих кормах для домашних животных). Автор определенно рекомендует избегать ненужных концентрированных добавок антиоксидантов во время активного лечения рака с помощью химио- или лучевой терапии.

■ Принудительное кормление

Животным, чье потребление калорий ниже ожидаемых потребностей (гипорексия или анорексия), может потребоваться более агрессивная нутритивная поддержка. Может

Рисунок 7. Назогастральные зонды легко вводить животному, находящемуся в сознании, и они могут применяться для введения жидких кормов госпитализированному животному, требующим краткосрочной нутритивной поддержки



© Rene Dörflert

рассматриваться (безлицензионное) применение таких орексигенных (стимулирующих аппетит) препаратов, как миртазапин (3,75–30 мг на собаку перорально 1 раз в сутки, 1,88 мг на кошку перорально 1 раз в два дня), ципрогептадин (1–2 мг на кошку перорально 1–2 раза в сутки) или стероидов, в зависимости от пациента. Следует учитывать возможность лекарственного взаимодействия и помнить, что стимуляторы аппетита редко приводят к полному удовлетворению потребностей в энергии у тех пациентов, которые ранее потребляли лишь небольшую часть своей суточной нормы. Более подробное обсуждение этого вопроса находится за рамками статьи.

Некоторым животным, больным раком (например, пациентам с новообразованиями полости рта), для поддержания нормальной массы тела может потребоваться принудительное питание с применением энтерального зонда. Зондовое питание следует начать рано, когда потеря массы тела или сниженный аппетит только прогнозируется или отмечается впервые, и их легче привести в норму, а не применять зонд в качестве отчаянной попытки спасти истощенное или кахектичное животное. Назогастральные зонды могут применяться с жидкими кормами для госпитализированных животных, которым требуется краткосрочная нутритивная поддержка (*Рисунок 7*). Пищеводная трубка может без труда вводиться большинству собак и кошек и обладает преимуществом низкой частоты серьезных осложнений и простотой ее удаления в случае возникновения проблем или если она больше не нужна. Желудочный зонд может быть ценным для долгосрочной поддержки, но требует более

продолжительного периода анестезии и связан с риском развития более серьезных осложнений, особенно если он непреднамеренно удаляется до формирования правильной стомы. С этической точки зрения, зондовое питание лучше всего применять в тех случаях, когда качество жизни без учета аппетита является приемлемым, или когда принудительное кормление предполагается лишь временно (например, мукозит слизистой оболочки полости рта, вызванный лучевой терапией).

Выводы

Есть убедительные доказательства в поддержку кормления животных, больных раком, коммерческими или приготовленными в домашних условиях кормами, разработанными таким образом, чтобы соответствовать потребности животных в энергии и незаменимых питательных веществах. Не существует «волшебной противораковой диеты», несмотря на страстные заверения в обратном. Эффективность низкоуглеводных кормов остается недоказанной, следует рассмотреть возможность введения добавок ЭПК и ДГК. Эффективность добавок аргинина остается неясной. Добавление в рацион антиоксидантов спорно, и до тех пор, пока в этом вопросе не появится большей ясности, вероятно, лучше всего избегать их экзогенных добавок помимо уровней, обеспечиваемых в хорошо сбалансированной диете, особенно во время химио- и лучевой терапии. Некоторым домашним животным может потребоваться принудительное кормление для поддержания оптимальной массы тела и состояния организма.

