

veterinary/ focus #28.2

Международный журнал по ветеринарии мелких домашних животных 2018

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Генетическое разнообразие пород кошек и собак:
почему это важно** – Кейси А. Нокс, Кэтрин М. Литл – Стр. 02

**Клиническое применение
генетических тестов** –

Джейми Л. Фрейер, Анджела Хьюс – Стр. 08

Ген ABCB1 у собак – Синтия Коул – Стр. 14

**Медь-ассоциированный гепатит
у собак** – Хилле Фитен – Стр. 16

**Мой подход к решению проблемы...
Перианальная фистула у собак** –

Линдси У. Маккей – Стр. 21

Синдром Тома и Джерри –

Марк Лоури, Лорен Гароси – Стр. 27

**Наследственные нарушения
функции эритроцитов** – Урс Гигер – Стр. 32

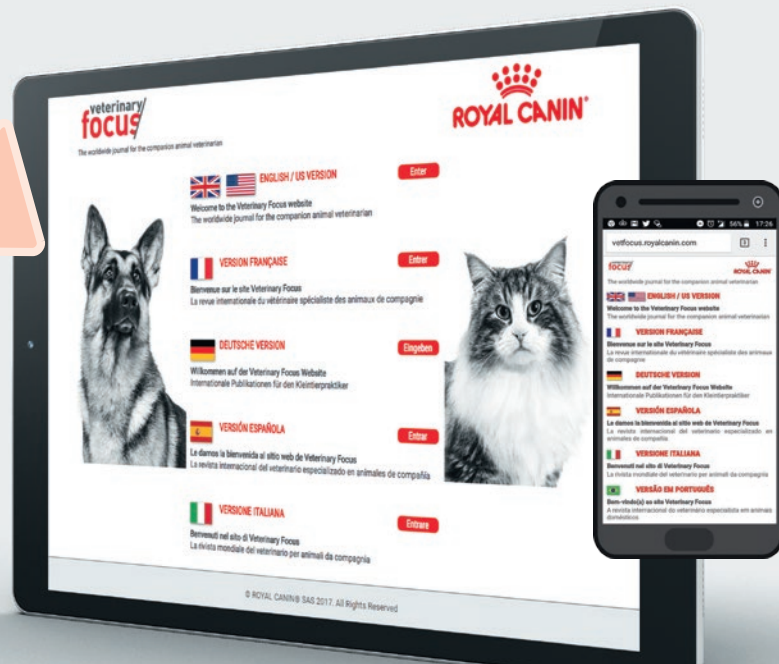
**Жидкостная биопсия – будущее
диагностики рака?** –

Мэтью Брин, Клэр Уайли – Стр. 39

**Предрасположенность разных пород
к мочекаменной болезни** –

Дорин М. Хьюстон, Анн-Мари Жермен – Стр. 46

НАЙДИТЕ ВАШ ЖУРНАЛ ОНЛАЙН



<https://vetacademia.royalcanin.ru/>



veterinary/ focus #28.3

Международный журнал по ветеринарии мелких домашних животных



В СЛЕДУЮЩЕМ ВЫПУСКЕ:

В следующем выпуске *Veterinary Focus* мы рассмотрим различные аспекты диетологии:

- Пищевое поведение кошек
Джон Боуэн, Великобритания
- Проблемы кормления собак с хронической энтеропатией
Адам Рудински, США
- Породы собак и их влияние на пищевые расстройства
Джакомо Биаджи, Италия
- Питьевое поведение кошек
Стефани Хандл, Австрия
- Центр здоровья и питания животных в Льюисбурге (PHNC)
Салли Переа, США
- Беззерновые диеты – добро или зло?
Мэрианн Мерфи, США
- Роль витамина D в развитии заболеваний у собак
Валери Паркер, США
- Преимущества влажных кормов
Меган Шеферд, Джессика Бенсон, США

ROYAL CANIN®

От читателей принимаются предложения касательно тем и авторов публикаций журнала. Все права на издание Veterinary Focus защищены. Все права по печати и распространению принадлежат Royal Canin в России (ЗАО «РУСКАН»). Продажа данного издания запрещена. Запатентованные названия (торговые названия) лекарственных средств специально не идентифицированы. Однако опускание такой информации не означает, что они являются непатентованными названиями и могут использоваться кем-либо. Издатели не несут ответственность за информацию о дозировках и методах применения. Правильность этих сведений должна проверяться индивидуально по соответствующим источникам. Переводчики прилагают все усилия для обеспечения точности переводов, однако не несут ответственность за правильность исходных статей. В связи с этим не могут быть приняты любые претензии в отношении профессиональной халатности. Мнение авторов статей не всегда совпадает с мнением издателей, редакторов и консультантов.

РАЗНООБРАЗИЕ ПРИДАЕТ ЖИЗНИ ОСТРОТУ

«Если человек устал от Лондона – значит, он устал от жизни».

Так сказал Сэмюэл Джонсон, известный эссеист 18-го века, моралист и критик, человек, который ценил разнообразие и считал, что город предлагает практически неограниченные возможности: новые развлечения, вдохновляющие беседы и вызовы, побуждающие действовать. По сути дела, он выразил идею о том, что всем нравится разнообразие, и в этом он был несомненно прав. Любой из нас согласится с тем, что разнообразие придает жизни остроту и оттенки, и если мы все станем одинаковыми, такой мир будет невыносимо скучным.

Это верно и для наших животных – одни любят длинные уши бассетов, другим больше нравятся торчащие уши корги; некоторые восхищаются гладкой шерстью сиамцев, а другие предпочитают длинную шерсть персов или «пестринки» египетской мау. Однако любому ветеринарному врачу известно, что если разводить животных по определенным признакам – форме ушей, цвету шерсти или очертаниям морды – одновременно с этим можно непреднамеренно закрепить нежелательные свойства.

Однако даже успевать отслеживать все разнообразие пород – нелегкая задача. Доктор Джонсон сказал: «Знание бывает двух видов. Мы знаем нечто о самом предмете изучения или знаем, где найти информацию о нем». Рассматривая некоторые вопросы, касающиеся пород, которые в настоящее время часто встречаются среди наших пациентов, *Veterinary Focus* предлагает клиническим специалистам знание второго рода.



Юэн Макнил
Главный редактор

• Фокус на *Veterinary Focus*

Мутация в гене ABCB1 у собак приводит к тому, что у животных сильно повышается чувствительность ко многим препаратам, обычно используемым в ветеринарной практике: клинические признаки интоксикации могут возникать при введении собакам с одной или двумя копиями мутировавшего гена обычных терапевтических доз.



стр. 14

Этиология перианальных свищей зависит от множества факторов, включая иммунную дисфункцию, пищевую аллергию и генетическую предрасположенность немецких овчарок.

стр. 21

стр. 32

У собак и кошек известны несколько видов наследственных нарушений функции эритроцитов, однако эти патологии часто обнаруживаются лишь после неудачного применения спорных методов лечения иммунных и инфекционных причин анемии.



veterinary focus #28.2



Editorial committee

- 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, Chile
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinarian Prescribers Marketing Manager, Royal Canin, France
- Brunella Marra, DVM, Scientific Communication and Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Italy
- Sally Perea, DVM, Dipl. ACVN, Nutritionist, Royal Canin, USA
- Claudia Rade, DVM, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Germany
- Henna Söderholm, DVM, Global Scientific Support Specialist, Royal Canin, France

- Anne van den Wildenberg, DVM Scientific and Regulatory Affairs Manager, Royal Canin, Netherlands

Translation control

- Elisabeth Landes, DVM (German)
- Noemí Del Castillo, PhD (Spanish)
- Matthias Ma, DVM (Chinese)
- Minoru Fukuyama, DVM (Japanese)
- Boris Shulyak, PhD (Russian)

Deputy publisher: Buena Media Plus Bernardo Gallitelli and Didier Olivreau 90, rue de Paris 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
Legal deposit: June 2018
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. Процедуры лицензирования для терапевтических средств, предназначенных для использования в лечении мелких животных, различны в разных странах мира.

При отсутствии конкретной лицензии перед назначением препарата должно быть сделано соответствующее предупреждение. Запатентованные названия (торговые названия) ле-

карственных средств специально не идентифицированы. Однако опускание такой информации не означает, что они являются непатентованными названиями и могут использоваться кем-либо. Издатели не несут ответственность за информацию о дозировках и методах применения. Правильность этих сведений должна проверяться индивидуально по соответствующим источникам. Переводчики прилагают все усилия для обеспечения точности переводов, однако не несут ответственность за правильность исходных статей. В связи с этим не могут быть приняты любые претензии в отношении профессиональной халатности. Мнение авторов статей не всегда совпадает с мнением издателей, редакторов и консультантов.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПОРОД КОШЕК И СОБАК: ПОЧЕМУ ЭТО ВАЖНО

Утверждение о том, что многие породы собак и кошек, в том числе очень популярные, могут быть признаны находящимися под угрозой исчезновения, может показаться сильным преувеличением, однако Кейси Нокс и Кейти Литл предлагают вам содержательную дискуссию о генетическом разнообразии – или его отсутствии – у домашних животных, а также о том, почему генетическое разнообразие так важно.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



●○○○ Что такое генетическое разнообразие?

Удивительное разнообразие, наблюдаемое среди 400 пород домашних собак во всем мире, является результатом их тесной взаимосвязи с человеческой цивилизацией в последние 14 000 лет и селективного разведения, проводимого человеком за это время. Достаточно посмотреть на двухфунтового чихуахуа, способного поместиться в чайной чашке, и 200-фунтового датского дога, который в сто раз больше. Это самый большой диапазон размеров, который встречается у млекопитающих одного вида. Уже по этой разнице можно оценить, какова степень человеческого влияния на домашних собак. На сегодняшний день в геноме собак обнаружено 19 миллионов уникальных генетических вариаций [1]. С другой стороны, у породистых домашних кошек и разнообразие пород меньше, и история намеренного разведения их человеком короче; в настоящее время зарегистрировано около 70 пород кошек, и большинство из них были выведены лишь в последние 80 лет. Однако и у собак, и у кошек вследствие тщательного отбора, проводимого человеком, относительно мало аллелей (вариантов генов), отвечающих за разнообразие физических параметров, по сравнению с общим генетическим разнообразием, присутствующим у каждого вида.

Мы знаем, что во многих случаях «разнообразие придает остроту жизни». Исследования показали, что генетическое разнообразие в пределах вида не отличается. Говоря о генетическом разнообразии популяции, мы имеем в виду всю совокупность присутствующих в ней разнообразных генов. Сюда входят аллели, влияющие на внешний вид и на процессы, протекающие в организме

животного (см. Рисунок 1). Напротив, применительно к отдельной особи мы описываем генетическое разнообразие как внутреннее разнообразие, гибридную силу или гетерозис. Разнообразие может оказывать непосредственное и глубокое воздействие на здоровье популяции и продолжительность ее существования. Защитники живой природы хорошо осведомлены об этих рисках, поэтому по многим животным были созданы консультативные группы и планы сохранения видов, находящихся под угрозой исчезновения. Совместная работа множества специалистов нацелена на максимизацию генетического разнообразия, управление демографическим распределением и сохранение в долгосрочной перспективе видов и подвидов животных [2]. Если посмотреть с этой точки зрения на наших домашних питомцев, мы увидим, что породы собак и кошек можно воспринимать как изолированные популяции с ограниченным числом особей, выращиваемых и разводимых преимущественно в неволе.

Генетическое разнообразие – это ресурс, «библиотека данных», к которой популяция обращается, когда сталкивается с новой проблемой – неважно, что она собой представляет: неадаптивную мутацию ДНК, появление нового вируса или воздействие внешних условий. Самое очевидное преимущество более разнообразного генофонда – снижение вероятности того, что рецессивная неадаптивная мутация в следующем поколении найдет себе парный ген и проявится в виде заболевания. Из проекта «1000 геномов» нам известно, что неадаптивные мутации есть у каждого человека – это явление называется генетическим грузом. Исследователи обнаружили, что у среднего человека присутствует 50–100 мутаций, способных стать причиной заболевания, а также 250–300

Кейси А. Нокс

DVM, Wisdom Health™, Ванкувер, Вашингтон, США

Кейси Нокс – ветеринарный врач, специалист по заболеваниям домашних животных, специализирующийся на генетике. Она работает консультантом-аналитиком в Wisdom Health™ (ранее Mars Veterinary), ветеринарной компании, специализирующейся на проведении генетических исследований и выполнении генетических анализов для заводчиков, ветеринарных врачей и владельцев собак с 2007 года.



Кэтрин М. Литл

DVM, MPH, MS, Wisdom Health™, Ванкувер, Вашингтон, США

Кейти Литл с увлечением занимается наукой, стремясь помочь домашним животным и людям. После окончания Университета Флориды она вела частную практику, занимаясь лечением мелких и среднеразмерных домашних животных. В настоящее время работает в Wisdom Health™, где занимает должность руководителя проектной группы генетических исследований, разрабатывающей тесты на генетические заболевания для владельцев домашних животных, заводчиков и ветеринарных специалистов.

мутаций, вызывающих нарушения различных функций организма [3]. Логично предположить, что у собак и кошек также будут встречаться неадаптивные мутации. Недавние исследования подтверждают это предположение. В исследовании, в котором было задействовано около 7000 чистопородных собак 230 пород, каждое животное исследовалось на наличие 93 генетических вариантов, которые могут стать причиной патологии. Исследователи обнаружили, что у 17,8 % (N = 1208) собак присутствовал по меньшей мере один из искомым вариантов, а у 2,5 % (N = 170) выявлялись тестируемые генетические заболевания [4]. Этот результат заставляет сомневаться в мнении о редкой встречаемости генетических вариантов, могущих стать причиной заболевания, в нашей популяции собак. Однако генетический груз патологических мутаций присутствует не только у чистопородных собак. После исследования по оценке встречаемости 13 патологических мутаций у 35 000 собак смешанных пород было проведено отдельно еще одно, которое показало, что две из этих мутаций обнаруживаются достаточно часто. Это говорит о том, что ранее высказанное «предположение о том, что собаки смешанных пород не страдают от генетических заболеваний, вызываемых искажением одного гена [...] неверно» [5].

С другой стороны, у кошек не проводилось настолько же широкой оценки генетического здоровья среди декоративных пород. Однако всестороннее изучение здоровья более 8 000 кошек подтвердило породоспецифичность нескольких исследуемых патологий [6]. Кроме того, оценка страховых требований, действующих в Японии и в Швеции, также подтвердила, что у некоторых пород определенные диагнозы встречаются с большей вероятностью [7, 8]. В Японии, например, сердечно-сосудистые заболевания с большей вероятностью встречаются у скоттиш-фолдов, американских короткошерстных, пер-

сидских кошек, мейн-кунов, норвежских лесных кошек, рэгдоллов или бенгальских, чем у кошек смешанных пород [7]. Хотя точный механизм инбридингового подавления гибридной силы неизвестен, многие специалисты считают, что это связано с удвоением мутантных патологических генов, вызывающих заболевания или нарушение функций организма. По мере того, как расширяется и углубляется наше понимание генетических основ заболеваний, поражающих породистых домашних животных, представления о влиянии генетических заболеваний на популяции домашних животных, также меняются: становится все понятнее, что генетические заболевания у домашних питомцев встречаются не так уж и редко.

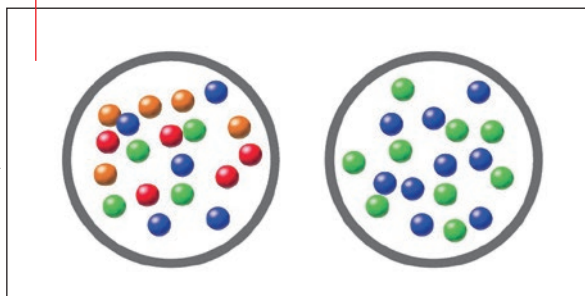


Насколько часто встречается низкое генетическое разнообразие?

В биологии охраны природы вид считается исчезающим, если в нем насчитывается менее 500 фертильных особей, так как на этом этапе становится крайне сложно или вообще невозможно предотвратить инбридинг, вследствие которого вид может прекратить свое существование. «Находящимся на грани исчезновения» считается вид, в котором насчитывается менее 50 генетически уникальных фертильных особей. Это количество также называется «эффективным размером популяции» (Ne) [9]. В популяциях такого размера велика вероятность, что негативное воздействие инбридинга проявится уже в ближайшем поколении. Подсчитав общий размер популяций собак и кошек, можно прийти к очень неожиданному выводу: многие породы собак и кошек можно классифицировать как исчезающие или находящиеся под угрозой исчезновения.

Исследование по оценке эффективных размеров популяций нескольких распространенных пород собак, проведенное с участием восьми и более поколений по родословным, представленным кинологическим клубом Великобритании, показало, что у восьми из десяти исследованных пород – акита-ину, боксер, английский бульдог, чау-чау, длинношерстная колли, золотистый ретривер, немецкая овчарка и английский спрингер-спаниель, – эффективные размеры популяции составляют от 33 до 76 собак [10]. Более позднее исследование, проведенное в США, в котором использовались полные родословные, восходящие к самым первым зарегистрированным представителям породы, показало, что эффективный размер популяции у девяти из одиннадцати исследованных пород составлял менее 100 особей, что

Рисунок 1. Гипотетические изображения аллелей или вариантов генов, присутствующих в популяции. В популяции слева присутствует больше генетических вариантов, поэтому она отличается большим разнообразием



© Heidi Anderson, PhD

отражается на степени разнообразия, рассчитываемого по родословным и проверенного генетическими методами. Особое беспокойство вызывает положение золотистых ретриверов: прослеживаемый эффективный размер их популяции в США составляет 6,5 собак [11]. Эффект генетического «бутылочного горлышка» часто возникал в первые десятилетия формирования породы; подсчитано, что семь из изученных пород к шестому поколению утратили более 90 % генетических вариантов основателей. Это особенно подчеркивает глубокое воздействие распространенных методов разведения. Такая проблема, в частности, отслеживается в родословных золотистых ретриверов – у каждого из 10 % особей-предшественников этой породы зарегистрировано более 100 потомков. Еще показательнее проблема у лабрадор-ретриверов, где этот показатель составляет 5 % особей-предшественников [10]. Эти исследования показывают, что многие из самых популярных и распространенных пород, если их оценить по параметрам, применяемым в биологии охраны природы, могут быть классифицированы как находящиеся под угрозой исчезновения. Глобальная оценка общего генетического разнообразия типичных представителей популяций кошек показала, что общее генетическое разнообразие у кошек декоративных пород ниже, чем у беспородных. Гетерозиготность породистых кошек, как правило, была в среднем на 10 % ниже, чем у беспородных, а у нескольких пород – в основном бирманских и сингапурских кошек – был выявлен риск возникновения патологий вследствие низкого генетического разнообразия [12]. Интересно отметить тот факт, что одно из исследований показало, что уровень генетического разнообразия или инбридинга породы кошек невозможно достоверно предсказать по данным о популярности породы или продолжительности ее существования [13]. Как и у собак, данные свидетельствуют о том, что решения, принимаемые заводчиками, сильнее всего влияют на генетическое здоровье и разнообразие конкретной породы.

●●● Как возникает снижение генетического разнообразия?

На разнообразии будущих поколений влияют только варианты генов, передаваемые потомству. На генетическое разнообразие породистых собак и кошек сильнее всех остальных факторов влияют действия заводчика. Генетическое разнообразие легко утрачивается в замкнутой популяции, но для того, чтобы его восстановить, требуется много времени, и не факт, что популяция



«Генетическое разнообразие легко утрачивается в замкнутой популяции, а для его восстановления требуется много времени... при условии, что популяция сможет просуществовать достаточно долго для этого».

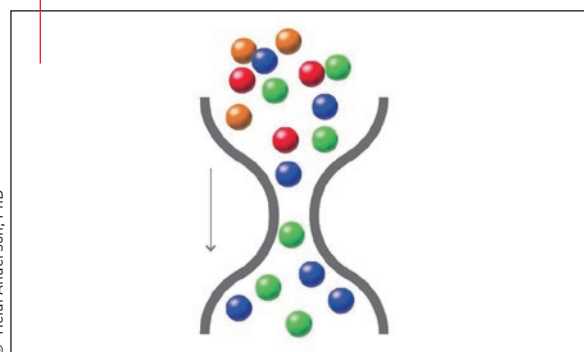
Кейси А. Нокс

сможет просуществовать достаточно долго, чтобы дотянуть до этого момента. Вне зависимости от причины, по которой возникает генетическое «бутылочное горлышко» (Рисунок 2), возникшее вследствие него снижение генетического разнообразия может помешать популяции справиться с новыми воздействиями окружающей среды – например, с инфекционным заболеванием. Большинство видов домашних животных расселились по всему миру, поэтому маловероятно, что один какой-то фактор приведет к полному вымиранию собак или кошек, однако нездоровые тенденции разведения, продолжающиеся на протяжении многих поколений, создают большую угрозу для вымирания отдельных пород. Механизмы, вследствие которых может снизиться генетическое разнообразие популяции:

- Племенное разведение с использованием ограниченного числа производителей
- Близкородственное скрещивание
- Использование в скрещивании конкретных самцов чаще, чем самок
- Отделение и замыкание племенных популяций, вызванное труднопреодолимыми географическими, климатическими или политическими границами
- Инфекционные заболевания
- Исчезновение определенных занятий, для которых была выведена конкретная порода (например, некоторых пород ездовых собак, лундехундов, голландских кокер-спаниелей)

Крупные социальные события (например, война) Хотя собаки первоначально выводились для выполнения конкретных задач, современные заводчики больше внимания уделяют их физическому облику, а современная селекция кошек производится почти исключительно по физическим особенностям. Человек, контролируя спаривание собак и кошек, стремится добиться повторяемых результатов, будь то физические особенности или особенности поведения. Хотя наши предки не разбирались в генетике, концепцию наследуемости они хорошо знали и использовали на практике. Активно используя в разведении одного самца для «сохранения чистоты породы» (предполагая высокую наследуемость его особенностей), заводчики повышают вероятность передачи желаемого признака потомству максимально быстро и с минимальными затратами. Скрещивание близкородственных животных также легко позволяет «сохранить тип», потому что вследствие особенностей наследуемости потомство получается более однородным. До создания в конце 1800-х годов больших племенных реестров собак, а также до формирования более современных представлений об установлении происхождения и искусственном осеменении, негативное влияние инбридинга смягчалось

Рисунок 2. Эффект генетического «бутылочного горлышка», вне зависимости от причины его возникновения, снижает генетическое разнообразие популяции



© Heidi Anderson, PhD

путем преднамеренного скрещивания особей из разных линий или случайного подсаживания особей других пород или линий, а также ограничения на использование в разведении отдельных кобелей. Породы определялись в основном по фенотипу, внешнему виду или поведению, в меньшей степени – по родословной. Сегодня основные племенные реестры – например, реестр Американского кинологического клуба – представляют собой закрытые списки, что означает отсутствие новых линий крови; для внесения в этот реестр собака должна быть связана происхождением с теми собаками, которые в него уже внесены. С другой стороны, условия внесения в оба основных реестра кошек в США в некоторых случаях позволяют скрещивание представителей разных линий. Неудивительно, что заводчики кошек более лояльно относятся к скрещиванию с другими линиями, чем их коллеги-собаководы.

Современные заводчики часто следуют принципам, установленным много лет назад. Однако воплощая эти решения нередко под влиянием всего остального обширного сообщества заводчиков. Это единообразие действий усиливается интернетом, который обеспечивает большую связность и меньшую географическую изоляцию людей. Тем самым воздействие старых принципов распространяется на большее число разводимых животных, вследствие чего вероятность риска потери аллелей повышается [14]. Поскольку заводчики предпочитают скрещивать «лучших с лучшими», само собой получается, что некоторые линии занимают в родословных слишком большое место, иногда даже на всей территории страны. Если в разведении задействуются «популярные» самцы или самки, или если основной акцент делается на конкретные линии, другие особи исключаются из разведения. Однако они могут быть носителем менее распространенных, но полезных генов, которые при чрезмерной популярности конкретных самцов или самок могут полностью исчезнуть из генофонда популяции. Если самцы участвуют в скрещивании чаще, чем самки, как это бывает у многих видов домашних животных, это также уменьшает размер популяции. Все эти методы нацелены на создание большего единообразия в потомстве и общей популяции породы для формирования желаемого поведения или физического типа, но при этом они одновременно снижают генетическое разнообразие. Это, в свою очередь, увеличивает шансы на то, что в следующем поколении в этой популяции проявится негативное воздействие сокращения генетического разнообразия. В целом заводчики собак и кошек регулярно проводят анализ родословных, а заводчики собак, помимо этого, регулярно пользуются искусственным осеменением. Только во втором случае присутствует ветеринарный надзор или проводятся консультации ветеринарного врача, тогда как большинство решений о разведении принимается без участия ветеринарных специалистов, хотя их результат может напрямую повлиять на число пациентов ветеринарных врачей.

Как проявляется снижение генетического разнообразия?