Литература

- Heinze CR, Gomez FC, Freeman LM. Assessment of commercial diets and recipes for home-prepared diets recommended for dogs with cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1453-1460.
- Larsen JA, Parks EM, Heinze CR, et al. Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:532-538.
- Stockman J, Fascetti AJ, Kass PH, et al. Evaluation of recipes of home-prepared maintenance diets for dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2013;242:1500-1505.
- Johnson LN, Linder DE, Heinze CR, et al. Evaluation of owner experiences and adherence to home-cooked diet recipes for dogs. *J Small Anim Pract* 2016;57:23-27.
- Freeman LM, Chandler ML, Hamper BA, et al. Current knowledge about the risks and benefits of raw meat-based diets for dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2013;243:1549-1558.
- www.fda.gov/AnimalVeterinary/ResourcesForYou/AnimalHealthLiteracy/ucm373757.htm. Accessed May 18th 2016.
- www.consumerreports.org/cro/magazine/2013/01/what-s-in-that-pork/index.htm. Accessed May 18th 2016.
- Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ, et al. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 1993;71:3146-3152.
- Ogilvie GK, Walters LM, Salman MD, et al. Resting energy expenditure in dogs with non-hematopoietic malignancies before and after excision of tumors. *Am J Vet Res* 1996;57:1463-1467.
- Mazzaferro EM, Hackett TB, Stein TP, et al. Metabolic alterations in dogs with osteosarcoma. *Am J Vet Res* 2001;62:1234-1239.
- Romano FR, Heinze CR, Barber LG, et al. Association between body condition score and cancer prognosis in dogs with lymphoma and osteosarcoma. *J Vet Intern Med* 2016;30:1179-1186.
- Krick EL, Moore RH, Cohen RB, et al. Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *J Feline Med Surg* 2011;13:976-983.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-314.
- Vail DM, Ogilvie GK, Wheeler SL, et al. Alterations in carbohydrate metabolism in canine lymphoma. *J Vet Intern Med* 1990;4:8-11.
- Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ, et al. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer* 1993;71:3146-3152.
- Rieu I, Balage M, Sornet C, et al. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition* 2007;23:323-331.
- Liu KA, Lashinger LM, Rasmussen AJ, et al. Leucine supplementation differentially enhances pancreatic cancer growth in lean and overweight mice. *Cancer Metab* 2014;2:6.
- Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallinckrodt CH, et al. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer* 2000;88:1916-1928.
- Cunnane SC, Ryan MA, Nadeau CR, et al. Why is carbon from some polyunsaturates extensively recycled into lipid synthesis? *Lipids* 2003;38:477-484.
- Lenox CE, Bauer JE. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:217-226.



ДОСТИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЕТОЛОГИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ПУТЕМ ИННОВАЦИИ И ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ

Индивидуализированное здоровое питание – один из принципов нашего бренда. Постоянное изучение индивидуальных потребностей кошек и собак выражается в инновационных свойствах наших продуктов. Вместе мы разделяем нашу общую страсть, которая заключается в поддержании здоровья животных во всем мире.



royal-canin.ru

СОВЕРШЕНСТВО В КАЖДОЙ ДЕТАЛИ

VETERINARY focus

Международный журнал по ветеринарии мелких домашних животных

В СЛЕДУЮЩЕМ ВЫПУСКЕ:

В следующем выпуске журнала *Veterinary Focus* мы рассмотрим различные аспекты гастроэнтерологии:

- **Хроническая энтеропатия у кошек**
Сулейман Аль-Газлат и Кристиан Эрикссон, США
- **Мой подход к решению проблемы. Лечение кошек с хронической диареей**
Крэйг Уэбб, США
- **Эзофагит у кошек**
Тошихиро Ватари, Япония
- **Использование назальных зондов у собак**
Йорис Роббен и Кьяра Вальтолина, Нидерланды
- **Энтеропатии с потерей белка у собак**
Рэнс Сэллон, США
- **Панкреатит у собак**
Крэйг Дац и Мелинда Вуд, США
- **Распространенность симптомов хронических патологий желудочно-кишечного тракта у кошек**
Эми Сайто, США
- **Эндоскопическое исследование органов ЖКТ у собак**
Оливье Дассен и Франк Жоливе, Франция



© Craig Webb



© Rance Sallan



© Sara Wennogle, CSU



© Toshihiro Watari





ПОЗНАКОМЬТЕСЬ С ГАММОЙ ДИЕТ, АДАПТИРОВАННЫХ ДЛЯ КАЖДОЙ СТАДИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Адаптированные дерматологические диеты ROYAL CANIN® — серия ветеринарных кормов для собак и кошек на основе полностью или частично гидролизованных белков*. Теперь вы сможете подобрать продукт с учетом стадии ведения пациента: от диагностики до долгосрочной диетологической поддержки.

ANALLERGENIC — исключаящая диета первого выбора для проведения дифференциальной диагностики нежелательной реакции на корм (НРК) и атопического дерматита.

НОВИНКА



*ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ПРОДУКТА SKIN CARE,
КОТОРЫЙ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ТЕРАПИИ ПРИ ПРОБЛЕМАХ
С КОЖЕЙ, НЕ СВЯЗАННЫХ С НРК

www.royal-canin.ru

СОВЕРШЕНСТВО В КАЖДОЙ ДЕТАЛИ