Признаки низкого разнообразия очень схожи у разных видов растений и животных. Недавняя оценка, проведенная с участием более миллиона людей, представляющих более 100 культурных традиций, показала, что 10 % населения мира являются потомками троюродных или даже более близких родственников. У потомков близкородственных браков или представителей общества с низким генетическим разнообразием проявления бесплодия обнаруживались чаще, чем у их сверстников

Вставка 1. Признаки низкого генетического разнообразия у собак:

Снижение продолжительности жизни
Уменьшение размеров помета
Уменьшение размера
Снижение фертильности (способности к зачатию)
Увеличение смертности щенков в период до и после отъема от суки
Повышенный риск развития генетических заболеваний
Повышенная восприимчивость к аутоиммунным и/или инфекционным заболеваниям

из общества с более высоким генетическим разнообразием. У потомков средней степени близкородственности бездетность встречалась в 1,6 раза чаще, а у потомков кровосмесительных браков (дети родственников первой степени) – в 4 раза чаще, чем у их сверстников, рожденных от неродственных браков. Исследователи также обнаружили, что уменьшение показателей роста и снижение способности к обучению тоже связаны с близкородственными браками [15]. Исследования, проведенные у собак, выявили похожие негативные эффекты, которые в целом коррелировали со степенью близкородственного скрещивания (Вставка 1). При снижении генетического разнообразия наблюдается повышенный риск возникновения генетических заболеваний, наследуемых как комплексно, так и простым менделевским расщеплением [16, 17]. Снижение генетического разнообразия также повышает риск возникновения аутоиммунных заболеваний [18]. Необходимо также отметить, что отсутствие родословной у беспородных животных и метисов не защищает их от генетических заболеваний – ведь их гены часто происходят от чистопородных животных, а значит, снижение генетического разнообразия сказывается и на них [5]. Признаки бесплодия, такие как уменьшение размера помета и повышение смертности щенков, коррелируют со снижением генетического разнообразия [19–21]. У бернских зеннехундов исследователи выявили снижение продолжительности жизни на 21 день при каждом повышении коэффициента инбридинга (КИ) на 1 % [22]. Число исследований влияния генетического разнообразия на поведение и качества потомства невелико, но предварительные данные свидетельствуют о том, что способность к выработке охотничьих навыков также снижается [23]. Исследований, оценивающих влияние снижения генетического разнообразия на породы кошек, в настоящее время мало, однако можно предположить, что у них воздействие развивается по той же схеме, что у собак и у людей.

Как измерить генетическое разнообразие?

Для оценки генетического разнообразия особей чаще всего рассчитывается коэффициент инбридинга (КИ) [24]. КИ представляет собой показатель, определяющий статистическую вероятность того, что два случайных аллеля в определенном локусе конкретной особи будут идентичны вследствие их происхождения из одного источника, то есть, что эти два гена происходят от одного предка, присутствующего в родословных и самца, и самки. Чем чаще в родословной особи встречается близкородственное скрещивание, тем выше процентное значение КИ. Например, скрещивание родных братьев и сестер либо родителя и его потомка приведет к появлению помета с КИ 0,25 или 25 %, тогда как скрещивание полусиблингов даст помет с КИ 0,125, а скрещивание двоюродных братьев и сестер – КИ 0,0625. Однако для проведения анализа вводится несколько предположений: самое первое поколение, используемое в ана-



«Снижение генетического разнообразия, следующее за генетическим «бутылочным горлышком», может сделать популяцию неспособной выстоять перед новым воздействием со стороны окружающей среды – например, перед новым инфекционным заболеванием».

Кэтрин М. Литл

лизе, состоит из совершенно не родственных между собой особей, потомство одних родителей генетически однородно, а все особи, отсутствующие в генеалогическом древе, не родственны друг другу. Таким образом, точность вычисления КИ сильно зависит от полноты и точности родословной, поэтому он используется только для приблизительных оценок. Однако с увеличением КИ увеличивается также степень гомозиготности и риск возникновения генетических заболеваний.

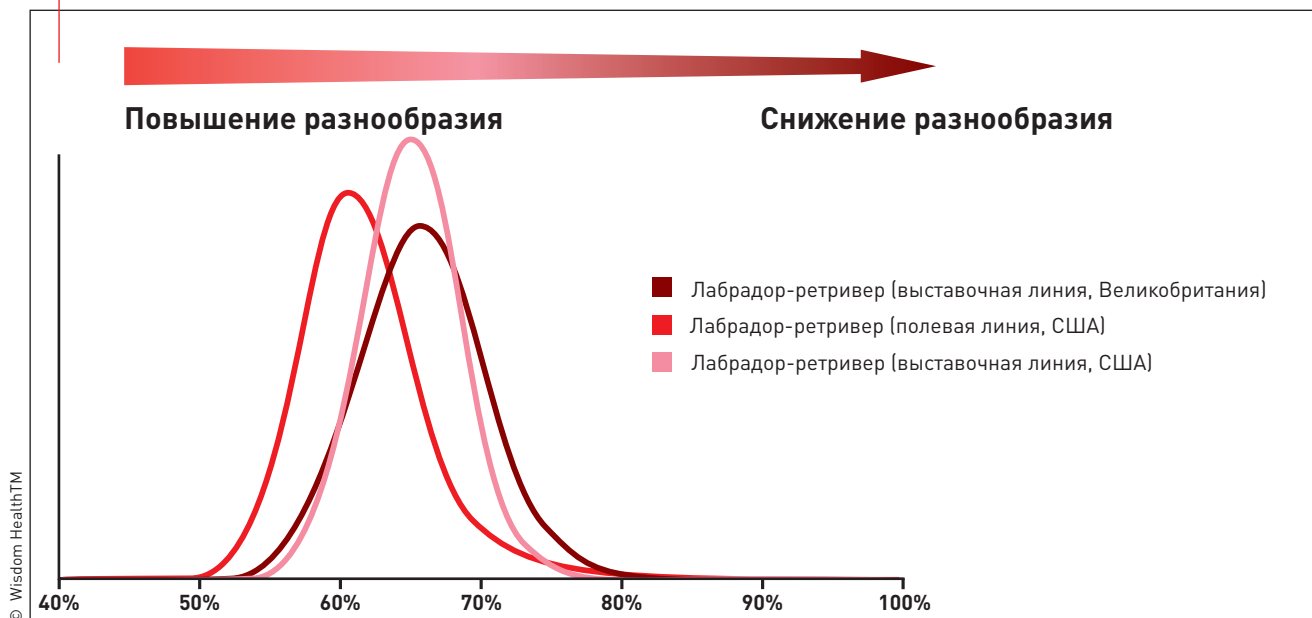
Предварительные исследования показывают, что при размножении целесообразнее использовать не КИ, а более чувствительные прямые показатели генетического разнообразия (25). Вычисление КИ с использованием стандартного программного обеспечения после примерно 10 поколений сильно замедляется или становится вообще невозможным. Кроме того, у многих пород отсутствуют родословные, восходящие к поколению основателей. По этим причинам КИ редко рассчитывается более чем на 5–8 поколений. Кроме того, при расчете КИ невозможно учесть влияние неточностей в составлении родословной; одно из исследований оценивает

коэффициент ошибок в родословных собак в диапазоне от 1 до 9 % (26). Эти ошибки могут существенно повлиять на величину КИ. Из этого следует, что прямое измерение генетического разнообразия методом генетического тестирования позволяет получить более обоснованные и содержательные данные для оценки генетического разнообразия особи, поскольку оно не ограничивается предположениями, применяемыми при вычислении КИ, и отражает генетический статус конкретной особи (Рисунок 3). Применение полногеномного секвенирования (ПГС) или анализа однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) для измерения разнообразия показало, что даже при использовании полных родословных вычисленное значение КИ получается заметно ниже, чем при использовании методов прямого измерения. По всей видимости, это связано с ранее упомянутыми ограничениями этого метода. Большинство исследованных пород находились в диапазоне от половинных до полных сиблинговых отношений (КИ = 0,125–0,25) (11).

Что необходимо знать практикующему ветеринарному врачу?

Ветеринарная медицина, как и человеческая, вступает в эпоху индивидуализированного подхода к лечению, и на это есть веские причины. В стандартную практику оказания медицинской помощи людям входит сбор анамнеза нового пациента посредством получения ответов на вопросы, относящиеся к истории болезней в семье, а также медицинской истории конкретного пациента. Ветеринарный врач редко может получить такую информацию: обычно он имеет дело с одним животным, семейная история которого часто неизвестна, а у некоторых животных иногда отсутствуют даже основные медицинские документы. Низкое генетическое разнообразие той степени, когда оно начинает влиять на здоровье, у людей встречается относительно редко, так как в большинстве стран существуют законы, запрещающие близкородственные браки. Однако у чистокровных

Рисунок 3. Кривая разнообразия, наблюдаемого в рабочих (полевых) линиях у лабрадор-ретриверов в США, изображена слева от аналогичных кривых выставочных (шоу) линий в США и Великобритании. По ней видно, что полевые линии в среднем отличаются более высоким разнообразием, чем выставочные





© Shutterstock

Рисунок 4. Сингапурская кошка – одна из пород кошек, генетическая база которых очень мала

собак и породистых кошек, а также у метисов высокий уровень инбридинга и обусловленное им низкое генетическое разнообразие встречается довольно часто [12], поэтому генетические заболевания у собак [4] и кошек [6] также встречаются не так уж и редко. Кроме того, родословная многих собак и кошек смешанного происхождения остается неизвестной, у большинства метисов сложно определить, каких пород были их родители. Поэтому у них часто предполагают предрасположенность к породоспецифичным заболеваниям, которая на самом деле отсутствует, и при этом не учитывают риски, присутствующие на самом деле, упуская время, в которое можно было бы принять профилактические меры [27]. При консультировании заводчиков кошек и собак необходимо информировать их о том, как проводить отбор особей на разведение по генетическим параметрам таким образом, чтобы сохранить здоровье и разнообразие этой породы. Следует поощрять заводчиков, которые пользуются данными популяционной генетики и думают о том, как стратегия их собственного питомника вписывается в нее. Сознательность заводчиков имеет большое значение для будущего генетического здоровья пород, которыми они занимаются (**Рисунок 4**). В человеческой медицине перед назначением некоторых видов лечения (например, антидепрессантов) врачи пользуются фармакогенетическими таблицами. Однако не все ветеринарные врачи знают, что аналогичные тесты, применяемые перед назначением лечения, суще-

ствуют и для животных. Прежде всего это тест на ABCB1 (ранее называвшийся MDR1), который целесообразно проводить перед анестезией, химиотерапией и применением дерматологических препаратов [28] (**см. стр. 14**). Для собак и кошек разработаны коммерчески доступные генетические тесты, предназначенные для выявления известных заболеваний, а также для определения чистопородности животного [29–31].



ЛИТЕРАТУРА

1. Beijing Institute of Genomics Web site. DoGSD: The Dog Genome Database. Available at: <http://dogsd.big.ac.cn/>
2. Species Survival Plan Programs. The Association of Zoos and Aquariums website. Available at: www.aza.org/species-survival-plan-programs
3. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526:68-74.
4. Donner J, Kaukonen M, Anderson H, et al. Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016;11(8):e0161005.
5. Zierath S, Hughes AM, Fretwell N, et al. Frequency of five disease-causing genetic mutations in a large mixed-breed dog population [2011-2012]. *PLoS One* 2017;12(11):e0188543.
6. Vapalahti K, Virtala AM, Joensuu TA, et al. Health and behavioral survey of over 8000 Finnish cats. *Front Vet Sci* 2016;3:70.
7. Inoue M, Hasegawa A, Sugiura K. Morbidity pattern by age, sex and breed in insured cats in Japan [2008-2013]. *J Feline Med Surg* 2016;18(12):1013-1022.
8. Egenvall A, Bonnett BN, Häggström J, et al. Morbidity of insured Swedish cats during 1999-2006 by age, breed, sex, and diagnosis. *J Feline Med Surg* 2010;12(12):948-959.
9. Franklin, IR. Evolutionary change in small populations. In: Soulé, ME, Wilcox BA (eds.) *Conservation Biology: an Evolutionary-Ecological Perspective*. Sunderland: Sinauer Associates, 1980;135-150.
10. Calboli FCF, Sampson J, Fretwell N, et al. Population structure and inbreeding from pedigree analysis of purebred dogs. *Genetics* 2008;179(1):593-601.
11. Dreger DL, Rimbault M, Davis BW, et al. Whole-genome sequence, SNP chips and pedigree structure: building demographic profiles in domestic dog breeds to optimize genetic-trait mapping. *Dis Mod & Mech* 2016;9(12):1445-1460.
12. Lipinski MJ, Froenicke L, Baysac KC, et al. The ascent of cat breeds: genetic evaluations of breeds and worldwide random-bred populations. *Genomics* 2008;91(1):12-21.
13. Kurushima JD, Lipinski MJ, Gandolfi B, et al. Variation of cats under domestication: genetic assignment of domestic cats to breeds and worldwide random bred populations. *Anim Genet* 2013;44(3):311-324.
14. Wade CM. Inbreeding and genetic diversity in dogs: results from DNA analysis. *Vet J* 2011;189(2):183-188 (abstract).
15. Clark DW, Joshi PK, Esko T, et al. Sex-specific inbreeding depression in humans. In *Proceedings. American Society of Human Genetics*, 2017;Pgm-Nr279 (abstract).
16. Janutta V, Hamann H, Distl O. Genetic and phenotypic trends in canine hip dysplasia in the German population of German Shepherd dogs. *Bert Munch Tierarztl Wochenschr* 2008;121(3-4):102-109 (abstract).
17. Engelhardt A, Stock KF, Hamann H, et al. A retrospective study on the prevalence of primary cataracts in two pedigrees from the German population of English Cocker Spaniels. *Vet Ophthalmol* 2008;11(4):215-221.
18. Safra N, Pedersen NC, Wolf Z, et al. Expanded dog leukocyte antigen (DLA) single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping reveals spurious class II associations. *Vet J* 2011;189:220-226.
19. Gresky C, Hamann H, Distl O. Influence of inbreeding on litter size and the proportion of stillborn puppies in dachshunds. *Bert Munch Tierarztl Wochenschr* 2005;118(3-4):134-139 (abstract).
20. van der Beek S, Nielen AL, Schukken YH, et al. Evaluation of genetic, common-litter, and within-litter effects on preweaning mortality in a birth cohort of puppies. *Am J Vet Res* 1999;60(9):1106-1110 (abstract).
21. Leroy G, Phocas F, Hedan B, et al. Inbreeding impact on litter size and survival in selected canine breeds. *Vet J* 2015;203:74-78.
22. Long P, Klei B. Inbreeding and longevity in Bernese Mountain Dogs website. Available at: www.slideserve.com/harvey/inbreeding-and-longevity-in-bernese-mountain-dogs
23. Voges S, Distl O. Inbreeding trends and pedigree analysis of Bavarian Mountain hounds, Hanoverian hounds and Tyrolean hounds. *J Anim Breed Genet* 2009;126(5):357-365.
24. Wright S. Coefficients of inbreeding and relationship. *Am Nat* 1922;56(645):330-338.
25. Leroy G. Genetic diversity, inbreeding and breeding practices in dogs: Results from pedigree analyses. *Vet J* 2011;189(2):177-182.
26. Leroy G, Danchin-Burge C, Palthiere I, et al. An ABC estimate of pedigree error rate: application in dog, sheep and cattle breeds. *Anim Genet* 2012;43(3):309-314.
27. Voith VL, Trevejo R, Dowling-Guyer S, et al. Comparison of visual and DNA breed identification of dogs and inter-observer reliability. *Am J Soc Res* 2013;3(2):17-29.
28. Mealey, K. *MDR1* gene mutations and drug therapy. *Clinician's Brief* 2016;5:14-20.
29. Wisdom Health™ www.wisdompanel.com.
30. Genoscooper Laboratories Oy. www.MyDogDNA.com
31. University of California-Davis Veterinary Genetics Laboratory. www.vgl.ucdavis.edu

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чтобы идти в ногу с прогрессом, практикующий ветеринарный врач должен в своей работе основываться на том, что генетически обусловленные заболевания у породистых кошек и чистокровных собак, а также у метисов (животных смешанной породы) встречаются довольно часто. Информация о породе, данные генетического скрининга и информация о генетическом разнообразии могут оказаться решающими при консультировании владельцев и лечении домашних животных. Методы исследования генома стали важными инструментами для анализа генетического разнообразия и патогенных мутаций. Если использовать их для получения релевантной информации о здоровье животных, это позволит нам как улучшить его, так и помочь сохранить и улучшить здоровье и генетическое разнообразие будущих поколений.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

Знания человечества в области генетики за последние несколько лет значительно увеличились. Как следствие этого – возросли и возможности, позволяющие проводить генетическое тестирование. Преимущества этого для ветеринарных врачей уже становятся очевидными. Именно об этом рассказывается в обзоре сложившегося положения дел, составленном докторами Фрейер и Хьюс.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

1. Генетика в настоящее время стремительно развивается, поэтому очень важно включить генетическое тестирование в ветеринарную практику будущего.

2. Исследование родословной может быть полезным инструментом в подборе индивидуального лечения для собак смешанных пород, поскольку определение породы по внешним признакам может быть ошибочным.

3. Из существующих в настоящее время методов генетического тестирования в ветеринарной клинической практике наиболее полезными могут быть следующие: установление родителей, тестирование на наличие прямых мутаций и анализ фенотипа.

4. Тестирование с целью выявления генетических заболеваний важно и для чистокровных животных, и для метисов, и грамотное применение таких тестов может позволить добиться снижения риска возникновения генетических заболеваний у домашних животных.

Введение

Большинство людей помнит из генетики разве что галапагосских вьюрков Дарвина и морщинистые горошины Менделя. Однако сфера знаний человечества в области генетики с тех времен сильно расширилась. По сути, за последние несколько лет люди узнали в этой области больше, чем за предыдущие сто лет. Было проведено секвенирование геномов самых распространенных видов животных, в том числе человека, собаки, кошки, лошади, свиньи, коровы и мыши. Благодаря новым приборам и инструментам ученые получили множество данных о том, как наследуются разные индивидуальные черты, а также наследственные заболевания. Эти данные меняют и подход, применяемый ветеринарными врачами к пациентам. Например, всего несколько десятилетий назад обнаружилось, что у некоторых колли препарат ивермектин вызывает возникновение серьезного побочного эффекта (см. стр. 14). Известно, что молекулярная причина этого явления заключается в небольшой делеции в гене множественной лекарственной устойчивости, которая подавляет функционирование жизненно важного насоса, отвечающего за транспорт лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер [2]. В настоящее время известно, что эта мутация не только присутствует у многих собак чистых и смешанных пород, а не только у колли, а также то, что она сказывается на действии множества препаратов, не только ивермектина [3]. Эта информация дает ветеринарному врачу возможность повысить свой уровень и результативность лечения пациентов. Понимание и использование достижений генетики позволяет ветеринарному врачу оказывать всестороннюю

помощь пациентам и убеждать владельцев животных в значимости этого лечения. Оно дает возможность подобрать индивидуальный план лечения для каждого пациента, адаптируя его не только к возрасту и условиям жизни пациента, но и к его породе. Выявление рисков, связанных с конкретными породами, и соответствующая корректировка лечения, назначенного пациенту, в соответствии с его породой, улучшает отношения клиента с ветеринарным врачом, а также позволяет раньше диагностировать патологии и провести необходимое медицинское вмешательство. В настоящее время большинство ветеринарных врачей при принятии решения о назначении лечения или при разговоре с владельцами уже учитывают различия, существующие между разными породами, однако важно разработать понятную и предсказуемую программу, которую можно применять ко всем представителям конкретной породы. Этот вопрос необходимо обсудить с клиентом на ранней стадии любого лечения, чтобы подготовить его и выработать наилучший план лечения, которого владелец животного сможет придерживаться. Хорошо информированные владельцы животных чаще посещают клинику для проведения регулярных осмотров, выполняют рекомендации по профилактике и раньше замечают, если их питомцы заболевают. Очевидно, что такой породоспецифичный подход к лечению и уходу легко применяется к той части пациентов, которая представлена чистопородными собаками или кошками, однако теперь это преимущество можно распространить и на животных смешанных пород. Анализ ДНК для определения присутствия чистокровных предков в недавней родословной у собак-метисов доступен уже десять лет, и технология его проведения постоянно

Джейми Л. Фрейер

DVM, Wisdom Health™, Ванкувер, Вашингтон, США

Джейми Фрейер родилась в Портленде, штат Орегон, и получила степень ветеринарного врача в Университете штата Орегон в 2009 году. После пятилетней работы в ветеринарии мелких животных в Портленде она сменила место работы на должность аналитика-консультанта в Wisdom Health™ (ранее Mars Veterinary). Она также изучает ветеринарию экзотических животных, поведение животных и генетику. Ей нравится работать со своими собаками и участвовать с ними в спортивных соревнованиях, в которых оценивается ловкость, соответствие стандартам породы и пастушьи навыки.



Анджела Хьюс

DVM, PhD, Wisdom Health™, Ванкувер, Вашингтон, США

Доктор Хьюс получила диплом ветеринарного врача, специализировалась в области ветеринарной генетики, защитила докторскую диссертацию по генетике, после чего занимала должность младшего клинического профессора в Калифорнийском университете в Дэвисе. В настоящее время она работает ветеринарным генетиком в Wisdom Health™, где ею был разработан Optimal Selection™, новый метод анализа для установления генетического соответствия собак, планируемых к разведению. Она также участвует в нескольких исследованиях генетики собак и кошек и в постоянном усовершенствовании тестов Wisdom Panel®, предназначенных для выявления генетических патологий, определения наследуемости признаков и родословной. Ее работы были опубликованы в нескольких научных изданиях; также ею были написаны материалы, вошедшие в учебники.

совершенствуется. Основываясь на этой информации, ветеринарный врач может помочь клиентам лучше понимать свою собаку и разработать для них индивидуальный план лечения и ухода. В настоящее время медицина ориентируется на то, чтобы учитывать данные анамнеза каждого пациента и работать с ними соответствующим образом.



Фенотипы и генотипы

Хотя многие владельцы животных и ветеринарные врачи считают, что они способны достаточно уверенно определить породу собаки по внешним признакам, таким как длина шерсти, окрас или другие характеристики, взаимосвязь породы с фенотипическими (внешними) чертами не настолько интуитивно понятна, как это может показаться. Некоторые признаки передаются способом простого доминантного/ рецессивного наследования, тогда как другие являются полигенными или формируются комбинацией нескольких генов, из-за чего бывает трудно определить породу, от которой этот признак передался конкретному животному. Кроме того, доминирующие черты могут проявляться во многих поколениях родословной собаки, так как их тип наследования делает их сравнительно легко отслеживаемыми.

Заблуждениям относительно внешнего вида животных нет числа. Например, часто считается, что потомство короткошерстной и длинношерстной собаки должно иметь шерсть средней длины; на самом деле почти во всех случаях короткая шерсть является доминантным признаком, поэтому у потомства от такого скрещивания шерсть чаще всего будет короткой. Другим примером может послужить мнение о том, что конкретный тип окраса (например, мраморные или коричневые пятна) уникален и свойственен только определенной породе; на самом деле насчитывается около двадцати пород, у которых может проявляться мраморный окрас, и куда больше пород, у которых встречаются коричневые пятна. Истина заключается в том, что у собак смешанной породы могут быть предки, выглядевшие совершенно иначе, а комбинации пород, которые могут показаться необычными, на самом деле довольно часто встречаются. Вот несколько примеров того, насколько сложно угадать родословную собаки, опираясь только на внешние



© Wisdom Health™ 2017

Рисунок 1. Собака слева была определена как помесь лабрадора и овчарки. В числе предков у собаки справа можно также предположить овчарку или, возможно, акита-ину. На самом деле обе собаки представляют собой помеси американского стаффордширского терьера и чау-чау. У обеих собак также наблюдаются некоторые доминирующие признаки: короткая шерсть, черный окрас и темная маска на морде

признаки, и как по-разному могут выглядеть собаки с похожими предками (Рисунки 1–3). На самом деле определить породу по внешним признакам намного сложнее, чем считают многие люди. Исследования показали, что такое определение чаще всего бывает неточным [4], поэтому при принятии важных медицинских решений не следует полагаться на визуальное определение породы. Чтобы в полной мере использовать генетические данные и информацию о породоспецифичных особенностях здоровья как у чистопородных пациентов, так и у метисов, ветеринарные врачи и сотрудники ветеринарных клиник должны обладать базовыми знаниями в области генетики, а также знать о разных типах и возможностях генетического и фенотипического тестирования.



© Wisdom Health™ 2017

Рисунок 2. Хотя эти собаки сильно различаются по внешности, обе они – помесь коккер-спаниеля и чихуахуа

●●● Обзор данных по генетике



Основным «чертежом», по которому строятся живые организмы, то есть генетическим материалом, является дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). ДНК состоит из двух полимерных нитей, составленных из нуклеотидных оснований: аденина, тимина, гуанина и цитозина. Эти нити могут копироваться при подготовке клетки к делению или транскрибироваться с образованием рибонуклеиновой кислоты (РНК), по которой синтезируются белки, необходимые для функционирования клетки или организма в целом. ДНК содержится в ядре большинства клеток организма, где она размещается в виде хромосом. У собак хромосомный набор состоит из 38 аутосом и пары половых хромосом X и Y, тогда как у кошек генетическая информация «упакована» в 18 аутосом и пару половых хромосом. Каждому детенышу достается по одному набору аутосом и одной половой хромосоме (X или Y) от каждого родителя. В каждой из этих хромосом цепочка нуклеотидов складывается в гены, которые,



«Понимание и использование последних достижений генетики позволяет ветеринарному врачу оказывать всестороннюю помощь пациентам и повышать информированность владельцев животных о ценности этих процедур».

Джейми Л. Фрейер



© Wisdom Health™ 2017

Рисунок 3. Эти собаки (обе – помеси американского стаффордширского терьера с йоркширским терьером) демонстрируют черту, называемую брудастостью – наличие бороды и бровей. Собак с этим признаком обычно относят к терьерам. Это доминантный признак, который зачастую проявляется через много поколений от предка, привнесшего его в родословную собаки, и этот факт затрудняет визуальное определение породы. У собаки справа также наблюдается признак, называемый хондродисплазией – укороченные конечности, обычно встречающееся у йоркширских терьеров

по сути дела, представляют собой инструкции для синтеза клеткой разных белков.

Собаки – один из самых разнообразных видов на Земле. Как могут представители одного вида настолько отличаться друг от друга, как отличается крошечный чихуахуа от огромного дога, и при этом нести в своих генах одни и те же «инструкции», записанные в ДНК? Могут. Потому что у каждого гена есть аллели. Аллели представляют собой небольшие изменения последовательности нуклеотидов в ДНК, которые часто передаются будущим поколениям. Некоторые аллели приводят к различиям в синтезируемых по ним белках, а это в свою очередь может привести к структурным или функциональным различиям между особями. Собаки одной породы часто обладают одинаковыми аллелями, поэтому они выглядят и ведут себя похоже.

В отличие от собак, у которых селекционное размножение на протяжении многих веков привело к возникновению сотен различных пород, большинство пород кошек были выведены только в прошлом веке и часто базируются на характеристиках только одного гена, например, окраса или типа шерстного покрова. Так, экзоты – это короткошерстные персидские кошки, а селкирк-рекс – это персидские кошки с курчавой шерстью. Таким образом, породы кошек (а значит, и их аллели) различаются между собой намного меньше, чем породы собак, поэтому у кошек наблюдается меньше породоспецифичных генетических заболеваний и морфологических различий. Хотя разработка методов генетического исследования, предназначенных для кошек, обычно отстает от аналогичных разработок для собак, она продолжается, и в настоящее время существует возможность выявления более 60 мутаций, приводящих к заболеваниям или формированию определенных признаков.



Возможности, которые дает генетическое тестирование

Пожалуй, самый очевидный плюс применения методов генетического тестирования – это возможность для заводчиков предупредить возникновение заболеваний, отбирая для разведения животных, которые не дадут больного потомства. Следует помнить, что носители заболеваний могут по-прежнему использоваться в программах разведения, если им подбираются соответствующие пары; также желательно, чтобы потомки потенциальных носителей также проходили тестирование перед разведением.

Помимо использования генетического тестирования для скринингового обследования перед включением в разведение, полученную информацию можно также использовать для разработки мер сохранения здоровья всей популяции. Как и человеческая медицина, ветеринарная медицина развивается в направлении индивидуализированного подхода, формируемого на основе оценки риска заболевания для конкретного животного, а широкое применение генетического тестирования и для чистопородных пациентов, и пациентов-метисов, становится нормой и способствует раннему выявлению заболеваний.



Генетическое тестирование

Существует несколько типов генетических тестов, разработанных специально для ветеринарных врачей. Один из таких тестов используется для проверки происхождения помета. При его проведении ДНК исследуется на предмет наличия генетических «маркеров», то есть мест в ДНК, у которых вследствие мутаций сформировались несколько аллелей, чтобы определить генетическое соответствие потомства предполагаемой самке или самцу. Эти же маркеры могут использоваться для подтверждения идентификации при проведении судебной экспертизы или в ситуациях, когда приходится иметь дело с утерянным или украденным домашним животным. Если известна конкретная мутация, вызывающая заболевание или формирующая признак, можно провести генетическое тестирование соответствующего места в ДНК животного, чтобы определить, носителем скольких копий мутантного гена является эта конкретная особь: одной или двух. Это называется тестированием на наличие прямых мутаций. Другие генетические тесты базируются на концепции сцепленного наследования. В этих тестах используются маркеры, примыкающие к рассматриваемому участку и позволяющие спрогнозировать его генотип.

Технология продолжает развиваться, и со временем становится возможным тестирование все большего количества маркеров. В связи с этим доступными для применения в исследовательских и коммерческих целях, включая скрининг генетических заболеваний у собак и у кошек, а также определение родословной у собак, становятся все более современные и сложные генетические тесты.



Фенотипическое тестирование

Хотя наши знания о наследуемости индивидуальных признаков и заболеваний быстро растут, все же есть некоторые наследственные патологии, которые, скорее всего, являются многофакторными или же наследственная причина которых остается неизвестной. Из-за этого невозможно определить, будет ли животное или его будущее потомство страдать от этого заболевания,

только лишь исследованием ДНК. Вместо этого пациента необходимо обследовать для выявления клинических признаков, которые могут указывать на присутствие у него искомого аллеля(ей).

Как упоминалось ранее, фенотип представляет собой внешнее проявление генотипа. То есть у собаки с аллелем, кодирующим коричневую шерсть, в фенотипе будет шерсть коричневого окраса. В число широко используемых методов фенотипического тестирования входит рентгенографическое обнаружение дисплазии тазобедренного и локтевого сустава, УЗИ для выявления заболеваний сердца, а также лабораторные исследования или физические обследования для выявления заболеваний глаз, щитовидной железы, кожи и органов слуха.



Разбор практических примеров

У каждой породы собак присутствуют свои генетические заболевания, риск которых необходимо учитывать. Например, ветеринарным врачам хорошо известно, что болезнь Виллебранда 1-го типа часто встречается у доберман-пинчеров или что у далматинов имеется предрасположенность к мочекаменной болезни вследствие повышенной концентрации мочевой кислоты в моче (гиперурикозурии). Генетические исследования продолжают выявлять наличие клинически значимых мутаций у представителей пород, для которых соответствующие заболевания ранее не считались характерными. В одном из исследований было установлено наличие нескольких мутаций у новых пород, в том числе гиперурикозурия у лаготто-романьоло, относительно редкой породы [5]. У собак смешанных пород существуют другие проблемы с выявлением генетических заболеваний, свойственные только им – в частности, необходимость определить, какие из выявленных генетических рисков перейдут в стадию клинических проявлений, чтобы обеспечить им надлежащий ветеринарный надзор и соответствующим образом проконсультировать владельцев.

Рисунок 4. У этой собаки, на четверть лабрадор-ретривера, случилось несколько эпизодов острой сосудистой недостаточности, прежде чем обнаружилось, что она несет две копии гена, вызывающего острую сосудистую недостаточность при повышении физической нагрузки. Эта информация позволит ее владельцу предотвратить такие эпизоды в будущем и уменьшить стресс, испытываемый владельцем, если они все-таки случатся



© Nikki Trost





«На самом деле определить породу по внешним признакам намного сложнее, чем считают многие, и чаще всего такое определение бывает неточным; при идентификации породы не следует полагаться только на догадки».

Анджела Хьюс

Одним из примеров может послужить случай полуторалетней собаки смешанной породы (на четверть лабрадор-ретривер, на четверть рэт-терьер и по 12,5 % сибирского хаски, золотистого ретривера и австралийской овчарки) по кличке Бир (**Рисунок 4**), которая любила бегать и играть в парке около дома. Два раза во время пробежек она падала и не могла встать без посторонней помощи. Оба раза владелец вез ее в клинику на осмотр. Медицинскую причину этих случаев выявить не удалось, Бир успешно восстанавливалась после каждого случая, однако для этого требовался пристальный присмотр владельца и некоторые финансовые затраты. Проведенное позже генетическое тестирование показало, что Бир является носительницей двух копий мутации в гене

dynamin 1, вызывающих острую сосудистую недостаточность при повышении физической нагрузки. Эта мутация встречается у нескольких разновидностей ретриверов (6). Исходя из этой информации, владельца проконсультировали о том, как следует действовать, чтобы избежать повторения таких случаев в будущем, и как лучше всего лечить собаку, если они все же произойдут. Также были не раз зарегистрированы случаи собак смешанной породы с одной или двумя копиями мутировавшего гена множественной лекарственной резистентности (ABCB1, ранее назывался MDR1). В этих случаях обычно наблюдается заметное замедление восстановления после процедур, проведенных под анестезией, при которой использовался ацепромазин и буторфанол. Известно, что мутация ABCB1 влияет на метаболизм и выведение обоих препаратов. По сообщениям владельцев и практикующих ветеринарных врачей, таким собакам требуется до четырех дней, чтобы вернуться к привычному уровню физической и когнитивной активности, тогда как собаки без мутации ABCB1, получавшие анестезию по тому же протоколу, обычно возвращаются к нормальному образу жизни уже на следующий день. Из-за этого рекомендуется для собак, у которых известно присутствие одной или двух копий мутации ABCB1, подбирать альтернативы этим препаратам или снижать дозировки. Обратите внимание, что по внешнему виду собаки смешанной породы не всегда можно определить, требуется ли ей тестирование на присутствие ABCB1. Многие ветеринарные врачи для определения пациентов, которым нелишне было бы провести тестирование на мутацию ABCB1, ориентируются на признак «белые лапы плохо переносят препараты». Однако эта примета на самом деле неверна: белые пятна (чаще всего на лапах) встречаются у многих собак, у которых нет в родословной овчарок, а у многих помесей с овчарками лапы не белые.

Таблица 1. Полезные ресурсы – источники информации о генетических заболеваниях

Название ресурса	Важные особенности	Сайты
Информационный центр здоровья собак	Централизованная база данных о здоровье собак, спонсируемая OFA. Породоспецифичные протоколы тестирования	www.caninehealthinfo.org
База данных о наследственных заболеваниях у собак	База данных генетических заболеваний в основном клинической направленности, с возможностью поиска	cidd.discoveryspace.ca
Реестр заболеваний глаз у домашних животных	База данных офтальмологических генотипов и фенотипов	www.ofa.org/diseases/eye-certification
Программа Genesis	Индивидуальные рекомендации по здоровью, составляемые по информации о породе и размерах животного	www.genesis4pets.com
Наследственные заболевания у собак	База данных о генетических заболеваниях и соответствующих ресурсах, снабженная поиском	www.vet.cam.ac.uk/idid
Международное партнерство собаководов	Многочисленные ресурсы о породах и их здоровье, в том числе блоги, онлайн-презентации и лекции	www.dogwellnet.com
Langford Vets	Список генетических заболеваний, встречающихся у разных пород кошек	www.langfordvets.co.uk/diagnostic-laboratories/diagnostic-laboratories/general-info-breeders/genetic-diseases-and-cat
My Breed Data	База данных о распространенности заболеваний, оснащенная поиском по породам и заболеваниям	www.mybreeddata.com
Менделеевское наследование у животных онлайн	База данных о генетических заболеваниях и соответствующих ресурсах, снабженная поиском	omia.org/home/
Фонд ортопедии для животных (OFA)	Информационный архив ДНК, в котором хранится информация о генотипах и фенотипах, предназначенная для исследований	www.offa.org
PennHip	Данные фенотипического тестирования при дисплазии тазобедренного сустава	www.pennhip.org
WSAVA Hereditary Рабочая группа по заболеваниям	Новости и ресурсы по генетическим заболеваниям	www.wsava.org/Education-1/Hereditary-Disease-Committee-Resources
	База данных тестов и лабораторий, доступных к применению в ветеринарной практике для собак и кошек	research.vet.upenn.edu/pennngen/AvailableTests/TestsAvailableatLabsWorldwide/tabid/7620/Default.aspx



Рисунок 5. Внешний вид этой собаки и породный состав ее родословной (помесь бигля, чихуахуа и померанского шпица) не обязательно говорят о необходимости проведения тестирования на присутствие мутации ABCB1. Тем не менее она является гетерозиготным носителем этой мутации, и эта информация должна в дальнейшем учитываться ветеринарным врачом при принятии решений о назначении лечения

Кроме того, поскольку у собак смешанных пород в прошлом обычно много поколений скрещивания с разными породами, мутация этого гена может обнаруживаться не только у собак с присутствием овчарок в недавней родословной (**Рисунок 5**).

Генетическое консультирование в ветеринарной практике

Если у пациента диагностируется заболевание, которое может оказаться наследственным, и есть возможность провести тестирование ДНК, его можно использовать



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время генетика представляет собой крайне интересную и быстро развивающуюся область ветеринарной медицины. Включение генетических данных в клиническую практику и учетывание породоспецифичных проблем улучшит медицинские и диагностические навыки ветеринарного врача, поможет владельцам понять причины и течение заболевания (а в некоторых случаях это позволит раньше начать лечение и отсрочить проявление клинических признаков заболевания), а также даст возможность заводчикам выводить более здоровое потомство. Узнавая больше о генетических заболеваниях и о методах тестирования, ветеринарный врач способствует тому, чтобы генетические заболевания у домашних животных протекали легче, а когда-нибудь, возможно, исчезли бы совсем.

для подтверждения диагноза, а также в некоторых случаях предоставить клиенту информацию о лечении и прогнозе течения заболевания, как описывается в вышеприведенных примерах. Если есть такая возможность, владельцу стоит порекомендовать сообщить заводчику результаты тестирования; порядочные заводчики заботятся о своих животных и стараются для улучшения породы разводить здоровых животных, дающих здоровое потомство. Кроме того, многие врожденные патологии, как наследственные, так и вызываемые факторами окружающей среды, могут проявляться спорадически, и заводчик не сможет улучшить свою программу разведения, если ему не предоставлять информацию о потомстве, которое у него получается.

Будущее

Хотя будущее ветеринарной медицины трудно предсказать, в настоящее время существует много интересных исследовательских программ с весомыми перспективами. Некоторые из этих исследований посвящены изучению генетического влияния на более сложные заболевания, в том числе на дисплазию тазобедренного сустава, аллергии и многие виды рака. Исследователи также пытаются лучше понять структуру и разнообразие пород, и их усилия позволили разработать инструменты, позволяющие заводчикам принимать такие решения, чтобы щенки и котята в полученных пометах были более здоровыми.

Тем не менее, у ветеринарного врача с обширной практикой могут возникнуть затруднения с поиском точной информации о распространенности заболевания среди представителей конкретной породы, особенно если эта порода редко встречается. Хорошими источниками информации являются сайты национальных клубов породы, некоторые ресурсы в интернете и недавно опубликованные учебники, информация в которых еще не утратила актуальность. Некоторые особенно полезные сайты приведены в **Таблице 1**.



ЛИТЕРАТУРА

1. Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, *et al.* Clinical observations in collies given ivermectin orally. *Am J Vet Res* 1987;48(4):684-685.
2. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, *et al.* Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *MDR1* gene. *Pharmacogenetics* 2001;11(8):727-733.
3. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, *et al.* Breed distribution and history of canine *MDR1-1Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(32):11725-11730.
4. Voith VL, Ingram E, Mitsouras K, *et al.* Comparison of adoption agency breed identification and DNA breed identification of dogs. *J Appl Anim Welf Sci* 2009;12(3):253-262.
5. Donner J, Kaukonen M, Anderson A, *et al.* Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016; 11(8):e0161005.
6. Patterson EE, Minor KM, Tchernatynskaia AV, *et al.* A canine *DNM1* mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nat Genet* 40:1235-1239.

Рекомендуемая литература

- Bell JS, Cavanagh KE, Tilley LP, *et al.* *Veterinary Medical Guide to Dog and Cat Breeds*. Jackson, WY. Teton NewMedia 2012
- Ackerman L. *The Genetic Connection: A guide to health problems in purebred dogs* 2nd ed. Lakewood, Co. AAHA Press 2011
- Gough A, Thomas A. *Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats* 2nd ed. Oxford, Blackwell 2010.
- Nicholas FW. *Introduction to Veterinary Genetics* 3rd ed. Oxford, OUP 2009.

ГЕН ABCB1 У СОБАК

Практикующим ветеринарным врачам следует учитывать, что колли отличаются повышенной чувствительностью к ивермектину. Однако куда менее известно, что ген, вызывающий эту повышенную чувствительность, встречается чаще, чем это кажется; кроме того, эта мутация может вызывать побочные реакции на многие другие препараты, кроме ивермектина, сообщает Синтия Коул.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Раньше этот ген назывался MDR1 (Multi-Drug Resistance, ген множественной лекарственной резистентности), в настоящее время называется ABCB1. Этот ген кодирует Р-гликопротеин (P-gp), транспортер АТФазы, который перемещает небольшие молекулы (субстраты) через клеточную мембрану. В 2001 году выяснилось, что прежде важность Р-gp недооценивали – именно в этом году было обнаружено, что мутация в гене ABCB1 является причиной повышенной чувствительности колли к ивермектину (1, 2). Первоначально считалось, что клиническая значимость мутации ограничивается макроциклическими лактонами, классом препаратов, включающим ивермектин, милбемицин оксим, селамектин и ряд других веществ, обычно используемых в качестве противопаразитарных препаратов. Однако в настоящее время известно, что существует длинный список субстратов Р-gp, многие из которых используются в обычной ветеринарной практике (Таблица 1). Вследствие мутации в гене ABCB1 синтезируется усеченная молекула соответствующего белка, и это приводит к тому, что у собак сильно повышается чувствительность к соответствующим препаратам: клинические признаки интоксикации могут возникать при введении собакам с одной или двумя копиями мутировавшего гена обычных терапевтических доз. Имеются сообщения о том, что при наличии этой мутации токсическое действие могут оказывать многие лекарственные препараты, в том числе лоперамид (Рисунок 1) (3), ацепромазин

(4) и препараты, используемые в химиотерапии: винкристин, винбластин и доксорубин (5).

●○○ Какие породы подвержены действию этой мутации?

Предполагается, что изначально мутация возникла у пастушьих собак в Великобритании в 1800-х годах (6). Хотя в настоящее время мутация присутствует у многих пород, родственных пастушьим собакам, ее распространение по другим породам было нелинейным. У колли наблюдается самая высокая частота этой мутации: в некоторых популяциях до 75 % животных могут быть носителями как минимум одной копии мутантного гена (6). Также он широко распространен у других пород, родственных пастушьим собакам – например, у австралийских овчарок и собак МакНаба. Генетический анализ показывает, что, скорее всего, мутация возникла единично, у общего предка пород, родственных пастушьим собакам. Однако внезапно выяснилось, что у двух пород побочной группы – длинношерстных гончих и шелковистых виндхаундов – также присутствует мутация ABCB1, причем, по-видимому, у них она возникла относительно недавно (6). Предполагается, что мутантный ген появился в геноме этих собак, когда эти породы были выведены несколько десятилетий назад, и его наследуемость очевидна. Таким образом, при выведении новых пород в их генотип могут быть случайно введены нежелательные факторы, такие как мутация ABCB1. Частота встречаемости мутации у некоторых наиболее распространенных пород приведена в Таблице 2.

●●○ Насколько велик риск этой мутации?

Многие ветеринарные врачи знают, что эта мутация встречается у пород собак, родственных пастушьим, однако не все из них осознают, что собаки смешанной породы также подвержены риску. Поскольку мутация наследуется как доминантная, даже собаки, имеющие одну копию гена, могут отрицательно реагировать на определенные препараты. В идеале тестирование на определение присутствия мутации ABCB1 необходимо всем собакам.

Для собак, у которых выявлено присутствие этой мутации, дозировки некоторых (хотя и не всех) препаратов, которые являются субстратами Р-gp, должны быть уменьшены. Степень уменьшения дозы зависит от конкретного препарата, а также от того, присутствует у собаки одна копия мутантного гена или две. Например, хотя дигоксин, циклоспорин, доксициклин, морфин и большинство

Таблица 1. Препараты, в настоящее время известные как субстраты Р-гликопротеина

Препараты, используемые в химиотерапии	Кардиологические препараты	Другие
Доксорубин Митоксантрон Паклитаксел Винбластин Винкристин	Дигоксин Дилтиазем Лозартан Хинидин Верапамил	Амитриптилин Фенитоин
Антибиотики	Стероиды	Опиаты
Доксициклин Эритромицин Итраконазол Рифампицин Тетрациклин	Альдостерон Кортизол Дексаметазон Эстрадиол Гидрокортизон Метилпреднизолон	Буторфанол Морфий Лоперамид
Иммунодепрессанты	Противорвотные препараты	Макроциклические лактоны
Циклоспорин А Такролимус	Домперидон	Ивермектин Милбемицин оксим Селамектин Моксидектин
H2-антигистамины	H1-антигистамины	
Циметидин Ранитидин	Фексофенадин Терфенадин	

Таблица 2. Породы, у которых встречается мутация ABCB1 (частота в %)*

Колли	70%
Австралийская овчарка, мини	50%
Австралийская овчарка	50%
Длинношерстный уиппет	50%
Колли МакНаба	30%
Шелковистый виндхаунд	30%
Чинук	25%
Английская овчарка	15%
Шелти	15%
Немецкая овчарка	10%
Бобтейл	5%
Бордер-колли	< 5%

других опиоидных анальгетиков являются субстратами P-гр, повышенной чувствительности к этим препаратам не наблюдается, поэтому в настоящее время корректировать их дозировки не рекомендуется [7].

Препараты, при введении которым собакам с мутациями ABCB1 необходима корректировка дозы, перечислены в Таблице 3 [7]. Для любого из препаратов, транспортируемых белком ABCB1, сложно подобрать общую корректировку дозы, поэтому безопаснее избегать введения этих препаратов собакам с мутацией или, если их применение необходимо, обратиться к специалисту по клинической фармакологии. Также консультация специалиста по клинической фармакологии требуется перед введением препаратов с узкими терапевтическими окнами (например, препаратов, применяемых в химиотерапии), поскольку их необходимо применять с особой осторожностью. Однако важно отметить, что все лекарственные препараты, разрешенные к применению государственными регулирующими органами (например, FDA, EMEA) для профилактики дирофиляриоза сердца у собак, считаются безопасными и эффективными независимо от присутствия у собаки мутации ABCB1. Более высокие дозы макроциклических лактонов, которые обычно используются для лечения таких заболеваний, как демодекоз, могут быть токсичными для собак-носителей мутации ABCB1, а для щенков или ослабленных животных – даже летальными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутация ABCB1 присутствует не только у колли или у пород, родственных пастушьим собакам, но и у многих других пород собак. У собак смешанных пород риск может быть даже выше, потому что ветеринарный врач может не подозревать о возможности присутствия у них этой мутации и поэтому не провести анализ на статус гена ABCB1. Хотя токсическое воздействие, оказываемое ивермектином и другими макроциклическими лактонами, теснее всего связано с мутацией ABCB1, многие другие широко используемые в ветеринарии препараты также являются субстратами P-гр. Ветеринарным врачам стоит рекомендовать проверку статуса ABCB1 всем собакам, чтобы обеспечить своим пациентам самое безопасное и эффективное лечение.

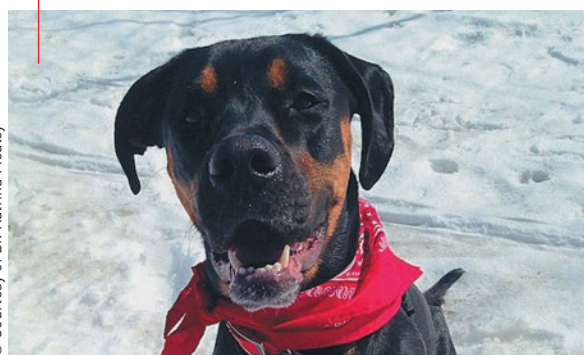
Синтия Коул

DVM, PhD, дипл. ACVCP, Wisdom Health™, Портленд, Орегон, США



Доктор Коул получила квалификацию в колледже ветеринарной медицины Университета Флориды и начала свою карьеру в академических кругах, после чего работала в нескольких фармацевтических компаниях, выпускающих лекарственные препараты для животных. В 2014 году она заняла должность директора по исследованиям и разработкам в компании Wisdom Health™ (ранее Mars Veterinary) и в настоящее время является генеральным директором компании.

Рисунок 1. У Рокси после введения «терапевтической» дозы лоперамида проявились симптомы неврологических нарушений. Проведенное после этого генотипирование показало, что у нее присутствует две копии мутации ABCB1



© Courtesy of Dr. Katrina Mealey

Таблица 3. P-гр-субстраты, используемые в обычной ветеринарной практике, при введении которым собакам с мутациями ABCB1 необходима корректировка дозы [7]

Ацепромазин
Буторфанол
Апоморфин
Лоперамид
Ивермектин*
Милбемицин*
Моксидектин*
Селамектин*
Препараты для химиотерапии (Винбластин, Винкристин, Доксорубицин, Паклитаксел)

*Разрешенные к применению FDA препараты для профилактики дирофиляриоза сердца считаются безопасными независимо от присутствия у собаки мутации ABCB1.



ЛИТЕРАТУРА

1. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *MDR1* gene. *Pharmacogenetics* 2001;11:727-733.
2. Roulet A, Puel O, Gesta S, et al. *MDR1*-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol* 2003;460:85-91.
3. Sartor LL, Bentjen SA, Trepanier L, et al. Loperamide toxicity in a collie with the *MDR1* mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Vet Intern Med* 2004;18:117-118.
4. Deshpande D, Hill KE, Mealey KL, et al. The effect of the canine *ABCB1-1Δ* mutation on sedation after intravenous administration of acepromazine. *J Vet Intern Med* 2016;30:636-641.
5. Mealey KL, Northrup NC, Bentjen SA. Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the *MDR1* deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Am Vet Med Assoc* 2003;223:1453-1455.
6. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, et al. Breed distribution and history of canine *MDR1-1Δ*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11725-11730.
7. Washington State University, Veterinary Clinical Pharmacology Lab website. Problem Drugs. Available at: (<https://vcpl.vetmed.wsu.edu/problem-drugs>)

МЕДЬ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГЕПАТИТ У СОБАК

Медь-ассоциированный гепатит, вызванный избыточным поступлением меди в организм, уже много лет как хорошо изучен у бедлингтон-терьеров, и в настоящее время дефектный ген у этой породы почти ликвидирован, однако другие породы все еще подвержены риску этого заболевания, о чем говорит в своей работе Хилле Фитен.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение

Медь является необходимым микроэлементом, который играет жизненно важную роль в самых разных биологических процессах. Однако в избыточных количествах медь чрезвычайно токсична, поскольку свободные ионы меди вызывают образование активных форм кислорода, повреждающих белки, липиды и ДНК. Для предотвращения этого токсического воздействия гомеостаз меди в организме жестко регулируется с помощью различных медьсвязывающих белков (1).

Медь, содержащаяся в пище или питьевой воде, всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). На базолатеральной стороне энтероцитов располагается транспортер меди АТР7А, осуществляющий перемещение атомов меди через базолатеральную мембрану в воротную систему сосудов (Рисунок 1). Через воротную систему медь попадает в печень, которая играет центральную роль в метаболизме, накоплении и выведении этого элемента. Внутри гепатоцитов медь захватывается специализированными клеточными органеллами и включается в состав белков, где выполняет различные функции. Гепатоциты также выполняют функцию накопления меди и регулируют перераспределение меди в другие органы. Избыток меди транспортируется через мембрану комплекса Гольджи гепатоцитов и выводится с желчью. В этом процессе экскреции важную роль играет транспортер меди АТР7В, который структурно связан с АТР7А (Рисунок 1). Предполагают, что белок COMMD1 необходим для правильного функционирования АТР7В в процессе выведения избытка меди с желчью.

Важность транспортеров АТР7А и АТР7В в гомеостазе меди подтверждается разрушительными проявлениями наследственных дефектов в каждом из этих белков у пациентов. У детенышей с мутациями в АТР7А развивается болезнь Менкса – смертельное заболевание, которое характеризуется тяжелым дефицитом меди и неврологическими нарушениями (2). Мутации в гене АТР7В вызывают у людей болезнь Вильсона, при которой избыточное накопление меди в тканях печени и нейронах приводит к печеночной недостаточности и/или неврологическим либо психическим расстройствам (3).

Этиология

Медь-ассоциированный гепатит, вызванный избыточным накоплением меди в тканях печени у собак, похож на болезнь Вильсона у людей, за исключением того факта, что у собак не формируется узнаваемый неврологический фенотип. Яркий пример наследственного медь-ассоциированного гепатита встречается у бедлингтон-терьеров (Рисунок 2). У этой породы делеция второго экзона гена COMMD1 приводит к полному отсутствию белка COMMD1 в печени, вследствие чего выведение меди с желчью снижается (Рисунок 1) (4). У этой породы предельные значения содержания меди в печени могут составлять до 10 000 мг/кг сухой массы печени, а накопленная в тканях печени медь неизбежно приводит к циррозу печени. К счастью, с развитием ДНК-тестирования это заболевание в популяции бедлингтон-терьеров удалось почти полностью искоренить.



Хилле Фитен

DVM, PhD, дипл. ECVIM-CA, магистр наук (генетическая эпидемиология), факультет ветеринарной медицины, Университет Утрехта, Нидерланды

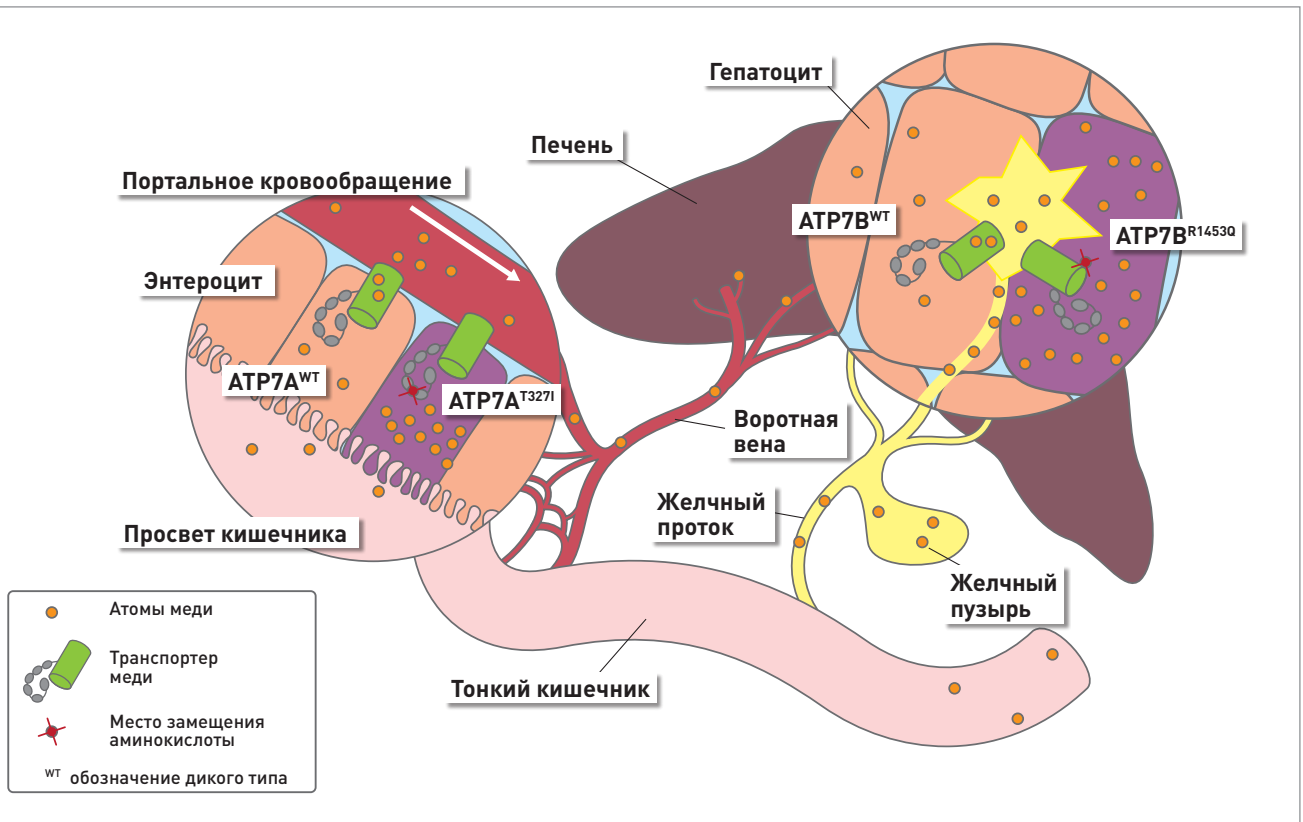
Окончив в 2006 году Университет Утрехта, в 2011 году доктор Фитен получила степень магистра в области генетической эпидемиологии в Университете Эразма Роттердамского, после чего занялась докторской диссертацией, посвященной медь-ассоциированному гепатиту у лабрадор-ретриверов. В настоящее время она работает в Университете Утрехта специалистом по внутренним болезням со специализацией по гепатологии, а также является президентом Общества сравнительной гепатологии. Недавно она была назначена директором Центра генетической экспертизы домашних животных, который ставит своей целью снижение частоты наследственных заболеваний у собак и кошек.

У ряда других пород медь-ассоциированный гепатит выявляется все чаще. Исследования родословной, проведенные у лабрадор-ретриверов, доберманов, вест-хайленд-уайт-терьеров, скай-терьеров и далматинцев, подтверждают наследственную природу этой патологии. При исследовании лабрадор-ретриверов были обнаружены мутации в генах переносчиков меди АТР7А и АТР7В с соответствующим снижением или повышением содержания меди в печени (5); также обнаружилось, что самки сильнее предрасположены к этому заболеванию. Кроме того, между потреблением меди с кормом и

содержанием меди в печени была обнаружена значимая корреляция, из чего следует, что потребление меди с кормом представляет собой фактор риска развития медь-ассоциированного гепатита.

У других пород собак можно предположить аналогичную сложную этиологию развития медь-ассоциированного гепатита: мутация соответствующих генов создает предрасположенность к заболеванию, однако возможность развития клинических проявлений заболевания зависит от внешних факторов, в особенности от потребления меди (6).

Рисунок 1. На диаграмме показано, как всасывание и выведение меди регулируются транспортерами АТР7А и АТР7В. АТР7А, расположенный на базолатеральной мембране энтероцитов, обеспечивает перемещение меди из энтероцитов в портальные сосуды. После этого медь поглощается гепатоцитами, а избыток меди выводится с желчью, и этот процесс обеспечивается АТР7В. У бедлингтон-терьеров делеция в гене *COMMD1* приводит к полному отсутствию белка *COMMD1* в печени, вследствие чего выведение меди с желчью снижается. У лабрадор-ретриверов влияние на гомеостаз меди может оказывать комбинация мутаций в белках АТР7А и АТР7В (5). Накопление меди в печени может происходить вследствие снижения активности белка АТР7В, вызванного замещением аминокислоты АТР7В^{R1453Q}. Этот эффект ослабляется, если функция АТР7А одновременно подавляется заменой аминокислоты АТР7А^{T327I}, что приводит к накоплению меди в энтероцитах и последующему увеличению выведения меди с фекалиями. Отдельное наличие мутации АТР7А теоретически создает предрасположенность к дефициту меди





© Shutterstock

Рисунок 2. Яркий пример наследственного медь-ассоциированного гепатита встречается у бедлингтон-терьеров. Однако с развитием ДНК-тестирования это заболевание у бедлингтон-терьеров удалось почти полностью искоренить

●●● Клинические признаки

На ранних стадиях накопления меди в печени, до того, как начнется выраженное повреждение тканей печени, клинические признаки у собак обычно отсутствуют. Когда медь продолжает накапливаться, вызывая повреждение гепатоцитов, одним из первых отклонений от нормы, обнаруживаемым лабораторными методами, становится повышение уровня трансаминаз, особенно АЛТ, однако оно пока что может быть очень незначительным. Процесс обычно протекает в хронической форме, и циклы накопления меди, повреждения гепатоцитов, фагоцитоза поврежденных гепатоцитов, заполненных медью, макрофагами, инициирования воспаления и фиброзирование повторяются много раз. Клинические признаки проявляются лишь тогда, когда гепатит становится сильно выраженным или когда развивается цирроз печени. Возраст возникновения первых клинических проявлений может варьироваться от 2–11 лет, хотя у большинства собак они проявляются в среднем возрасте (6–7 лет). Сначала клинические признаки могут быть малозаметными и неспецифическими: снижение активности, снижение аппетита и рвота. По мере прогрессирования



«Гистологическое исследование ткани печени – единственный способ диагностики медь-ассоциированного гепатита у других пород, кроме бедлингтон-терьеров».

Хилле Фитен

заболевания клиническая картина будет развиваться с появлением признаков, характерных для конечной стадии заболевания печени, включающих потерю веса, желтуху, асцит и гепатоэнцефалопатию. Клинические признаки могут сопровождаться повышением уровней ферментов печени, билирубина и желчных кислот, снижением уровней альбумина и коагуляционных факторов (особенно фибриногена), а также развитием портальной гипертензии и формированием коллатерального кровообращения с повышением уровня аммиака в крови. По отклонениям от нормы, выявляемым клиническими и лабораторными методами, невозможно отличить заболевание печени, вызванное избыточным накоплением меди, от хронического гепатита, вызванного любой другой причиной. У бедлингтон-терьеров зафиксированы гемолитические кризы, возникающие вследствие массивного выброса меди из гепатоцитов в кровяное русло, однако у других пород такое явление не встречалось. У некоторых пород собак, в том числе у лабрадор-ретриверов, описан синдром Фанкони, развивающийся вследствие одновременного накопления меди в проксимальных почечных канальцах. Это состояние обратимо при использовании хелаторной терапии [7].

●●● Диагностика

Гистологическое исследование ткани печени представляет собой единственный способ диагностики медь-ассоциированного гепатита у других пород собак, кроме бедлингтон-терьеров. У этой породы болезнь наследуется моногенно, и наличие двух копий мутации гена COMMD1 неизбежно приводит к развитию медь-ассоциированного гепатита, если этот элемент присутствует в пище или питьевой воде.

У лабрадор-ретриверов прогнозирование риска по анализу генов АТР7А и АТР7В может быть обоснованным, если у собаки присутствует пограничный генотип. Однако фактическое содержание меди в организме зависит от потребления меди в течение жизни собаки. Этот параметр часто бывает трудно оценить, и это усложняет достоверность прогнозирования риска для конкретной собаки исключительно по данным генотипирования. Биопсия печени исследуется с применением обычного окрашивания гематоксилин-эозином, для обнаружения ретикулина используется метод Гордона и Свита, рубеоноводородная кислота или роданин – для обнаружения меди. Локализация отложенной меди в центроlobулярной зоне печеночных долек характерна для первичной интоксикации медью. Гепатоциты, в которых откладывается медь, окружены воспалительным мононуклеарным или смешанным инфильтратом. На более поздних стадиях болезни можно наблюдать апоптоз и некроз пораженных гепатоцитов и заполнение макрофагов (клеток Купфера) медью, которое может обнаруживаться в сочетании с центроlobулярным гепатоцитарным накоплением меди (**Рисунок 3**). На еще более поздних стадиях заболевания наблюдаются апоптоз, некроз, регенерация и типичный центрo-центральнyй мостовидный фиброз, которые на финальной стадии приводят к микроузловому или крупноузловому циррозу печени.

Для количественного определения содержания меди в печени применяется гистологическая система классификации от 0 (отсутствие накопления меди) до 5 баллов (диффузное панlobулярное присутствие гепатоцитов с многочисленными медьсодержащими гранулами, обычно с присутствием медьсодержащих макрофагов). Оценка 2 балла или выше расценивается как отклонение от нормы. Если медь обнаруживается при гистологическом исследовании, целесообразно исследовать содержание

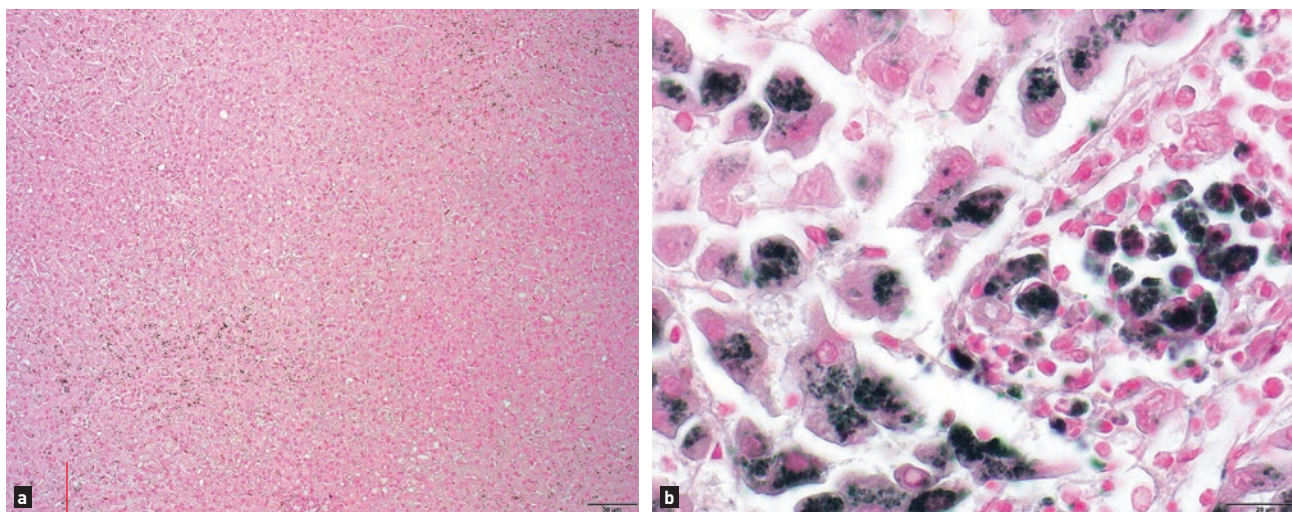


Рисунок 3. Гистологические изображения печени у собаки с интоксикацией медью (окраска рубеоанодородной кислотой). По шкале оценки содержания меди эта собака получила 3+. Отчетливо видно зональное распределение меди с накоплением в центрлобулярных зонах (a). При увеличении видны скопления меди в гепатоцитах, что указывает на произошедшее ранее повреждение гепатоцитов с последующим фагоцитозом продуктов клеточного распада и меди (b)

меди в дополнительном образце ткани печени. Концентрацию меди в тканях печени можно количественно оценить путем облучения биоптатов и измерения индуцированной радиоактивности меди, либо спектрофотометрическими методами. Образцы биопсии печени сначала подвергаются вакуумной сушке, все значения рассчитываются на сухую массу образца (СМО). Концентрация меди в диапазоне 150–400 мг/кг СМО считается нормальной для собаки. У бедлингтон-терьеров может встречаться концентрация меди в печени выше 10000 мг/кг СМО, тогда как у других пород собак зарегистрирована концентрация до 4000 мг/кг СМО.



Варианты лечения

Терапевтический подход к лечению медь-ассоциированного гепатита заключается в создании отрицательного баланса меди. Его можно достигнуть путем ограничения потребления меди или предотвращения всасывания меди путем добавления дополнительного количества цинка в рацион, а также путем стимулирования выведения меди с помощью хелаторов.

Диетотерапия

Ограничения потребления меди можно добиться назначением диеты с низкой концентрацией меди и прекращением использования медьсодержащих минеральных добавок. Сбалансированные диеты с низким содержанием меди для собак имеются в продаже, обычно они называются «диеты при заболеваниях печени». Например, в рационах ROYAL CANIN – это ветеринарная диета HEPATIC. Дополнительным преимуществом этих диет является то, что их можно давать собакам с признаками гепатоэнцефалопатии; они также обычно отличаются хорошими вкусовыми качествами, что может быть актуально для животных со сниженным аппетитом. Корректировка диеты может предотвратить дальнейшее накопление меди у собак на ранних стадиях заболевания (8), однако реакция на диету у разных животных может быть различной, поэтому необходимо по-прежнему непрерывно контролировать концентрацию меди в печени. У бедлингтон-терьеров с экстремально высоким накопле-

нием меди в печени одной только корректировкой диеты, без применения других методов, обойтись не получится. После успешной хелаторной терапии в долгосрочной перспективе полезно назначение диеты с низким содержанием меди и высоким содержанием цинка, поскольку такой рацион замедляет повторное накопление меди в печени (9). Цинк снижает всасывание меди в желудочно-кишечном тракте, так как он срабатывает катализатором металлотионеинов в энтероцитах, которые связывают медь. При обновлении энтероцитов медь, связанная в них, выводится с фекалиями. Некоторым собакам для предотвращения прогрессирования заболевания может оказаться достаточно одного курса D-пеницилламина и последующей корректировки рациона.

Хелаторная терапия

D-пеницилламин связывает медь с SH-группой и способствует выведению меди с мочой (10). Он образует относительно стабильные хелаты со всеми биологически активными металлическими микроэлементами, включая железо и цинк, а также способствует выведению этих металлов с мочой. Рекомендуемая доза составляет 10–15 мг/кг два раза в день. Для усиления абсорбции

Таблица 1. Препараты, применяемые для лечения медь-ассоциированного гепатита

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Примечания
D-пеницилламин	10–15 мг/кг каждые 12 часов, отдельно от еды	Отсутствие аппетита, рвота	Наиболее часто используемая модель прогнозирования продолжительности лечения, применяемая для лабрадор-ретриверов (11)
Соли цинка; - ацетат цинка - глюконат цинка - сульфат цинка	5–10 мг пищевого цинка/кг дважды в сутки	Обычно хорошо переносится, однако могут возникать побочные реакции ЖКТ	В клинических случаях не применяется как единственный препарат. Медленное начало действия. Необходим мониторинг концентрации цинка в плазме крови

препарат следует давать за 1–2 часа до кормления или после него (**Таблица 1**). D-пеницилламин всасывается в желудке и верхних отделах кишечника. В качестве побочных эффектов у собак часто встречаются отсутствие аппетита и рвота, однако их можно избежать, постепенно увеличивая дозу. Кроме того, возникновение побочных эффектов может зависеть от того, какая форма препарата используется (составные капсулы или таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой). Лечение следует продолжать до тех пор, пока не будет достигнута нормализация содержания меди в печени. Для определения этого момента необходимо регулярно проводить биопсии печени для оценки концентрации меди (**Рисунок 4**). Бедлингтон-терьерам обычно требуется пожизненное непрерывное лечение D-пеницилламином, тогда как у других пород непрерывное лечение этим препаратом может привести к дефициту меди, а в некоторых случаях и цинка. Таким собакам рекомендуется курсовой режим лечения с ежегодным гистопатологическим исследованием биопсии печени. Необходимая продолжительность лечения рассчитывается исходя из концентрации меди в биопсии печени до начала лечения [11].

Цинк

Пероральный прием цинка блокирует всасывание меди в энтероцитах. Рекомендуемая доза составляет 5–10 мг пищевого цинка на кг массы животного два раза в сутки (**Таблица 1**), при этом сначала используются дозировки из верхней части диапазона, затем дозировка снижается, и полученная доза поддерживается длительное время [12]. Рекомендуется давать препарат за 1–2 часа до или после кормления, так как пища может снизить эффективность препарата.

Избыточное поступление цинка в организм может быть вредным; при уровне цинка в плазме выше 1000 мкг/дл может развиваться гемолиз, поэтому для обеспечения безопасности во время лечения необходимо контролировать уровень цинка в плазме. Следует учитывать, что может потребоваться около трех месяцев, прежде чем перорально принимаемые препараты цинка обеспечат эффективное блокирование всасывания меди в кишечнике, поэтому при лечении клинических случаев медь-ассоциированного гепатита не рекомендуется ограничиваться только применением препаратов цинка.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медь-ассоциированный гепатит представляет собой наследственное заболевание, при котором важным фактором риска является поступление меди с пищей. Это состояние бывает сложно как диагностировать, так и лечить, так как клинические признаки часто возникают лишь после начала повреждения тканей печени, а специфических для медь-ассоциированного гепатита клинических и клиничко-патологических аномалий не существует. Собаки, страдающие этим заболеванием, могут прожить столько же, сколько живут здоровые животные, при относительно ранней диагностике, постоянном контроле и своевременном вмешательстве.



© Hille Fieten

Рисунок 4. Для контроля концентрации меди, позволяющего оценить эффективность лечения, необходимо регулярное проведение биопсии печени (например, методом введения полых игл под контролем УЗИ)



ЛИТЕРАТУРА

- Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat Chem Biol* 2008;4:176-185.
- Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases — emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol* 2011;7:15-29.
- Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089-2111.
- van de Sluis B, Rothuizen J, Pearson PL, et al. Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in a purebred dog population. *Hum Mol Genet* 2002;11:165-173.
- Fieten H, Gill Y, Martin AJ, et al. The Menkes and Wilson Disease genes counteract in copper toxicosis in Labrador Retrievers: a new canine model for copper metabolism disorders. *Dis Model Mech* 2016;9:25-38.
- Fieten H, Hooijer-Nouwens BD, Biourge VC, et al. Association of dietary copper and zinc levels with hepatic copper and zinc concentration in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med* 2012;26:1274-1280.
- Langlois DK, Smedley RC, Schall WD, et al. Acquired proximal renal tubular dysfunction in 9 Labrador Retrievers with copper-associated hepatitis (2006-2012). *J Vet Intern Med* 2013;27:491-499.
- Fieten H, Biourge VC, Watson AL, et al. Dietary management of Labrador Retrievers with subclinical hepatic copper accumulation. *J Vet Intern Med* 2015;29:822-827.
- Fieten H, Biourge V, Watson A, et al. Nutritional management of inherited copper-associated hepatitis in the Labrador Retriever. *Vet J* 2014;199:429-433.
- Fieten H, Hugen S, van den Ingh TS, et al. Urinary excretion of copper, zinc and iron with and without D-penicillamine administration in relation to hepatic copper concentration in dogs. *Vet J* 2013;2:468-473.
- Fieten H, Dirksen K, van den Ingh TS, et al. D-penicillamine treatment of copper associated hepatitis in Labrador Retrievers. *Vet J* 2013;196:522-527.
- Brewer GJ, Dick RD, Schall W, et al. Use of zinc acetate to treat copper toxicosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992;201:564-568.

МОЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ... ПЕРИАНАЛЬНАЯ ФИСТУЛА У СОБАК

Перианальная фистула – распространенная и сложно решаемая проблема, которая очень часто встречается в клинической практике. Это хроническое прогрессирующее заболевание, которое порой становится настоящим испытанием для ветеринарного врача. Однако Линдси Маккей предлагает несколько рекомендаций по оптимизации лечения и снижению риска рецидива.

Линдси У. Маккей

DVM, дипл. ACVD, VCA
Arboretum View Animal
Hospital, Чикаго, Иллинойс,
США



Доктор Маккей окончила Университет Флориды в 2003 году, в 2007 году занялась частной дерматологической практикой, став в том же году сертифицированным специалистом по дерматологии. Она активно продолжает свое образование, а также принимает участие в клинических исследованиях, изучающих новые методы лечения атопического дерматита и зуда у собак.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



●●○○ Введение

Перианальная фистула (ПАФ), также называемая анальным фурункулезом у собак – это заболевание, при котором в коже и более глубоких тканях вокруг анальной области у собак образуются свищевые каналы. У большинства пораженных животных заболевание протекает болезненно и изнурительно, клинические признаки варьируются от вылизывания пораженной области до кровотечений и запаха, затрудненной дефекации или даже непроходимости. Хотя это заболевание обнаруживается у собак разных пород, у немецких овчарок оно встречается чаще, что свидетельствует о генетической предрасположенности. Для сохранения качества жизни заболевших животных важно раннее распознавание и раннее начало лечения. Крайне важное значение имеет контакт с владельцем животного, так как большинству

собак для сохранения болезни в ремиссии требуется длительная поддерживающая терапия.

●●○○ Этиология

С тех пор, как ПАФ был впервые описан в 1960-х годах, наши представления об этом заболевании сильно изменились. Первоначально считалось, что на его возникновение влияют анатомические факторы, такие как (i) широкий хвост, (ii) низко посаженный хвост и (iii) повышенная плотность апокринных потовых желез в области, окружающей анальное отверстие [1]. На протяжении десятилетий заболевание лечилось хирургическим вмешательством, начиная от ампутации хвоста, санации и ушивания свищевых ходов до удаления анального мешка. Хотя в некоторых случаях хирургическое вме-

шательство и бывает необходимо, в настоящее время большинство ветеринарных врачей обычно применяют медикаментозное лечение. Этот новый подход исходит из более позднего понимания того, что это заболевание – по крайней мере частично – обусловлено нарушением функций иммунитета. ПАФ у собак обладает многими чертами, напоминающими некоторые варианты болезни Крона у людей, включая клинические признаки, гистопатологию и реакцию на лечение циклоспорином (2–6). Считается, что болезнь Крона развивается из-за того, что иммунные клетки атакуют собственные клетки желудочно-кишечного тракта или реагируют на связанные с ним микробные антигены (7). Специфический антиген, являющийся причиной заболевания, у собак с ПАФ до сих пор не выявлен, однако предполагается, что воспаление индуцируется неадекватным иммунным ответом на нормальную микрофлору фекалий или кожи перианальной области (5). Кроме того, как и у людей, у собак была выявлена генетическая предрасположенность к развитию заболевания (8, 9): более 80 % собак с диагнозом ПАФ – немецкие овчарки (10). Исследования показали, что у немецких овчарок со специфическим аллелем и гаплотипом класса II MHC (главного комплекса гистосовместимости) перианальная фистула развивается в пять раз чаще, чем у других пород (9). Наконец, существует мнение о значимой корреляции между ПАФ, колитом и пищевой аллергией у собак (11). Таким образом, ПАФ отличается сложным многофакторным патогенезом, который, вероятно, различается у разных собак, особенно у других пород, кроме немецких овчарок.



Клинические признаки и диагностика

Диагноз ПАФ устанавливается на основании корреляции поведения животного, анамнеза, клинических признаков и результатов физикального обследования. Среди симптомов, о которых сообщают владельцы собак, страдающих ПАФ, чаще всего встречаются болезненная дефекация, напряжение при дефекации, кровь в стуле, запор или непроходимость, понос или лентообразный стул, учащенная дефекация, гнойные выделения и/или кровотечение из перианальной области, вылизывание перианальной области, неприятный запах и/или потеря веса (10). При осмотре перианальной области обычно наблюдаются множественные свищевые ходы, которые в тяжелых случаях могут захватывать всю перианальную область, а также мокнущий дерматит и кровянисто-гнойные выделения (**Рисунки 1–3**). В физикальное обследование должно входить ректальное обследование; учитывая болезненность, которой сопровождается это заболевание, для получения точной клинической оценки может потребоваться применение седативных препаратов или общая анестезия. Очень важно правильно диагностировать ПАФ и отличить его от других сходных заболеваний: хронического абсцесса анального мешка с образованием вторичных свищей, колита, перианальных опухолей (в том числе аденокарциномы анального мешка), разъедающих поражений и/или необработанных ран от собачьих укусов (1). Исследования показали, что у 50 % пациентов с ПАФ на гистопатологии диагностировался также колит (12). Поскольку у колита и перианальной фистулы могут быть очень схожие клинические признаки, при одновременном наличии и ПАФ, и колита для окончательного определения степени заболевания может потребоваться проведение колоноскопии и биопсии. Перианальные фистулы также могут распространяться на анальный мешок, и это может повлиять на общий прогноз, так как в этих случаях лечение перианальных фистул осложняется, а частота рецидивов увеличивается. Цитологическое исследование перианальной области также может быть необходимо для выявления вторичных инфекций, например, инфицирования бактериями *Staphylococcus*. Если в воспалительных клетках обнаруживаются внутриклеточные бактерии, особен-



Клинические проявления

Хотя ПАФ чаще всего встречается у немецких овчарок (по данным исследований, к этой породе относятся 84 % собак, страдающих ПАФ), это заболевание также встречается у животных других пород: лабрадор-ретриверов, английских бульдогов, биглей, спаниелей, колли, бордер-колли и бобтейлов, а также у собак смешанной породы (10). Это заболевание чаще встречается у собак среднего возраста (средний возраст манифестации составляет от четырех до семи лет), однако предрасположенность, сцепленная с полом, не выявлена (10).

Рисунок 1. Легкий случай перианальной фистулы с небольшим количеством мелких свищевых ходов



© Lindsay McKay

Рисунок 2. Умеренный случай перианальной фистулы с несколькими крупными свищевыми ходами

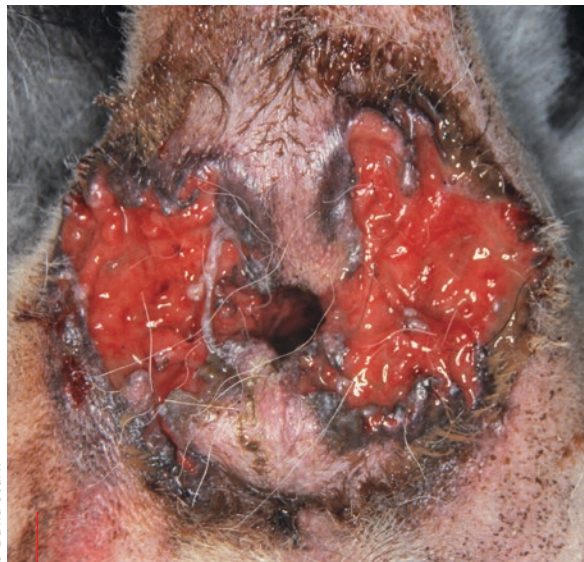


© Lindsay McKay



© David Scarff

Рисунок 3. Тяжелый случай периаанальной фистулы с поражением периаанальной области почти на 365 градусов



© David Scarff

Рисунок 4. Тяжелый случай периаанальной фистулы с крупными свищевыми ходами, захватывающими периаанальные ткани, анус и продолжающимися в прямую кишку

но диплококки, это может быть признаком вторичной бактериальной инфекции кожи, при которой необходимо применение антибактериальных препаратов.

●●●●● Лечение

ПАФ – хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, которое со временем становится тяжелее и склонно к периодическим обострениям. Спонтанное излечение случается крайне редко, обычно для стабилизации ремиссии заболевания требуется длительное лечение [10]. Для лечения этого заболевания используется сочетание медицинских процедур, корректировки диеты и в некоторых случаях хирургического вмешательства.

Хирургическое лечение

Хотя изначально ПАФ описывалась как анатомическая проблема, нуждающаяся в хирургической коррекции, в настоящее время основой терапевтического подхода является медикаментозное лечение. Хирургическое вмешательство обычно осуществлялось с целью удаления некротизированных тканей и разрушения эпителиальной выстилки для предотвращения рецидива, однако показатель успешности такого лечения варьировался от 48 до 97 % в зависимости от метода, при этом частота рецидивов приближалась к 70 % [10]. Часто поступали сообщения о послеоперационных осложнениях с анальным стенозом в 15 % случаев и недержанием кала в 27 % случаев [10]. Однако после объединения медикаментозного лечения, диетотерапии и хирургических методов в одном из исследований было зафиксировано полное или почти полное излечение фистул в 88 % случаев; почти у 80 % собак исчезли клинические проявления, а у остальных 20 % собак при наблюдении в течение года были зафиксированы только легкие или кратковременные клинические проявления [13]. В этом исследовании 33 собаки с периаанальной фистулой сначала в течение 6 месяцев получали лечение цефалексином, метронидазолом и сульфасалазином в сочетании с диетой из рыбы (с белым мясом) и картофеля, после чего было проведено хирургическое удаление свищевых ходов и двустороннее удаление анальных мешков. После операции кормление

диетой с новым источником белка и углевода продолжилось. Недержание кала не было зафиксировано ни у одной из собак. Также при этом сочетании медикаментозного и хирургического лечения наблюдалось в целом меньше осложнений, чем ранее при оперативном лечении. Однако предпочтительным вариантом лечения ПАФ, с учетом современного понимания ее этиологии и высокой частоты рецидивов и потенциально серьезных осложнений, наблюдаемых в некоторых случаях хирургического лечения, я считаю медикаментозное лечение с использованием иммунодепрессантов или иммуномодуляторов. Однако в случаях периаанальных фистул с сопутствующим саккулитом анальной железы, либо при сообщении свищевого хода с анальным мешком (**Рисунки 4 и 5**), если одна лишь медикаментозная терапия окажется неэффективной, может потребоваться хирургическое вмешательство для удаления пораженного анального мешка. Такие случаи встречаются нечасто, однако могут быть значимой причиной рецидивирующего ПАФ. В этих случаях обычно требуется удаление анальных мешков.

Медикаментозное лечение

Поскольку существуют предположения об иммунологической этиологии ПАФ, а также сходство с ее аналогом у людей (болезнью Крона), применение иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии в качестве основного средства лечения выглядит перспективным. Поскольку ПАФ является хроническим пожизненным заболеванием, первая фаза лечения может считаться фазой индукции ответа. На этой стадии ветеринарный врач продолжает лечение до тех пор, пока не удастся добиться полной или почти полной ремиссии заболевания и снижения выраженности клинических признаков. Затем начинается вторая фаза, на которой применяются поддерживающие препараты, позволяющие поддерживать ремиссию заболевания в течение длительного времени. В число препаратов, наиболее часто используемых в фазе индукции, входят циклоспорин (с добавлением кетоконазола или без него), глюкокортикоиды, азатиоприн и такролимус (местно). Я не считаю преднизон в иммуносупрессивной дозировке (начиная с 2 мг/кг каждые 24 часа) предпочтительным препаратом для монотерапии, так как в литературных источниках есть данные о



© Lindsay McKay

Рисунок 5. После медикаментозного лечения; остался свищевой ход над левым анальным мешком. Это та же собака, что и на **Рисунке 2**, и в конечном итоге ей понадобится удаление анальной железы

его низкой эффективности; полное излечение преднизолоном было достигнуто для 33 % пациентов, частичная ремиссия – только у 33 % (10). Еще один иммунодепрессант, азатиоприн, также с умеренным успехом используется в лечении ПАФ. Учитывая период отставания в несколько недель, необходимый для достижения оптимального уровня азатиоприна в крови, во время фазы индукции рекомендуется одновременное применение преднизона. Индукционная доза азатиоприна, необходимая для достижения ремиссии, составляет 2 мг/кг каждые 24 часа, после чего доза снижается до 2 мг/кг каждые 48 часов, а затем может быть снижена до поддерживающей дозы 1 мг/кг каждые 48 часов. Полная или частичная ремиссия была зарегистрирована у 64 % из 14 собак, получавших азатиоприн и преднизон (14). При использовании азатиоприна необходимо проведение лабораторного мониторинга, включая полный анализ крови и биохимию сыворотки, чтобы не допустить развитие миелосупрессии и интоксикацию печени. В недавнем исследовании изучалось применение мофетила микофенолата для лечения ПАФ у одной собаки. Мофетила микофенолат



«Хотя изначально перианальная фистула описывалась как анатомическая проблема, требующая хирургической коррекции, в настоящее время основой терапевтического подхода является медикаментозное лечение».

Линдси У. Маккей

представляет собой лимфоцитарный иммунодепрессант, который применяется для лечения широкого спектра иммуноопосредованных заболеваний, однако в этом одном изучаемом случае его применение в течение 4 недель не помогло добиться ремиссии (15).

Наиболее эффективным препаратом для лечения ПАФ (и моим препаратом выбора) является циклоспорин. Это ингибитор кальциневрина, который ингибирует транскрипцию IL-2, тем самым предотвращая активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов. Считается, что иммуномодулирующее действие этого препарата затрагивает иммунную дисфункцию, предположительно являющуюся причиной ПАФ (16). По данным нескольких исследований, в которых сообщается об исчезновении клинических признаков и полной клинической ремиссии ПАФ, все клинические признаки исчезли у 69–100 % собак, получавших циклоспорин, при этом полная ремиссия наблюдалась у 69–93 % собак (17–20). Однако в некоторых из этих исследований авторы сообщают о рецидивах примерно в 50 % случаев при прекращении лечения циклоспорином (17, 20). Основополагающая иммуноопосредованная этиология и высокая частота рецидивов говорят о том, что для лечения ПАФ необходима постоянная поддерживающая терапия. При использовании циклоспорина в качестве монотерапии первоначальные дозы варьируются от 4–8 мг/кг каждые 24 часа; эти дозы применяются до тех пор, пока поражения не перейдут в состояние ремиссии (11, 21). Заметное клиническое улучшение наблюдается всего через две недели после начала терапии (17). Когда все поражения перейдут в состояние ремиссии, дозировку циклоспорина можно снизить до поддерживающей. Я предпочитаю поддерживать постоянную общую суточную дозу и уменьшать количество дней в неделю, в которые собаке дается лекарство. Конечной целью является окончательное прекращение приема циклоспорина в течение трех-шести месяцев с одновременным введением такролимуса в качестве поддерживающей терапии (**Вставка 1**). Хотя некоторым пациентам может по-прежнему требоваться применение циклоспорина, большинство из них нормально переносят некоторое снижение дозы. Корреляции между концентрациями циклоспорина и эффективностью лечения ПАФ не выявлено, поэтому в настоящее время регулярный мониторинг содержания циклоспорина в крови не требуется (16). Наиболее частыми побочными эффектами циклоспорина являются расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (отсутствие аппетита, рвота, мягкий стул или диарея), а также развитие хронических побочных эффектов, в том числе гипертрофического гингивита и гирсутизма. В более редких случаях в качестве побочных эффектов были зафиксированы папилломатоз, атипичные бактериальные или грибковые инфекции и псориазоподобный дерматит.

Поскольку циклоспорин стоит довольно дорого, а большинство собак, страдающих ПАФ, относятся к крупным породам, которым требуются более высокие дозы, для уменьшения дозы циклоспорина можно добавлять кетоконазол. Кетоконазол конкурентно ингибирует фермент цитохром P450 3A, что приводит к увеличению периода полувыведения циклоспорина из крови и повышению уровня препарата в крови (22). Протокол дозирования для комбинированной терапии циклоспорином и кетоконазолом рекомендует дозировку циклоспорина от 0,5 мг/кг каждые 12 часов до 5 мг/кг каждые 24 часа, дозировку кетоконазола – от 5 до 7,5 мг/кг каждые 12–24 часа (11, 22). В настоящее время препаратом первого выбора для фазы индукции я считаю циклоспорин начиная с дозы 2,5 мг/кг каждые 24 часа в сочетании с кетоконазолом в дозировке 7,5 мг/кг каждые 24 часа. По моим оценкам, такой комбинированный протокол снижает

стоимость лечения по сравнению с лечением одним только циклоспорином до 70 %, не снижая при этом эффективности [21].

Кетоконазол также может вызывать расстройство ЖКТ, в более редких случаях оказывать токсическое действие на печень, вызывать тромбоцитопению или кожные реакции, в том числе зуд и алопецию.

Такролимус является местным ингибитором кальциневрина с аналогичным циклоспориному иммуномодулирующим действием. Он может применяться в монотерапии легких случаев ПАФ (**Рисунок 1**). В одном исследовании, где изучалось применение такролимуса в качестве монотерапии, сообщалось о клинической ремиссии у 50 % собак и существенного снижения выраженности клинических признаков у 90 % пациентов. Однако, как это часто бывает при ПАФ, примерно в 50 % случаев после прекращения терапии наблюдался рецидив [23]. В другом исследовании изучалось использование такролимуса в сочетании с преднизоном, диетой с новым источником белка и кратким курсом метронидазола. По сообщениям авторов, у 87 % собак удалось добиться полного исчезновения симптомов без рецидива в течение 2-летнего периода [24]. Схема лечения, используемая в этом исследовании, включала прием такролимуса каждые 7 дней, при этом 73 % собак также получали диету с новым источником белка, а 33 % собак получали преднизон каждые 48 часов [24]. Я считаю, что такролимус можно использовать для лечения легких случаев ПАФ (начиная с приема дважды в сутки), однако он также

Вставка 1. Лечение циклоспорином/кетоконазолом/такролимусом; от фазы индукции до поддерживающей терапии.

- **Первоначальный визит:** начало индукционной терапии. Циклоспорин (2,5 мг/кг каждые 24 часа) в сочетании с кетоконазолом (7,5 мг/кг каждые 24 часа). При наличии вторичной инфекции дополнительно вводятся перорально принимаемые антибиотики, например, цефалексин (22–30 мг/кг каждые 12 часов). Плановый повторный прием через 30 дней.
- **Повторный прием 1:** добавить нанесение такролимуса местно в пораженных областях каждые 12 часов. Если достигнута ремиссия ПАФ, начать постепенное снижение дозы циклоспорина и кетоконазола. Сохранять прежнюю величину дозы, однако частоту приема снизить до 5 дней в неделю (т. е. пропуская среду и воскресенье). Если ремиссия не достигнута, поддерживать прежний режим дозирования с добавлением такролимуса. Плановый повторный прием через 30 дней.
- **Повторный прием 2:** если ремиссия сохраняется, продолжить постепенное снижение дозы перорально принимаемых препаратов, уменьшив частоту приема до одного раза в 48 часов, но сохраняя при этом нанесение такролимуса каждые 12 часов. Если удастся достигнуть полного исчезновения симптомов, начать постепенное снижение дозы, как указано выше. Если ремиссия достигнута все еще не удается, имеет смысл увеличить дозы перорально принимаемых препаратов на 25 %. Плановый повторный прием через 30 дней.
- **Повторный прием 3:** если ремиссия ПАФ сохраняется, продолжить постепенное снижение дозы перорально принимаемых препаратов, уменьшив частоту приема с одного раза в 48 часов до двух раз в неделю, но сохраняя при этом нанесение такролимуса каждые 12 часов. Плановый повторный прием через 30 дней.
- **Повторный прием 4:** если ремиссия сохраняется, прекратить пероральный прием препаратов, но продолжать нанесение такролимуса каждые 12 часов. Плановый повторный прием через 30 дней.
- **Повторный прием 5:** если ремиссия сохраняется, снизить частоту нанесения такролимуса до одного раза каждые 24 часа. Плановая корректировка лечения через 30 дней. Если животное продолжает чувствовать себя хорошо, частоту нанесения такролимуса можно снижать до тех пор, пока не будет определена самая низкая частота применения, при которой сохраняется ремиссия свищей. Эта частота может составлять от одного раза каждые 24 часа до одного раза в неделю.



© Candace Sousa

Рисунок 6. Умеренно-тяжелый случай перианальной свища с одновременной пиодермой кожно-слизистых зон

хорошо подходит для применения в качестве долгосрочной поддерживающей терапии (прием каждые 24–72 часа), позволяющей предотвратить обострение клинических признаков и рецидив фистулы. Когда в результате перорального приема иммуномодулирующих препаратов (циклоспорина и кетоконазола) проявление клинических признаков снизилось, можно начинать поддерживающую терапию и рекомендовать владельцу собаки местное лечение перианальной области.

В настоящее время разрабатываются новые методы лечения ПАФ. В нескольких недавних клинических исследованиях, проведенных на людях, изучалось использование мезенхимальных стволовых клеток для лечения свищей при болезни Крона; исследование дало положительные результаты. В небольшом пилотном исследовании шести собакам, страдающим трудно поддающейся лечению ПАФ, вводилась однократная инъекция мезенхимальных стволовых клеток, полученных из эмбриональных стволовых клеток. Спустя три месяца после инъекции у всех шести собак отсутствовали клинические признаки, однако у двух собак через шесть месяцев после лечения был зафиксирован рецидив [25]. В настоящее время этот метод лечения все еще находится на стадии исследования и недоступен для клинического применения.

Диетотерапия

Поскольку существует вероятность взаимосвязи ПАФ, колита и пищевой аллергии у некоторых собак, при лечении может оказаться полезной элиминационная диета с содержанием гидролизованного белка [11]. В ретроспективном исследовании, в котором исследовались нежелательные реакции на корм с дерматологическими проявлениями, было установлено, что, хотя у 100 % собак с такими реакциями возникает зуд, у 3 из 16 собак также развилась ПАФ. Все три собаки с ПАФ были немецкими овчарками, поэтому, хотя эти данные нельзя экстраполировать на другие породы, можно предположить взаимосвязь ПАФ и пищевой аллергии у этой породы. Роль нежелательной реакции на корм в патогенезе ПАФ, как говорилось выше, подтверждается тем фактом, что смена рациона на диету с новым источником белка белком приводила к снижению частоты рецидивов после хирургического удаления пораженных

тканей и двустороннего удаления анальных мешков (13). Снижение частоты рецидивов расценивается как следствие применения диеты с новым источником белка. Поскольку лекарственные препараты, такие как циклоспорин, могут вызвать расстройство ЖКТ, я обычно рекомендую во время фазы поддерживающей терапии перевести собаку на диету с новым источником белка, тогда животному требуется меньше перорально принимаемых препаратов. Я особенно рекомендую владельцу попробовать эту диету, если у собаки также наблюдаются другие признаки пищевой аллергии (например, зуд), а также при развитии рецидива поражений при постепенном снижении дозы перорально принимаемых препаратов или при внезапном обострении на фоне приема низких доз поддерживающих препаратов. Я рекомендую для проверки перевести животное на диету с новым источником белка или гидролизатом белка по меньшей мере на 8 недель.

Антибактериальная терапия

Вторичные бактериальные инфекционные поражения кожи часто встречаются при ПАФ (Рисунок 6). Хорошие результаты в лечении и/или профилактике бактериального инфицирования кожи дает местная обработка для поддержания чистоты перианальной области. Она может включать выстригание лишней шерсти, использование местных антисептиков для очистки этой области, а также применение местных антибактериальных препаратов. В зависимости от тяжести инфекции, в некоторых случаях также может понадобиться пероральный прием антибиотиков. Я предпочитаю для эмпирической антибактериальной терапии применять либо цефалексин (22–30 мг/кг каждые 12 часов), либо цефподоксим (5–10 мг/кг каждые 24 часа), однако хорошим выбором может также оказаться применение метронидазола (10–15 мг/кг

каждые 12 часов) или комплекса амоксициллина с клавулановой кислотой (14,5–22 мг/кг каждые 12 часов). При инфекции, устойчивой к эмпирическим антибиотикам, рекомендуется провести посев культуры и тестирование на восприимчивость. Я также полагаю, что дополнительная терапия антибиотиками с мупироцином или сульфадиазином серебра может применяться до тех пор, пока пациент переносит применение этих препаратов.



ЛИТЕРАТУРА

- DeNovo RC, Bright RM. Recto-anal Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2000;1264-1266.
- Day MJ, Weaver BM. Pathology of surgically resected tissue from 305 cases of anal furunculosis in the dog. *J Small Anim Pract* 1992;33: 583-589.
- House A, Gregory SO, Catchpole B. Expression of cytokine mRNA in canine anal furunculosis lesions. *Vet Rec* 2003;153:354-358.
- Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, et al. Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;102:1620-1627.
- Tivers MS, Catchpole B, Gregory S, et al. Interleukin-2 and interferon-gamma mRNA expression in canine anal furunculosis lesions and the effects of cyclosporine therapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2008;125:31-35.
- Matthews KA, Sukhiani HR. Randomized controlled trial of cyclosporine for treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:1249-1253.
- Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep* 2015;7:44.
- Massey J, Short AD, Catchpole B, et al. Genetics of canine anal furunculosis. *Immunogenetics* 2014;66:311-324.
- Kennedy LJ, O'Neill T, House A, et al. Risk of anal furunculosis in German Shepherd dogs is associated with the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens* 2007;71:51-56.
- Patterson AP and Campbell KL. Managing anal furunculosis in dogs. *Comp Cont Educ Practicing Vet* 2005;27:339-355.
- Proverbio D, Perego R, Spada E, et al. Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. *J Small Anim Pract* 2010;51:370-374.
- Jamieson PM, Simpson JW, Kirby BM, et al. Association between anal furunculosis and colitis in the dog: preliminary observations. *J Small Anim Pract* 2002;43:109-114.
- Lombardi RL and Marino DJ. Long-term evaluation of canine perianal fistula disease treated with exclusive fish and potato diet and surgical excision. *J Am Anim Hosp Assoc* 2008;44:302-307.
- Harkin KR, Phillips D, Wilkerson M. Evaluation of azathioprine on lesion severity and lymphocyte blastogenesis in dogs with perianal fistulas. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007;43:21-26.
- Ackermann AL, May ER, Frank LA. Use of mycophenolate mofetil to treat immune-mediated skin diseases in 14 dogs. *Vet Dermatol* 2017;28:195-199.
- Guagère E, Steffan J, Olivry T. Cyclosporine A: a new drug in the field of canine dermatology. *Vet Dermatol* 2004;15:61-74.
- Klein A, Deneuche A, Fayolle P, et al. Preoperative immunosuppressive therapy and surgery as a treatment for anal furunculosis. *Vet Surg* 2006;35:759-768.
- Mouatt JG. Cyclosporine and ketoconazole interaction for treatment of perianal fistulas in dogs. *Aust Vet J* 2002;80:207-211.
- Patricelli AJ, Hardie RJ, McAnulty JF. Cyclosporine and ketoconazole for the treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1009-1016.
- Doust R, Griffith LK, Sullivan M. Evaluation of once-daily treatment with cyclosporine for anal furunculosis in dogs. *Vet Rec* 2003;152:225-229.
- Hardie RJ, Gregory SP, Tomlin J, et al. Cyclosporine treatment of anal furunculosis in 26 dogs. *J Small Anim Pract* 2005;46:3-9.
- O'Neill T, Edwards GA, Holloway S. Efficacy of combined cyclosporine A and ketoconazole treatment of anal furunculosis. *J Small Anim Pract* 2004;45:238-243.
- Misseghers BS, Binnington AG, Mathews KA. Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical tacrolimus in 10 dogs. *Can Vet J* 2000;41:623-627.
- Stanley B and Hauptman J. Long-term prospective evaluation of topically applied 0.1% tacrolimus ointment for treatment of perianal sinuses in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009;235:397-404.
- Ferrer L, Kimbrel EA, Lam A, et al. Treatment of perianal fistulas with human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells: a canine model of human fistulizing Crohn's disease. *Regen Med* 2016;11:33-43.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перианальная фистула представляет собой хроническое изнурительное заболевание, с которым обычно трудно справиться и при котором наблюдается высокая частота рецидивов; зачастую прогноз скорее сомнителен. Однако признание иммуноопосредованной этиологии позволило разработать более эффективные методы лечения и лучше осознать необходимость пожизненного поддерживающего режима, позволяющего удерживать заболевание в ремиссии. Для меня препарат первого выбора для лечения ПАФ – циклоспорин, обычно в сочетании с кетоконазолом, и последующее добавление такролимуса при долгосрочной поддерживающей терапии, позволяющей предотвратить рецидив заболевания. Если патологический процесс захватывает анальный мешок, после первоначального иммуносупрессивного или иммуномодулирующего лечения может потребоваться удаление анальных мешков, однако следует также учитывать роль пищевой аллергии и необходимость в проведении элиминационной диеты, как части поддерживающей терапии.

«СИНДРОМ ТОМА И ДЖЕРРИ»

Современный подход к купированию эпилептических приступов у кошек в значительной степени основан на наших знаниях об эпилепсии у собак, однако недавно полученные данные свидетельствуют о том, что такое представление может оказаться слишком упрощенным и некорректным. Об этом и говорят в своей статье Марк Лоури и Лорен Гароси, рассматривая специфичное для кошек заболевание.

Марк Лоури

MA, VetMB, MVM, дипл. ECVN, MRCVS
Ветеринарная клиника Доувкот, Касл
Донингтон, Дерби, Великобритания

Доктор Лоури получил образование в Кембриджском университете и в настоящее время является членом Королевской коллегии ветеринарных хирургов и специалистом в области ветеринарной неврологии, известным по всей Европе. Он получил степень магистра за изучение стероид-зависимого менингоартериита у собак и занимается углубленными исследованиями непроизвольных сокращений мышц, рефлекторной эпилепсии, воспалительных заболеваний центральной нервной системы и неврологии кошек. В настоящее время он является директором по лечебной работе в частной реферальной практике.



Лорен Гароси

DVM, дипл. CVN, MRCVS
Сотрудник компании Davies Veterinary
Specialists, Хайэм Гобен, Хитчин,
Великобритания

Доктор Гароси окончил Ветеринарную школу Тулузы в 1996 году и в настоящее время является членом Королевской коллегии ветеринарных хирургов и специалистом в области ветеринарной неврологии, известным по всей Европе. Он занимает пост руководителя неврологического и нейрохирургического отделения в частной референтной клинике. В 2012 году он создал первое в Европе специализированное отделение неврологии кошек. Он работает в сферах изучения цереброваскулярных заболеваний, сложных нейрохирургических вмешательств, нейровизуализации и неврологии кошек.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

1. Аудиогенные рефлекторные приступы у кошек (АРПК), также называемые «синдромом Тома и Джерри» – это заболевание, встречающееся у кошек пожилого возраста, при котором у животного возникают миоклонические приступы с периодическими генерализованными тонико-клоническими приступами.

2. Предполагается, что это заболевание носит дегенеративный характер; у бирманских кошек имеется предрасположенность к нему. Половина кошек, страдающих от этого синдрома – глухие.

3. Приступы часто вызываются шумом, в который, судя по наблюдениям, входят очень высокие, но при этом относительно тихие звуки, например, звук фортепианных клавиш или ввода текста на клавиатуре.

4. Исследования показали, что применение леветирацетама очень эффективно для купирования миоклонических приступов.

Введение

Информация о заболеваниях у кошек часто представляет собой экстраполяцию данных о собаках с аналогичными заболеваниями. Наиболее яркий пример такого подхода – методы лечения судорожных состояний у кошек, которые опираются на методы лечения эпилепсии, применяемые для собак. Однако в последнее десятилетие ветеринарные врачи стали уделять больше внимания специфическим судорожным состояниям у кошек. Аудиогенные рефлекторные приступы у кошек (АРПК), в обиходе иногда называемые «синдромом Тома и Джерри» (по именам персонажей серии детских мультфиль-

мов) – одно из таких заболеваний, и его изучение может в будущем изменить методы корректировки некоторых аспектов эпилепсии у домашних животных. В этой статье приведено описание АРПК и методы его идентификации из всех случаев эпилепсии у кошек.

Классификация судорожных приступов

Эпилепсия определяется как хронические повторяющиеся судорожные приступы, следовательно, она представляет собой не одно заболевание, а группу гетерогенных

расстройств [1]. Исторически сложилась классификация судорожных приступов в соответствии с их этиологией или клиническим типом (симптоматикой).

В соответствии с этиологией

Судорожные приступы классифицируются на три категории: идиопатическая (или первичная) эпилепсия, симптоматическая (или вторичная) эпилепсия и реактивные судороги [2]. Симптоматическая (структурная) эпилепсия – это термин, используемый для описания судорог, возникающих в результате выявляемого поражения внутричерепных структур (например, опухоли головного мозга (**Рисунок 1**), воспалительного или инфекционного заболевания головного мозга либо врожденных пороков развития внутричерепных структур, таких как гидроцефалия). Реактивные судороги представляют собой реакцию нормального мозга на системное метаболическое или токсическое воздействие. Когда метаболическое или токсическое воздействие исчезает, повторяющиеся судорожные приступы у кошки также проходят, поэтому реактивные судороги не считаются разновидностью эпилепсии. Идиопатическая (или первичная) эпилепсия – термин, который применяется только для пациентов с хроническими рецидивирующими судорогами, при которых не обнаруживается вызывающая их патология. В ранних исследованиях сообщалось, что у 87 % кошек с рецидивирующими судорожными приступами обнаруживается исходная первопричина эпилепсии, хотя критерии включения в эти исследования исключали из них кошек с парциальными приступами, классифицируемыми как первичная эпилепсия [3]. В настоящее время, после проведения более крупных исследований, демонстрирующих, что доля кошек, страдающих эпилепсией, со структурными или реактивными судорожными приступами должна быть значительно ниже – около 10 %, эти данные считаются спорными [4].

В соответствии с симптоматикой

Симптоматическая классификация основана на общепринятой концепции, согласно которой судорожные приступы могут быть генерализованными или парциальными (фокальными) [5].

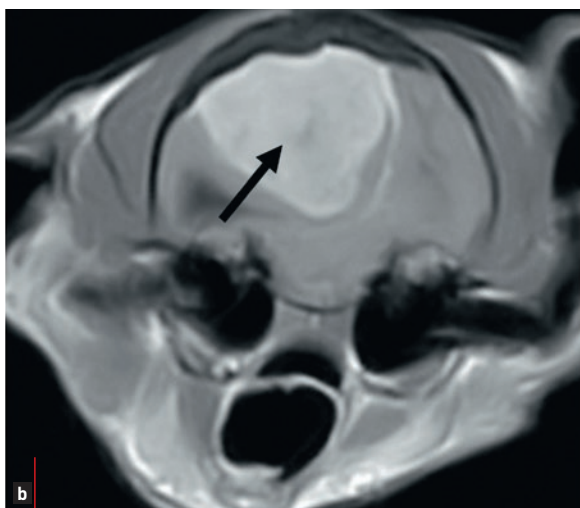
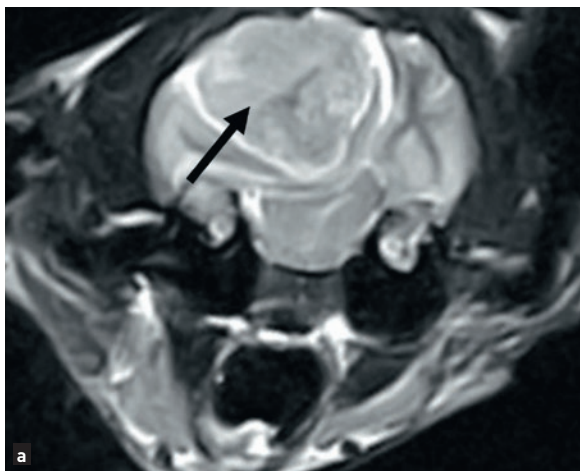
i) Предполагается, что **генерализованный приступ** возникает в обоих полушариях переднего мозга (хотя и не обязательно во всей коре).



«Аудиогенные рефлекторные судорожные приступы у кошек (АРПК) в настоящее время являются признанной патологией, изучение которой может в будущем изменить методы коррективки некоторых аспектов эпилепсии у домашних животных».

Марк Лоури

- **Генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП)** являются наиболее распространенной формой генерализованного судорожного приступа, их клиническая идентификация является относительно простой. Кошка внезапно падает на землю и теряет сознание, у нее наблюдаются «жевательные» движения челюстями, пена изо рта, «плавательные» движения конечностей, иногда мочеиспускание или дефекация. Судорожные приступы обычно продолжаются не дольше нескольких минут.
- **Генерализованные миоклонические приступы** по определению представляют собой генерализованный судорожный приступ, так как он захватывает оба полушария головного мозга и вызывает потерю сознания. Однако он часто настолько кратковременен, что объективное определение потери сознания становится невозможным, и наблюдатель этого эпизода может вообще не заметить потери сознания у животного. Миоклонический приступ проявляется в виде внезапных кратковременных (шокоподобных) непроизвольных сокращений мышц, напоминающих реакцию, часто наблюдаемую в ответ на электрический удар [6].



© Mark Lowrie

Рисунок 1. Опухоли головного мозга часто могут вызывать у кошек судорожные приступы. Т2-взвешенная (a) и Т1-взвешенная (b) поперечная томограмма мозга на уровне барабанных пузырей после введения контрастного вещества у 12-летней кошки. В переднем мозге видна крупная экстрадуральная опухоль (показано стрелкой), которая изоинтенсивна серому веществу на Т2, однако гиперинтенсивна на Т1 с однородным усилением контраста. Характеристики изображения соответствуют признакам менингиомы

- **Генерализованный абсанс** представляет собой приступы, при которых кошка на некоторое время теряет восприятие окружающего мира, глядя куда-то в пространство и не реагируя на стимулы, например, на голос зовущего ее хозяина (7). Такое состояние также называется «малым эпилептическим» приступом.

ii) Предполагается, что **парциальные приступы** возникают в конкретной области переднего мозга и ограничиваются одним полушарием. Они могут распространяться по одному полушарию или захватывать области в другом полушарии; во втором случае они развиваются в генерализованный тонико-клонический приступ. Дальнейшая классификация разделяет парциальные приступы на «простые» и «сложные», для чего требуется субъективная оценка состояния сознания:

- При **простых парциальных приступах** наблюдается неизменное сознание с асимметричными локализованными двигательными симптомами (например, судорожное сокращение мимических мышц).
- **Сложные парциальные приступы** отличаются тем, что они сопровождаются нарушениями сознания разной степени выраженности.

У кошек встречаются оба типа приступов. К первой категории относятся орофациальные судорожные приступы с характерными признаками поражения гиппокампа, видимыми на МРТ, и серологическими подтверждениями обнаружения комплексных антител к потенциал-зависимым калиевым каналам (8). Эта форма во многом сходна с лимбическим энцефалитом у людей. Ко второму типу относятся психомоторные приступы, представляющие собой так называемые «поведенческие» приступы, захватывающие лимбическую систему, которые могут проявляться как гнев, агрессия без видимых причин, «ловля мух», бег по кругу, вылизывание пола, вокализация, навязчивое преследование своего хвоста или рассеянность и т. п. (9). Некоторые считают, что к этой же категории относится синдром гиперстезии у кошек. Предполагается, что некоторые психомоторные приступы могут быть вариантом проявления обсессивно-компульсивного расстройства, однако пока нет достаточно убедительных аргументов, подтверждающих или опровергающих это предположение.

●●● Рефлекторная эпилепсия



Рефлекторная эпилепсия – это состояние, при котором судорожные приступы могут возникать вследствие воздействия внешнего стимула: света, звука или прикосновения (10). У особей с истинной рефлекторной эпилепсией судорожные приступы случаются почти исключительно в ответ на специфические стимулы, хотя могут возникать и спонтанные судорожные приступы (11). Случаи аудиогенной и светочувствительной эпилепсии были зарегистрированы и у собак, и у кошек (7, 12–14). Они встречаются относительно редко, однако их важно распознавать и отличать от других разновидностей, так как при рефлекторной эпилепсии часто требуются другие противосудорожные препараты и иная тактика ведения пациента, чем при спонтанных судорожных приступах. АРПК распознаются все проще и встречаются чаще, чем это кажется на первый взгляд (7).

●●● Особенности АРПК



АРПК – патология, наблюдаемая у возрастных кошек, страдающих миоклоническими приступами с периодическими генерализованными тонико-клоническими при-



«Наиболее распространенный тип приступов при АРПК – генерализованный миоклонический приступ. Такие приступы могут происходить часто, у многих кошек могут случаться десять или более приступов в день».

Лорен Гароси

ступами. Существуют ключевые критерии, формирующие фенотипическое проявление АРПК и, следовательно, сочетание этих признаков позволяет поставить диагноз.

Тип судорожных приступов

Наиболее распространенный тип судорожных приступов при АРПК – генерализованные миоклонические приступы. По имеющимся данным, они встречаются достаточно часто, причем у многих кошек может ежедневно наблюдаться десять или больше приступов. Хотя большинство таких приступов вызывается шумом, этого признака недостаточно для точной постановки диагноза. Также у животных могут наблюдаться более редкие генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП). Они могут быть результатом серии шумоиндуцированных миоклонических приступов, приводящих к ГТКП, либо могут быть отдельным спонтанным ГТКП, возникающим без какого-либо заметного триггера. Менее часто при АРПК встречается генерализованный абсанс; по имеющимся данным, этот тип приступов преобладает у 6 % животных, страдающих АРПК (7).

Клинические проявления

АРПК чаще встречаются у очень старых кошек после 10 лет, средний возраст возникновения патологии составляет 15 лет (7). Настолько поздний возраст начала имеет значение, так как может говорить о вероятном дегенеративном характере этого заболевания. Хотя АРПК могут быть диагностированы у кошек любой породы, судя по всему, у бирманских кошек существует предрасположенность к этому заболеванию: каждая третья кошка с АРПК относится к этой породе (**Рисунок 2**). Кроме того, все бирманские кошки, у которых на сегодняшний день было зарегистрировано это заболевание, имеют голубой окрас или окрас сил-пойнт. Предрасположенности, сцепленной с полом, не выявлено.

Клинические признаки

При АРПК также наблюдаются другие клинические признаки, кроме судорожных приступов, хотя они, как правило, проявляются через два года или более после первых зафиксированных приступов. В число этих признаков входят парезы, атаксия, угнетенное состояние, потеря веса, отказ от прыжков, потеря приобретенных навыков поведения и прижимание головы. Еще один существенный признак АРПК заключается в том, что до

© Mark Lowrie

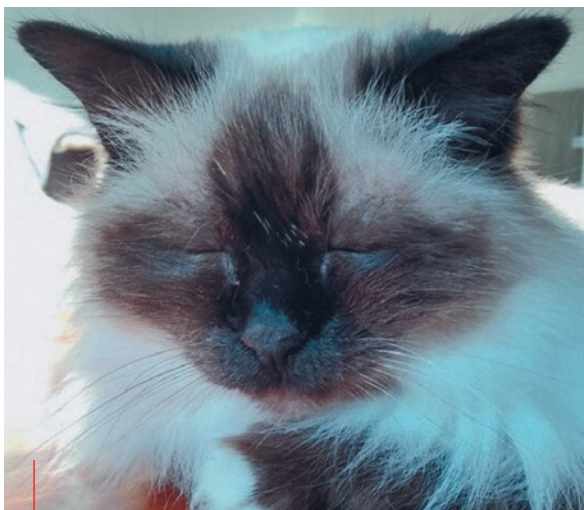


Рисунок 2. АРПК встречаются у породистых и беспородных кошек, однако среди породистых чаще всего встречаются бирманские кошки. От АРПК страдают преимущественно пожилые животные – средний возраст начала приступов составляет 15 лет, в диапазоне от 10 до 19 лет

50 % кошек, страдающих этим заболеванием – глухие (7). Этому явлению в настоящее время объяснение не найдено.

Шумовые триггеры

Шумы, провоцирующие АРПК, как правило, представляют собой высокие, относительно тихие звуки – например, звуки нажатия компьютерной клавиатуры или щелчки мыши, шуршание бумажных или пластиковых пакетов, звук удара столовых приборов о керамическую тарелку во время еды или приготовления пищи, шелест фольги или звон ключей. Существуют и более необычные триггеры – например, звуки ходьбы босиком по деревянному полу, скрип ботинок или короткий резкий вскрик маленького ребенка. При увеличении громкости звука степень тяжести приступов также увеличивается. Если звук регулярно повторяется, это может привести к серии миоклонических приступов, в некоторых случаях приводящих к ГТКП (Рисунок 3). Этот феномен известен, как аудиогенный киндлинг (провоцирование), при котором множество слабых звуковых стимулов суммируются и дают более

© Mark Lowrie



Рисунок 3. Домашняя короткошерстная кошка, страдающая частыми (ежедневными) миоклоническими приступами и периодическими генерализованными тонико-клоническими приступами, вызванными АРПК. Все припадки вызываются шумом, избегание определенных звуков помогает снизить частоту возникновения приступов, однако полностью их не устраняет, учитывая в целом восприимчивость этой кошки к звукам

сильную реакцию, в данном случае ГТКП. Повторяющиеся приступы, вызванные звуком (аудиогенный киндлинг), постепенно приводят к перемещению эпилептической активности из ствола мозга (миоклонические приступы) в структуры переднего мозга (генерализованные тонико-клонические приступы), и у таких кошек могут наблюдаться изменения в поведении (7). Таким образом, термин «стволомозговой приступ» используется для описания судорожных приступов, начинающихся в стволе головного мозга и распространяющихся вдоль лимбических структур, вследствие чего развиваются более классические «переднемозговые приступы», знакомые большинству ветеринарных врачей (7).



Лечение

Судя по данным нескольких доступных исследований на животных, успех лечения миоклонических приступов ограничен, как и в аналогичном состоянии у людей. Недавнее исследование показало, что леветирацетам

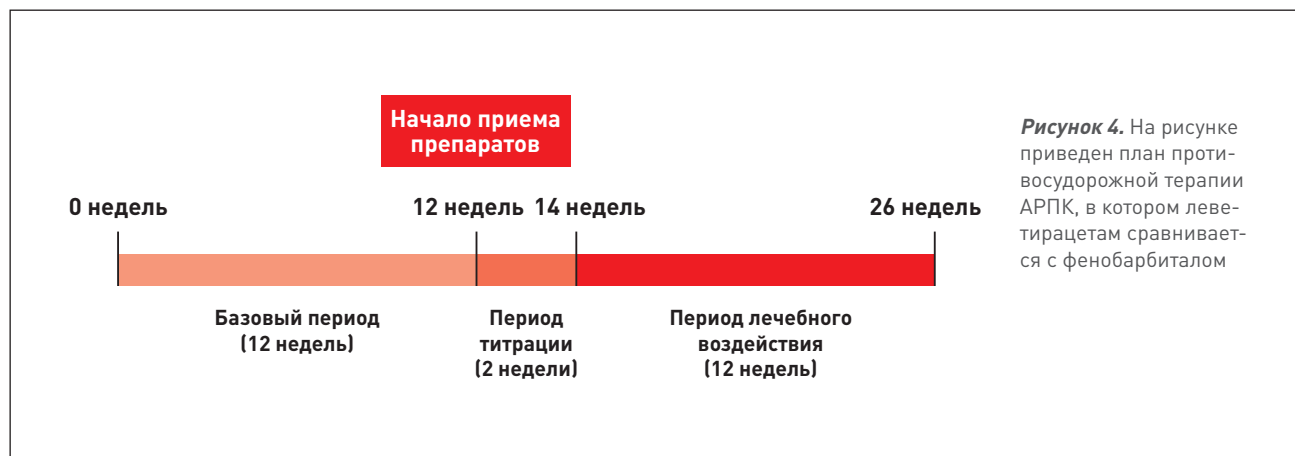


Рисунок 4. На рисунке приведен план противосудорожной терапии АРПК, в котором леветирацетам сравнивается с фенобарбиталом

© Mark Lowrie

Таблица 1. Эффективность леветирацетам и фенобарбитала при терапии аудиогенных рефлекторных миоклонических приступов у кошек [15]

	Группа, получавшая леветирацетам	Группа, получавшая фенобарбитал	p-величина
Количество кошек, у которых удалось добиться снижения количества миоклонических приступов в день/неделю на 50% или больше	28 (100 %)	1 (3 %)	< 0,001
Среднее снижение количества миоклонических приступов в день/неделю, %	98,8 (± 4,7)	2,8 (± 23,3)	< 0,001
Количество кошек, у которых удалось добиться полного подавления миоклонических приступов	14 (50 %)	0 (0)	< 0,001
Среднее увеличение количества дней без миоклонических приступов, %	95,7 (± 8,8)	-57 (± 54,5)	< 0,001

уменьшает частоту миоклонических приступов более чем на 50 %, тогда как фенобарбитал оказывает лишь незначительное влияние на частоту миоклонических приступов у кошек с АРПК [15]. Пятьдесят семь кошек с АРПК получали либо фенобарбитал (n = 29) в дозировке 3–5 мг/кг каждые 12 часов, либо леветирацетам (n = 28) в дозировке 20–25 мг/кг каждые 8 часов. В исследование включались кошки, у которых наблюдалось не менее 12 миоклонических приступов в течение 12-недельного базового периода до начала приема новых противосудорожных препаратов. За кошками велось наблюдение в течение 12 недель приема противосудорожных препаратов (**Рисунок 4**). Результаты исследования представлены в **Таблице 1**. Исследование показало, что у 100 % кошек, получавших леветирацетам, частота миоклонических приступов снизилась на 50 % и более, тогда как в группе, получавшей фенобарбитал, только у 3 % кошек наблюдался аналогичный результат. У половины кошек, получавших леветирацетам, вообще не наблю-

далось миоклонических приступов, тогда как в группе, получавшей фенобарбитал, миоклонические приступы сохранялись у всех животных. Это исследование однозначно подтверждает преимущества использования леветирацетам для терапии миоклонических приступов. Данные этого исследования подтверждаются результатами аналогичных исследований, проведенных на людях, страдающих миоклонической эпилепсией. Также существует вероятность того, что лечение леветирацетам предотвращает «аудиогенный киндлинг» (провоцирование), и это само по себе может замедлить или даже остановить прогрессирование заболевания. Однако для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования [15].



ЛИТЕРАТУРА

- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212–1218.
- Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;26:141–150.
- Quesnel AD, Parent JM, McDonell W, et al. Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991–1993). *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:65–71.
- Raimondi F, Shihab N, Gutierrez-Quintana R, et al. Magnetic resonance imaging findings in epileptic cats with a normal interictal neurological examination: 188 cases. *Vet Rec* 2017. doi: 10.1136/vr.104142.
- Parent JM, Quesnel AD. Seizures in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26: 811–825.
- Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: myoclonus and myotonia. *J Vet Int Med* 2017;31(4):979–987.
- Lowrie M, Bessant C, Harvey RJ, et al. Audiogenic reflex seizures in cats. *J Feline Med Surg* 2016;18:328–336.
- Pakozdy A, Halasz P, Klang A, et al. Suspected limbic encephalitis and seizure in cats associated with voltage-gated potassium channel (VGKC) complex antibody. *J Vet Intern Med* 2013;27:212–214.
- Berendt M, Gredal H, Alving J, et al. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res* 2004;61:167–173.
- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
- Panayiotopoulos CP. Reflex seizures and reflex epilepsies. In: *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxford, Bladon Medical Publishing 2005;497–532.
- Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, et al. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005;307:81.
- Shell L, Scariano R, Rishniw M. Features of stimulus-specific seizures in dogs with reflex epilepsy: 43 cases (2000–2014). *J Am Vet Med Assoc* 2017;250:75–78.
- Wielander F, Sarviaho R, James F, et al. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:2669–2674.
- Lowrie M, Thomson S, Bessant C, et al. Levetiracetam in the management of feline audiogenic reflex seizures: a randomised, controlled, open-label study. *J Feline Med Surg* 2017;19:200–206.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миоклонические приступы у кошек пожилого возраста можно списать на возрастное явление, которое не лечится. Исследования, проведенные на животных, страдающих АРПК, показывают, что это заболевание легко поддается купированию, однако долгосрочный прогноз остается сомнительным, так как состояние обычно медленно прогрессирует в течение нескольких лет и приводит к поражению передних отделов мозга. Остается надеяться, что дальнейшие исследования повысят осведомленность практикующих ветеринарных врачей о природе этого синдрома и методах его терапии.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ

У кошек и собак известно несколько типов наследственных дефектов эритроцитов. В результате недавно проведенных исследований объем информации о них сильно увеличился. Урс Гигер представляет обзор текущего положения дел и предлагает некоторые рекомендации по диагностике и тактике ведения пациентов с этими патологиями.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение

Анемия – один из самых распространенных клинических симптомов у домашних животных, он часто выявляется при лабораторных анализах крови. Хотя в большинстве случаев причинами анемии являются приобретенные состояния (инфекции, иммунные нарушения, интоксикация, кровопотеря и хроническая органная недостаточность), в клинической практике также необходимо учитывать наследственные дефекты эритроцитов, которые могут стать причиной анемии. У домашних животных были обнаружены несколько наследственных дефектов эритроцитов. В настоящее время имеется гораздо больше новой информации, в том числе о молекулярной базе некоторых нарушений, которая позволяет ставить более точные специфические клинические диагнозы [1, 2]. Несмотря на то, что такие патологии у некоторых пород относительно часто встречаются и хорошо известны, часто их рассматривают как причину лишь после безуспешного лечения иммунных и инфекционных заболеваний, а также в случаях особо долговременной или рецидивирующей анемии. В этом кратком обзоре основное внимание уделяется отличительным особенностям эритроцитов и ключевым аспектам клинической диагностики и тактике ведения собак и кошек с наследственными нарушениями функции эритроцитов.

Эритроциты собак и кошек

Хотя основные структурные особенности и функции эритроцитов у всех млекопитающих похожи, между эритроцитами собак и кошек есть некоторые заметные различия. Эритроциты кошек намного меньше, чем эритроциты собак, поэтому сфероциты у кошек не распознаются. Однако концентрации эритроцитарного гемоглобина (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, МСНС) у обоих видов одинаковы. Что интересно – существует несколько вариаций нормы; например, у многих акита-ину наблю-

дается микроцитоз эритроцитов, тогда как у карликовых пуделей наблюдается, наоборот, макроцитоз эритроцитов. Нормальная продолжительность жизни эритроцитов у собак и людей одинакова (100–120 дней), однако у кошек этот срок составляет только 70–75 дней.

Эритроциты лишены ядра и митохондрий, поэтому их метаболизм отличается ограниченностью и специфичностью – его особенности позволяют эритроцитам сохраняться в кровяном русле и переносить кислород. Энергия, обеспечивающая внутриклеточные процессы в эритроцитах, вырабатывается почти исключительно путем анаэробного гликолиза (путь Эмбдена-Мейергофа). Гексозомонофосфатный шунт обеспечивает восстановление пиридиновых нуклеотидов и глутатиона, необходимых для расщепления окислителей, тем самым предотвращая повреждение мембраны и денатурацию гемоглобина вследствие окисления. Кроме того, система метгемоглобина или цитохром-b5-редуктазы восстанавливает железо из формы Fe³⁺ до формы Fe²⁺; только восстановленный гемоглобин может связывать и переносить кислород. В цикле Рапопорта-Люберинга синтезируется 2,3-дифосфоглицерат (ДФГ), который влияет на сродство гемоглобина к кислороду у собак, но не у кошек. Действительно, концентрация ДФГ в эритроцитах у собак и людей сопоставима, однако у кошек намного ниже.

По всей видимости, у собак и кошек имеется эмбриональный (HbE) гемоглобин, однако отсутствует фетальный (HbF). У собак обнаруживается только один тип зрелого гемоглобина, за исключением некоторых японских пород, у которых присутствуют два типа (HbA и HbB). Однако для выяснения всех свойств гемоглобина собак необходимы дальнейшие исследования. Интересно, что у кошек есть один α-глобин и по крайней мере шесть разных β-глобинов. У каждой кошки может присутствовать от одного до четырех разных β-глобинов, вследствие этого возможно множество разных сочетаний. Мембрана эритроцитов состоит из бислоя липидов, прикрепленного к мембранному каркасу. Липидный слой задает дисковидную форму клетки и обеспечивает



Урс Гигер

Доктор ветеринарии, MS, PD, дипл. ACVIM-SA, дипл. ECVIM-CA, дипл. Школы ветеринарной медицины ECVSP, Университет Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, США

Профессор Гигер получил ветеринарную степень в Цюрихском университете, окончил резидентуру в Университете Флориды и был принят в Пенсильванский университет, где в настоящее время замещает профессора Шарлотту Ньютон Шеппард. Он является дипломантом Американской и Европейской коллегии ветеринарной медицины, а также дипломантом Европейской коллегии клинической патологии. Возглавляет рабочую группу WSAVA по наследственным болезням. Помимо прочих наград, был удостоен премии WSAVA за проведение долгосрочных исследований, Международной премии Bourgelat от BSAVA и награды AVMA за выдающиеся исследовательские заслуги в фелинологии.

ее легкую деформируемость при прохождении через капилляры. Разные виды трансмембранных гликопротеинов выполняют функцию рецепторов или транспортеров. Эритроциты собак и кошек (за исключением эритроцитов некоторых японских пород) утрачивают Na⁺, K⁺-АТФазу во время позднего созревания в костном мозге вследствие протеолиза. Поэтому высокие концентрации натрия и низкие – калия в эритроцитах аналогичны концентрациям этих электролитов в сыворотке крови. Вследствие этого гиперкалиемия после внутрисосудистого гемолиза или при хранении свернувшейся цельной крови обычно не наблюдается, за исключением случаев лизиса «стрессовых» (незрелых) ретикулоцитов или эритроцитов от японских пород собак с высоким содержанием калия. Фактически эритроциты акита-ину в условиях *in vitro* «негерметичны», поэтому в образцах сыворотки, которые не были немедленно отделены от сгустка, может наблюдаться псевдогиперкалиемия, которая не имеет клинической значимости (Вставка 1). Наконец, эритроциты собак отличаются исключительно коротким сроком жизни в щелочной среде, в отличие от эритроцитов кошек и других видов; по-видимому, это происходит из-за более легкого поступления кальция в клетку в этих условиях. Эта чувствительность к рН может объяснить склонность эритроцитов собак к лизису при нахождении в незакрытых пробирках в лаборатории, а также она может лежать в основе гемолитических кризов, наблюдаемых у собак с дефицитом фосфофруктокиназы.

Группы крови

Мембраны эритроцитов также содержат несколько антигенов, определяющих группу крови. В настоящее время существует множество наборов для определения группы в клинике и в лабораторных условиях (3). У собак, у которых отсутствует тот или иной антиген группы крови, могут вырабатываться аллогенные антитела после сенсibilизации вследствие переливания крови, что может быть причиной острых трансфузионных гемолитических реакций. У собак существует более двенадцати групп крови, из которых наибольшую клиническую значимость имеют группы крови DEA 1. Собаки могут иметь либо DEA 1-, либо от

слабой до сильной DEA 1+. Для переливания крови лучше использовать доноров DEA 1-, поскольку их кровь не вызывает сенсibilизации у реципиентов с DEA 1-, также кровь от доноров DEA 1+ можно без проблем переливать реципиентам с DEA 1+. У собак существуют и другие группы крови, имеющие клиническое значение, например, DEA 4 (99,9 % собак имеют группу DEA 4+) и Dal (у далматинцев, а также у доберман-пинчеров, ши-тцу и хласских апсо может быть Dal 4-) (4–6). Рекомендуется проводить типирование всех собак-реципиентов и собак-доноров по DEA 1, а если требуется больше одного переливания крови – через четыре дня после первого переливания провести у всех пациентов перекрестную пробу на совместимость крови. Хотя для DEA 1 выявлен генетический маркер, в настоящее время ДНК-тестов для определения группы не существует.

Для кошек характерна система групп крови АВ, с типами А, В и АВ. Она довольно хорошо изучена, так как связана с встречающимися в природе аллоантителами, острыми трансфузионными гемолитическими реакциями и гемолитической болезнью новорожденных (у котят типов А и АВ, рожденных от кошки типа В) без предварительной сенсibilизации. Поэтому всем реципиентам и донорам (а также кошкам, планируемыми в разведение) необходимо определение группы крови. Тип В и АВ необходимо подтверждать повторным определением и обратным методом (для подтверждения присутствия сильных анти-А антител в плазме/сыворотке кошек старше 3 месяцев, относящихся к любому из типов В). Кроме того, в настоящее время у кошек обнаружены и другие группы крови; последняя из обнаруженных определяется эритроцитарным антигеном, получившим название Mik. Такие антигены могут вызывать выработку аллогенных антител, которые приводят к противоречивым результатам перекрестной пробы на совместимость крови, а также к возникновению острых гемолитических трансфузионных реакций без предварительной сенсibilизации. Поэтому было бы разумно перед переливанием крови проводить кошкам перекрестную пробу на совместимость групп, а также определить группу по системе АВ. Тип АВ встречается относительно редко, однако он часто наблюдается у породы рэгдолл. Недавно были разработаны ДНК-тесты для дифференциации типов А, В и АВ.

Вставка 1. Эритроциты собак породы акита-ину *in vitro* «протекают», поэтому в образце крови могут наблюдаться микроцитоз и псевдогиперкалиемия, как в приведенных здесь образцах. Это явление наблюдается, если отделение сыворотки при отборе образцов производится не сразу, однако клинической значимости оно не имеет

Параметр	Значение	Обычный диапазон для сравнения
Гематокрит	48 %	37–55 %
Гемоглобин	16 г/дл	12–18 г/дл
Средний объем эритроцита	52 фл	60–77 фл
МСНС	33 %	32–36 %
Натрий	148 ммоль/л	146–156 ммоль/л
Калий	9 ммоль/л	3,8–5,6 ммоль/л

Классификация дефектов эритроцитов

Наследственные дефекты эритроцитов образуют большую и клинически гетерогенную группу заболеваний. Все эти нарушения функций эритроцитов встречаются относительно редко, хотя у определенных пород часто встречается недостаток некоторых ферментов (Таблица 1). Все патологии такого рода у кошек наследуются аутосомно-рецессивным способом, за исключением порфирии кошек и сфероцитоза, которые могут наследоваться как доминантный или рецессивный признак. Хотя характеристики этих заболеваний варьируются, многие

Таблица 1. Классификация основных дефектов эритроцитов

Гемоглобиновые аномалии	
Дефицит метгемоглобинредуктазы	Разные породы собак. У домашних короткошерстных и у чистопородных кошек среди клинических признаков чаще наблюдаются цианоз и эритроцитоз, чем анемия
Порфирии	У домашних короткошерстных и чистопородных кошек наблюдается эритродонтия
Нарушения структуры мембраны	
Микроцитоз	Акита-ину и шиб-ину – не представляет клинической значимости
Макроцитоз	Карликовый пудель – не представляет клинической значимости
Сфероцитоз	Золотистый ретривер, в некоторых случаях другие породы – развивается легкая анемия
Стоματοцитоз	Развивается у аляскинских маламутов (с хондродисплазией), цвергшнауцеров и миттельшнауцеров
Эллиптоцитоз	У собак наблюдается редко – развивается легкая анемия
Осмотическая хрупкость	Домашние короткошерстные и чистопородные кошки; у собак наблюдается редко. Развивается перемежающаяся анемия со спленомегалией
Эритроэнзимопатии	
Недостаточность пируваткиназы (ПК)	Многие породы собак – развивается хроническая анемия с остеосклерозом. Абиссинские кошки и другие породы – развивается перемежающаяся анемия
Недостаточность фосфофруктокиназы (ФФК)	Английские спрингер-спаниели, кокер-спаниели (редко), уиппеты, вахтельхунды и метисы – может развиться перемежающаяся анемия, с пигментурией после физической нагрузки, перегрева, гипервентиляции, лая
Сниженный эритропоэз	
Наследственная мальабсорбция кобаламина	Австралийская овчарка, бигль, бордер-колли, ризеншнауцер, венгерская овчарка – в число клинических признаков входят панцитопения, снижение прибавки массы тела и отставание в росте, метилмалоновая ацидурия вследствие дефицита кобаламина
Железорефрактерная железодефицитная анемия (ЖРЖДА)	Кокер-спаниель – наблюдаются микроцитарные эритроциты, хотя у собак не обязательно развивается анемия

из них, по-видимому, гомологичны наследственным заболеваниям у людей. Нарушения функций эритроцитов у кошек подразделяются на четыре группы: (i) дефекты гема и гемоглобинопатии, (ii) нарушения структуры мембраны, (iii) дефициты гликолитических ферментов, а также, возможно, (iv) нарушения процессов образования и созревания эритроцитов. Несколько примеров таких заболеваний более подробно рассматриваются ниже. Обычно дефекты эритроцитов приводят к гемолитической анемии, которая характерна для всех групп патологий, за исключением нарушений процессов образования и созревания эритроцитов.

Хотя клинические признаки, тип и тяжесть анемии, а также наблюдаемые плеiotропные эффекты могут служить ключом к определению конкретного наследственного дефекта эритроцитов (**Таблица 2**), для подтверждения диагноза или выявления новых наследственных нарушений необходимо проведение полной лабораторной оценки. У нескольких пород выявлено больше одного дефекта эритроцитов. Для выявления гематологических нарушений и исключения приобретенных анемий используются штатные лабораторные анализы крови, включая полный анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и микроскопическим анализом мазка крови, а также биохимический анализ сыворотки и анализ мочи. У животных с отрицательной пробой Кумбса при гемолитической анемии, развившейся в отсутствие контакта с токсинами или инфекцией и при нормальной функции печени и почек, имеет смысл заподозрить вероятность наличия наследственных дефектов эритроцитов (7). Тщательное изучение мазков периферической крови имеет решающее

Таблица 2. Характерные клинические особенности анемии, вызываемой дефектами эритроцитов

- Проявляется в раннем возрасте
- Породная предрасположенность или родственные животные с анемией невыясненной этиологии
- Хронические или перемежающиеся анемии
- Отрицательный результат скрининга на инфекционные заболевания
- Отрицательный результат скрининга на токсины/лекарственные препараты и воздействие внешних факторов
- Отрицательный результат пробы Кумбса
- Слабый ответ на лечение либо постоянные рецидивы

значение при распознавании любого пойкилоцитоза (эллипсоцитоз, сфероцитоз и стоματοцитоз). Однако большинство дефектов эритроцитов не приводят к изменению формы клеток. Такие патологии традиционно называются несфероцитарными гемолитическими анемиями. Ретикулоцитоз некоторой степени часто отмечается даже при легкой анемии; как правило, его выраженность пропорциональна снижению выживаемости дефектных эритроцитов. Таким образом, исследование костного мозга редко дает новую информацию при дефектах эритроцитов. Признаки гемолиза могут быть слабовыраженными вследствие хронической формы, сильных компенсаторных механизмов и малой степени гемолиза. Животные с такими патологиями могут очень хорошо адаптироваться к хронической анемии. Обычно отмечаются гипербилирубинемия и гипербилируриемия, однако они тоже могут быть слабовыраженными из-за адаптации животного к заболеванию. Также имеются данные о низких концентрациях гаптоглобина в сыворотке, гемоглобинемии или гемоглобинурии, указывающих на внутрисосудистый гемолиз, однако такие результаты необходимо тщательно оценить, так как они могут быть артефактами исследования. Некоторые дефектные эритроциты в условиях *in vitro* обладают очень коротким сроком жизни, что приводит к их искусственному лизису в пробирках. У животных с метгемоглобинемией наблюдается цианоз (даже при дополнительной подаче кислорода), также у них может развиваться вторичный эритроцитоз. Кроме того, у кошек с порфирией наблюдаются эритродонтия и пигментурия вследствие накопления порфирина.

Специальные лабораторные анализы для определения характера внутреннего дефекта эритроцитов можно разделить на общие скрининговые тесты, используемые для определения характера неизвестных нарушений функции эритроцитов, и специфические скрининговые тесты для определения известных дефектов у конкретных пород. Обе разновидности тестов выполняются только в специализированных лабораториях. Также разработано несколько групп ДНК-тестов для конкретных пород собак, которые выявляют большинство описанных на данный момент дефектов ДНК*. Гемолиз, вызванный дефектами эритроцитов, может быть хорошо скомпенсирован повышенным эритропо-

эзом. При этом не развивается никаких клинических признаков либо развиваются минимальные (за исключением кризов), что позволяет животным иметь нормальную продолжительность жизни. Кроме того, животные с такими патологиями могут хорошо адаптироваться к хронической анемии. Напротив, некоторые дефекты проявляются тяжелыми гемолитическими кризами, при которых животным может требоваться поддерживающая терапия, в том числе переливания крови. При переливаниях необходимо проводить определение группы крови, а если переливания крови выполнялись ранее – перекрестные тесты на совместимость. У кошек с некоторыми дефектами эритроцитов развивается выраженная спленомегалия; в таких случаях иногда помогает спленэктомия, при которой удаляется основной участок разрушения эритроцитов; судя по всему, собакам с дефектами эритроцитов эта операция не помогает. Наконец, животные с такими дефектами не должны включаться в разведение, чтобы предотвратить дальнейшее распространение этих заболеваний. Однако в целях сохранения разнообразия генофонда бессимптомных носителей с желательными качествами можно безопасно скрещивать с животными, у которых этот дефект отсутствует, при условии, что все потомство, предполагаемое к разведению, также проходит скрининг с помощью ДНК-тестов, специфичных для этой мутации.



Дефекты гемоглобина

В отличие от распространенных случаев талассемии и серповидноклеточной анемии у людей, гемоглобинопатии у собак и кошек не зарегистрированы. У разных пород собак и у домашних короткошерстных кошек регистрируются единичные случаи метгемоглобинемии, связанной с дефицитом цитохром-b5-редуктазы. Можно предположить наследственную или врожденную метгемоглобинемию, если капля крови на фильтровальной бумаге остается темной. Следует учитывать, что наследственные метгемоглобинопатии часто сопровождаются цианозом и вторичным эритроцитозом, нежели анемией, однако при них существует риск массивного гемолиза вследствие воздействия окислительных агентов (некоторые лекарственные препараты, тяжелые металлы, лук или чеснок). У пораженных животных идентифицируются мутации в гене метгемоглобин-цитохром-b5-редуктазы (8). Порфирии представляют собой группу врожденных патологий, возникающих в результате накопления порфиринов из-за недостаточной активности специфических ферментов, участвующих в биосинтезе гема. В настоящее время они обнаружены у кошек, но не у собак. У людей эта группа заболеваний клинически классифицируется как эритроидная, с вовлечением кожи или печени, с острыми нейровисцеральными проявлениями. У кошек, страдающих порфирией, наблюдается эритродонтия (коричневые обесцвеченные зубы, которые флуоресцируют розовым цветом), порфирурия и слабовыраженные гемолитические нарушения, однако никаких острых жизнеугрожающих нейровисцеральных проявлений или кожных патологий; продолжительность жизни животных с порфирией близка к нормальной (9). Концентрация порфирина в моче у кошек с порфирией повышается; по содержанию порфирина в моче и дефициту фермента можно выделить острую перемежающуюся порфирию (ОПП, доминантная) или врожденную эритропоэтическую порфирию (ВЭП, рецессивная). В гене гидроксиметилбилансинтазы (ГМБС, *HMBS*) или уропорфириноген-III-синтазы (УПГС, *URO3*) были обнаружены несколько мутаций, в том числе дупликация, делеция и миссенс-мутации, что делает его геном с наибольшей частотой мутаций из всех обнаруженных

в настоящее время у кошек. Таким образом, у кошек с обесцвеченными зубами и нормальным состоянием крови либо легким гемолизом может присутствовать недостаточная активность ГМБС или УПГС. Биохимические и молекулярные исследования упрощают скрининг пораженных кошек в специализированных лабораториях*.



Дефекты мембраны

Эллипсоцитоз и сфероцитоз, возникающие в результате дефицита белковой зоны 4.1 и спектрина цитоскелета, описаны на клиническом и молекулярном уровне у беспородных собак. В число других предполагаемых нарушений структуры мембраны входят стоматоцитоз у аляскинских маламутов, цвергшнауцеров и миттельшнауцеров, сфероцитоз у голден-ретриверов с гастритом, несфероцитарная анемия у биглей и повышенная осмотическая хрупкость эритроцитов у абиссинских и других чистопородных и беспородных домашних кошек. За исключением повышенной осмотической хрупкости у кошек, эти дефекты мембраны встречаются редко и в единичных случаях (**Рисунок 1**) (10).

Предполагается, что повышенная осмотическая хрупкость эритроцитов вызывается дефектом мембраны и/или системы транспорта ионов. Аляскинские маламуты с хондродисплазией и задержкой в развитии со стоматоцитозом были первыми собаками, у которых была описана хрупкость эритроцитов (11), однако точный механизм этого явления неизвестен. У цвергшнауцеров и миттельшнауцеров со стоматоцитозом не было обнаружено аномалий мембранного скелета. Интересно, что при тяжелом макроцитозе измерения, основанные на содержании гемоглобина, показывают лишь легкую анемию (12) (**Рисунок 2**). Заметная повышенная осмотическая хрупкость эритроцитов в сочетании с перемежающейся анемией, тяжелой спленомегалией и гиперглобулинемией наблюдается у абиссинских кошек, а также у других чистопородных кошек и метисов. Эти эритроциты отличаются макроцитарностью, а также чрезвычайно короткой продолжительностью жизни *in vitro* – могут подвергаться лизису при обычном хранении в холодильнике. Хотя причина этого до сих пор не выяснена, есть предположения, что она заключается в дефекте мембраны. Кошкам с этой патологией и выраженной спленомегалией могут помогать противовоспалительные дозы преднизолона. При тяжелой, часто рецидивирующей анемии, сопровождающейся тяжелой спленомегалией, может потребоваться спленэктомия. Однако необходимо отметить, что у животных с удаленной селезенкой очень часто в течение



«Наследственные дефекты эритроцитов представляют собой большую и клинически гетерогенную группу заболеваний, и в то же время удивительно, что некоторые отдельные нарушения встречаются относительно часто у определенных пород».

Пациент – кошка с повышенной осмотической хрупкостью эритроцитов

Контроль – кошка с нормальными эритроцитами

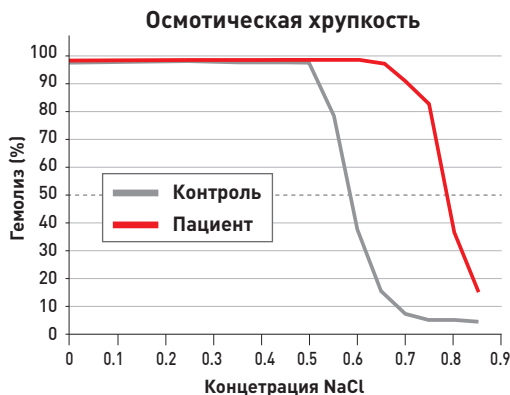


Рисунок 1. Эритроциты с повышенной осмотической хрупкостью обнаруживаются у разных пород кошек, в том числе у абиссинских. На вышеприведенном рисунке показаны результаты исследования образца крови, взятого у кошки с патологией, после его хранения в холодильнике и определения микрогематокрита (PCV) через 24 часа после этого. Обратите внимание на покрасневшую плазму и более низкий показатель PCV по сравнению с образцом здоровой кошки. Хрупкость эритроцитов оценивалась с помощью теста Osmotic Fragility Test, измеряющего степень гемолиза при увеличении концентрации раствора хлорида натрия (NaCl), как показано на графике. Обычно лизис 50 % эритроцитов наблюдается *in vitro* при почти вдвое сниженной концентрации раствора хлорида натрия (0,6 %), тогда как дефектные эритроциты подвергаются лизису при концентрации раствора хлорида натрия, более близкой к физиологической норме (0,8 %)

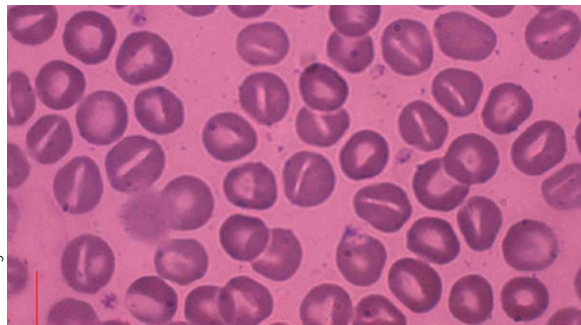
первого месяца после операции развивается сепсис. Некоторые лаборатории* предлагают тестирование осмотической хрупкости эритроцитов.

Энзимопатии эритроцитов

Недостаточность фосфофруктокиназы (ФФК) и пируваткиназы (ПК), двух ключевых регуляторных гликолитических ферментов, ведет к формированию двух отчетливо различимых разновидностей гемолитической анемии у нескольких пород собак, тогда как у многих пород кошек встречается перемежающаяся анемия, вызываемая только недостаточностью пируваткиназы (ПК) (**Таблица 3**). Хотя недостаточность ПК была впервые описана у басенджи около пятидесяти лет назад, типичные кли-

Таблица 3. Сравнение наследственного дефицита ПК и ФФК у собак и кошек

Параметр	Недостаточность пируваткиназы (ПК)		Недостаточность фосфофруктокиназы (ФФК)
	Собаки	Кошки	Собаки
Анемия	Тяжелая хроническая	Перемежающаяся	Перемежающаяся
Триггеры	Неизвестны – любое заболевание или стресс	Неизвестны – любое заболевание или стресс	Чрезмерная гипервентиляция, лай и жара; высокие физические нагрузки
Регенеративный эритроидный ответ	Очень сильный	Легкий	Сильный даже при отсутствии анемии
Рентгенография трубчатых костей	Остеосклероз в возрасте 1 года	Норма	Норма
Реакция на спленэктомия	Отсутствует	Хорошая	Отсутствует
Ожидаемая продолжительность жизни	В зависимости от породы, от 1 до 10 лет	От 1 до 12 лет	Если избегать кризов – до 12 лет



© Urs Giger

Рисунок 2. Стоматоцитоз у цвергшнауцеров. Стоматоциты представляют собой эритроциты с щелевидной бледной зоной в центре, которая придает им вид кофейных зерен

нические признаки и биохимические аномалии у других пород собак выглядят примерно так же и характерны только для собак. Напротив, у кошек с недостаточностью ПК наблюдается перемежающаяся анемия, симптомы которой больше похожи на симптомы недостаточности ФФК у собак. Многих животных до постановки диагноза в течение нескольких месяцев или лет лечат от предполагаемой иммуноопосредованной гемолитической анемии; тем самым животные подвергаются ненужным диагностическим вмешательствам и потенциально опасным методам терапии.

Недостаточность фосфофруктокиназы (ФФК)

Несмотря на то, что эта патология была обнаружена более трех десятилетий назад, а также несмотря на доступность ферментативных и ДНК скрининг-тестов, эта недостаточность гликолитических ферментов по-прежнему наблюдается у рабочих английских спрингер-спаниелей в США и Европе, а также встречается у некоторых выставочных линий собак, в том числе у кокер-спаниелей, уиппетов, вахтельхундов и собак-метисов. Недостаточность ФФК вызывается одной миссенс-мутацией в гене ФФК мышечной ткани, что приводит к усечению и нестабильности белковой цепочки фермента ФФК у всех перечисленных выше пород (за исключением вахтельхундов, у которых эта патология вызывается другой мутацией в гене ФФК (13)).

Это заболевание проявляется гемолитическими кризами и миопатией при повышенных физических нагрузках. Главным диагностическим признаком является спорадическая темная пигментурия, возникающая вследствие тяжелой гемоглобинурии и гипербилирубинии, обычно после эпизодов чрезмерной гипервентиляции или лая, интенсивных физических нагрузок, а также повышения температуры или перегрева вследствие высокой окружа-



Рисунок 3. Страдающий желтухой английский спрингер-спаниель с недостаточностью ФФК

ющей температуры. Индуцированный гипервентиляцией алкалоз приводит к внутрисосудистому лизису эритроцитов с недостаточностью ФФК. Во время криза у больной собаки может наблюдаться сильная анемия и желтуха (**Рисунок 3**), а также повышение температуры, вялость и отсутствие аппетита, обычно проходящие в течение нескольких дней. В периоды между кризами у собаки наблюдается сильный регенеративный эритроидный ответ. Кроме того, у больных собак полностью отсутствует активность ФФК в мышцах, поэтому у них наблюдается метаболическая миопатия, характеризующаяся непереносимостью повышенных физических нагрузок, периодическими мышечными судорогами и умеренно повышенной активностью сывороточной креатинкиназы. Поскольку такие собаки не могут быстро бегать в течение длительного времени, они плохо подходят для использования в качестве служебных собак.

Для точной диагностики собак с недостаточностью ФФК и собак-носителей этого гена многими лабораториями предлагаются простые тесты, специфичные к этой мутации*. У пород, для которых не подтверждена мутация ФФК, показателем ее наличия может оказаться низкая активность фермента и/или высокая кривая диссоциации оксигемоглобина при проведении соответствующего анализа. Следует избегать ситуаций, которые могут стать инициирующим фактором (триггером) гемолитического криза – чрезмерной гипервентиляции, лая, повышенной физической нагрузки и перегрева. Если у собаки случился криз, ей обычно необходим только покой, однако в некоторых случаях животным с этой патологией может потребоваться поддерживающая терапия, в том числе переливание крови. У собак с недостаточностью ФФК может быть нормальная продолжительность жизни, однако, несмотря на почти нормальный гематокрит, у них сохраняется стойкая гипербилирубинурия и ретикулоцитоз из-за высокого сродства эритроцитов с недостаточностью ФФК к оксигемоглобину.

Недостаточность пируваткиназы (ПК)

Несмотря на тяжесть и устойчивость анемии у собак с недостаточностью ПК, клинические признаки, за исключением бледности, выражены слабо, однако гемолитические кризы при этой патологии возникают в любом возрасте и могут привести к смерти животного. Этот тип анемии отличается высокой регенеративностью, а количество циркулирующих в кровяном русле ортохромных эритробластов (ядерные эритроциты) и ретикулоцитов может достигать 90 %. При этом типе анемии может развиваться прогрессирующий миелофиброз неизвестной этиоло-

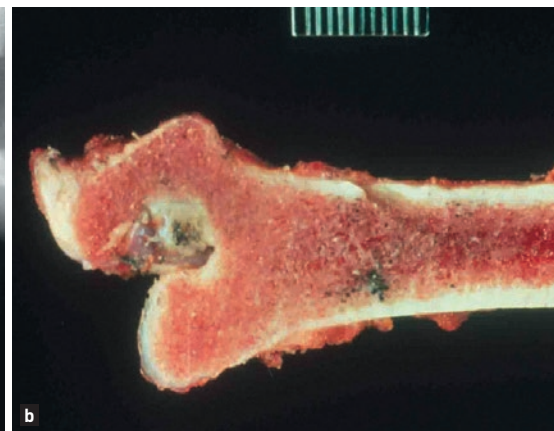
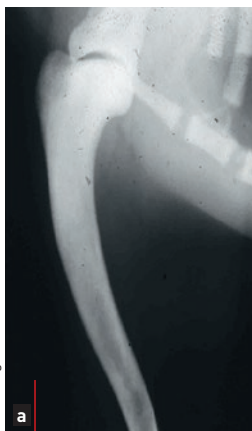


Рисунок 4. Остеосклероз, связанный с недостаточностью ПК, у вест-хайленд-уайт-терьера. Повышенная плотность коркового слоя отчетливо наблюдается при рентгенографии (**a**) и при посмертном вскрытии (**b**)

гии, а также остеосклероз костного мозга (**Рисунок 4**) и генерализованный гемосидероз/гемохроматоз с сопутствующей печеночной недостаточностью (14), ведущие к смерти животного – обычно в возрасте до 6 лет, хотя есть данные о некоторых вест-хайленд-уайт-терьерах, керн-терьерах и биглях с недостаточностью ПК, доживших до десятилетнего возраста. Молекулярно-генетическая основа недостаточности ПК была установлена у басенджи, биглей, лабрадор-ретриверов, мопсов, керн-терьеров и вест-хайленд-уайт-терьеров (15, 16); для этих пород разработаны тесты на специфические мутации ДНК, однако для других пород они неприменимы*. Недостаточность ПК также регистрируется у карликовых пуделей, карликовых эскимосских собак, такс и чихуахуа. Есть вероятность, что ранее описанная несфероцитарная гемолитическая анемия и остеосклероз у пуделей также вызываются недостаточностью ПК (17). Для этих пород требуется громоздкий тест ферментативной активности ПК с изоферментным анализом для определения недостаточности ПК. Отличить носителей мутации и гомозиготных нормальных собак только по активности эритроцитарного фермента может быть сложно. Клинические признаки у собак с этой патологией выражены слабо – вероятно, из-за хронической адаптации к тяжелой анемии и высоких концентраций ДФГ в эритроцитах, обеспечивающих легкую доставку кислорода (низкое сродство гемоглобина к кислороду). Гепатомегалия и спленомегалия могут быть результатом тяжелого внесосудистого гемолиза, экстрамедуллярного гемопоэза и гемосидероза/гемохроматоза. Хелаторы железа предлагаются в качестве метода терапии, однако их эффективность и безопасность еще не доказана, в то время как спленэктомия не доказала свою эффективность. Экспериментально доказана эффективность трансплантации костного мозга собакам с недостаточностью обоих ферментов, однако из-за вероятного отсутствия крупного донора, совместимого по комплексу гистосовместимости с реципиентом, а также из-за необходимости тяжелой супрессии костного мозга, этот метод лечения не предлагается к внедрению в клиническую практику.

Недостаточность ПК у кошек

У кошек недостаточность ПК вызывает чаще перемежающуюся, а не хроническую анемию, с регенеративным эритроидным ответом от легкого до умеренного; у кошек не развивается остеосклероз. У кошек с этой патологией могут развиваться отложения билирубиновые камни в желчном пузыре, печеночная недостаточность

и легкая спленомегалия. Судя по имеющимся данным, противовоспалительные дозы преднизолона, а также спленэктомия в тяжелых случаях, уменьшают клинические проявления перемежающейся анемии. Кошки с этой патологией могут прожить до 11 лет (3). Активность эритроцитарной ПК сильно снижается, а экспрессия ПК М-типа отсутствует, что упрощает биохимическую диагностику. Исследования, проведенные в конце 1990-х, показали, что недостаточность ПК вызывается одним дефектом сплайсинга, в результате которого из цепи ДНК вырезаются 13 оснований (18). Это заболевание было зарегистрировано у абиссинских, сомалийских и нескольких других породистых кошек, а также у домашних короткошерстных кошек на разных континентах. В настоящее время многие лаборатории проводят скрининг ДНК на эту мутацию. Всем кошкам с устойчивой или рецидивирующей анемией неясной этиологии после исследования на интоксикационные, инфекционные и иммуноопосредованные причины необходимо провести тест на недостаточность ПК, так как это гораздо более вероятная причина анемии, чем иммуноопосредованная гемолитическая анемия.

Сниженный эритропоэз

Ранее описанные дефекты приводят к сокращению срока жизни эритроцитов, гемолизу и регенеративным анемиям. Когда речь идет о дефектах эритроцитов, нарушения образования и созревания эритроцитов обычно не включаются в их число. Эти патологии проявляются не только в виде нерегенеративной анемии, но также в виде изменений в других клетках, формирующихся в костном мозге.

Имеются данные о селективной мальабсорбции кобаламина (витамина В12), также называемой синдромом Иммерслуда-Грасбека, который вызывается дефектом подвздошнокишечных кобаламин-специфичных рецепторов. Этот синдром встречается у нескольких пород собак (19, 20). У ризеншнауцеров и австралийских овчарок присутствуют мутации в гене AMN, а у биглей, бордер-колли и венгерских овчарок – мутации в гене CUBN. У животных с этой патологией наблюдается отставание в росте и кахексия различной степени, неврологические симптомы, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, низкий уровень кобаламина в сыворотке и метилмалоновая ацидурия. Однако прогноз после постановки диагноза достаточно положительный – собаки хорошо реагируют

на парентеральное введение кобаламина каждые 2-4 недели.

У одного кокер-спаниеля и нескольких других собак наблюдалась тяжелая микроцитарно-гипохромная анемия с низким содержанием сывороточного железа и невосприимчивостью к пероральному дополнительному приему железа (21). Выяснилось, что эта железodefицитная анемия, резистентная к терапии препаратами железа (IRIDA), вызывается дефектом гена *TMPRSS6* (матриптазы-2), который регулирует производство гепсидина и в конечном счете регулирует всасывание и биодоступность железа.

*например, на сайте PennGen также размещена база данных WSAVA по наследственным заболеваниям, в которой перечислены все существующие в настоящее время ДНК-тесты для выявления конкретного заболевания или предназначенные для конкретной породы. Кроме того, лаборатории PennGen предлагают специализированные тесты для обнаружения и анализа наследственных патологий эритроцитов и других наследственных заболеваний.

Благодарность от автора: клинические исследования автора частично были проведены за счет гранта Национального института здоровья США OD 010939.



ЛИТЕРАТУРА

- Slutsky J, Raj K, Yuhnke ST, et al. A web resource on DNA tests for canine and feline hereditary diseases. *Vet J* 2013;197:182-187.
- Donnor J, Kaukonen M, Anderson H. Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016;11(8):e0161005.
- Giger U: Blood typing and crossmatching: Assuring blood compatibility. *Kirk's Current Vet Therapy* 2014 (online edition) section IV, 260-265 www.kestrel.ws/erasmus/docs/Kirks_Current_Veterinary_Therapy_XIV.pdf
- Polak K, Acierno MM, Raj K, et al. Dog erythrocyte antigen 1: mode of inheritance and initial characterization. *Vet Clin Pathol* 2015;44:369-379.
- Goulet S, Giger U, Arsenault J, et al. Prevalence and mode of inheritance of the *Dal* blood group in dogs in North America. *J Vet Intern Med* 2017;31:751-758.
- Euler CC, Mizukami K, Raj K, et al. Survey of two new [*Kai 1* and *Kai 2*] and other blood groups in dogs of North America. *J Vet Intern Med* 2016;30:1642-1647.
- Caviezel LL, Raj K, Giger U. Comparison of 4 direct Coombs' test methods with polyclonal antiglobulins in anemic and non-anemic dogs for in-clinic or laboratory use. *J Vet Intern Med* 2014;28:583-591.
- Jaffey JA, Harmon MR, Villani NA, et al. Long-term treatment with oral methylene blue in a dog with hereditary methemoglobinemia due to cytochrome b5 reductase deficiency. *J Vet Intern Med* 2017;31:1860-1865.
- Clavero S, Ahuja Y, Bishop DF, et al. Diagnosis of feline acute intermittent porphyria presenting with erythrodontia requires metabolic and molecular analyses. *Vet J* 2013;198:720-722.
- Tritschler C, Mizukami K, Raj K, et al. Increased erythrocytic osmotic fragility in anemic domestic shorthair and purebred cats. *J Feline Med Surg* 2016;18:462-470.
- Fletcher S, Pinkerton P. An inherited anaemia associated with hereditary chondrodysplasia in the Alaskan malamute. *Can Vet J* 1972;13(11):270-271.
- Bonfanti U1, Comazzi S, Paltrinieri S, et al. Stomatocytosis in 7 related Standard Schnauzers. *Vet Clin Pathol* 2004;33(4):234-239.
- Inal Guttekin G, Raj K, Lehman S, et al. Missense point mutation in *PFKM* associated with muscle-type phosphofructokinase deficiency in the Wachtelhund. *Mol Cell Prob* 2012;26:243-247.
- Inal Guttekin G, Raj K, Foureman P, et al. Erythrocytic pyruvate kinase mutations causing hemolytic anemia, osteosclerosis and secondary hemochromatosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26:935-944.
- Hlavac NRC, Lacerda LA, Conrado FO, et al. Hemolytic anemia caused by hereditary pyruvate kinase deficiency in the West Highland White Terrier dog. *Arch Med Vet* 2012;44:195-200.
- Juvet F, Giger U, Battersby I, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency in three West Highland White Terriers in Ireland and the UK. *Irish Vet J* 2013;66:12 (epub).
- Randolph JF, Center SA, Kallfelz FA, et al. Familial non-spherocytic hemolytic anemia in poodles. *Am J Vet Res* 1986;47(3):687-695.
- Kushida K, Giger U, Inaba M, et al. Real-time PCR Genotyping assay for feline erythrocyte pyruvate kinase deficiency and mutant allele frequency in purebred cats in Japan. *Vet Med Sci* 2015;77:743-746.
- Fyfe JC, Hemker LS, Venta JP. An exon 53 frameshift mutation in *CUBN* abrogates cubam function and causes Imerslund-Gräsbeck syndrome in dogs. *Mol Gen Metabol* 2013;109:390-396.
- Fyfe JC, Hempkar SL, Stebbing B, et al. Selective intestinal cobalamin malabsorption with proteinuria (Imerslund-Gräsbeck syndrome) in juvenile beagles. *J Vet Intern Med* 2014;28:356-362.
- Naigamwalla DZ, Webb J, Giger U. Iron deficiency anemia. *Can Vet J* 2012;53:250-256.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ветеринарным врачам известно некоторое количество наследственных заболеваний. Часто они встречаются у определенных пород собак или кошек. Такие заболевания могут проявляться широким спектром клинических признаков, поэтому при подозрении на них крайне важно проводить полный скрининг крови и мочи. Для диагностики этих патологий были разработаны скрининговые тесты на мутации ДНК. Клиническая картина при дефектах эритроцитов может сильно различаться: от тяжелой анемии до отсутствия симптомов. Во многих случаях отказ от иммуносупрессивной терапии и избегание ситуаций, провоцирующих кризы, позволяет животным с этими патологиями сохранять хорошее качество жизни, а в некоторых случаях – и почти нормальную продолжительность жизни.

ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ – БУДУЩЕЕ ДИАГНОСТИКИ РАКА?

Игловая аспирационная и тканевая биопсия широко применяются в ветеринарной медицине, однако при диагностике опухолей эти методы не лишены недостатков. В этой статье профессор Брин и доктор Уайли описывают новый метод ранней диагностики рака мочевого пузыря и обсуждают, какое будущее может ожидать методы жидкостной биопсии.

Мэтью Брин

PhD, дипломированный биолог, FRBSB, колледж ветеринарной медицины, Государственный университет Северной Каролины (NCSU), Роли, Северная Каролина, США

Получив в 1990 году диплом ветеринарного врача по генетике животных, доктор Брин прошел постдокторантуру, участвуя в проекте «Геном человека». После нескольких лет работы в Австралии и Великобритании доктор Брин переехал в США, где в 2002 году временно занял должность Оскара Дж. Флетчера, заслуженного профессора сравнительной онкологической генетики Государственного университета Северной Каролины. Его исследования, проведенные за последние 15 лет, сосредоточены на геномике, картировании генома и сравнительных аспектах онкологических заболеваний у собак. В его лаборатории были разработаны новые методы молекулярного анализа, предназначенные для диагностического и прогностического использования в ветеринарии.



Клэр Уайли

VMD, дипл. ACVIM (SAIM), колледж ветеринарной медицины, Государственный университет Северной Каролины (NCSU), Роли, Северная Каролина, США

Доктор Уайли получила степень ветеринарного врача и прошла стажировку в Университете Пенсильвании. После завершения неоплачиваемой резидентуры по ветеринарной медицине внутренних болезней в NCSU специализируется на диагностике и лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей. В настоящее время участвует в ветеринарной программе оценки генетических aberrаций при уротелиальной карциноме и карциноме предстательной железы, а также проявляет большой интерес к применению жидкостной биопсии в ветеринарной медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

«Подпись рака» – это характерные признаки, которые можно использовать для выявления наличия онкологических заболеваний. В идеале такие «подписи» должны отличаться и высокой чувствительностью, и специфичностью для конкретного вида рака.

Жидкостная биопсия позволяет обнаруживать раковые клетки или их «следы», которые циркулируют в крови или осаждаются в моче пациента.

Раннее выявление рака дает больше времени для применения соответствующих методов лечения, что позволяет отсрочить начало проявления клинических симптомов.

Современные достижения в области молекулярных технологий позволяют сделать методы жидкостной биопсии доступными для ветеринарной медицины. Весьма вероятно, что в следующие несколько лет будут разработаны дополнительные тесты для выявления конкретных заболеваний.

Введение

Гистопатологическая оценка биопсии подозрительного образования много лет была золотым стандартом диагностики разных видов рака. Однако сам по себе процесс биопсии представляет собой инвазивное вмешательство в организм, а также может оказаться дорогостоящим и вызвать осложнения у пациента. При некоторых видах рака взятие тканевой биопсии также может увеличить риск распространения опухолевых клеток

и привести в итоге к прогрессированию заболевания. В условиях стационара бывает сложно выявить у пациента присутствие определенного вида опухоли. Применяя обычные инвазивные процедуры, практикующие врачи стремились найти менее инвазивные, безопасные и более доступные альтернативные методы получения биологических материалов, пригодных для диагностического исследования. Термин «подпись рака» используется для описания признака наличия опухоли. В настоящее время ищутся методы обнаружения такой «подписи». В

идеале они должны отличаться высокой чувствительностью и специфичностью. Жидкая биопсия обладает этими желательными характеристиками. Она представляет собой неинвазивный метод обнаружения генетических изменений в опухолях путем анализа опухолевых клеток и поступающей из опухоли свободно циркулирующей ДНК (сцДНК), присутствующих в плазме крови и в моче. Этот подход обеспечивает возможность улучшить обнаружение и идентификацию онкологических заболеваний, а также контролировать действие применяемых методов лечения на пациентов с течением времени. В человеческой медицине жидкостная биопсия быстро развивается и внедряется в многочисленные программы разработки лекарств, а также, вероятно, скоро будет внедрена в лечебную работу с пациентами.



Что такое жидкостная биопсия?

Опухоли высвобождают клетки и ДНК в окружающие ткани и жидкости, что дает возможность выяснить генетический состав солидной (твердой) опухоли методом отбора образцов биологических жидкостей. Использование таких жидкостей называется жидкостной биопсией (1). Хотя присутствие свободно циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот (сцДНК) было впервые описано почти 70 лет назад, их значимость оставалась невыясненной до 1994 года, когда в крови онкобольных были обнаружены фрагменты «драйверного» онкогена (мутантного гена RAS) (1). В настоящее время установлено, что концентрация свободно циркулирующей внеклеточной опухолевой ДНК (сцДНК) выше у пациентов с наличием онкологических заболеваний, чем у контрольных, а также что наличие метастазов обычно коррелирует с еще более высокими ее уровнями (2). Предполагается, что механизм высвобождения нуклеиновых кислот в окружающие ткани связан с быстрым обновлением клеток и связанным с этим процессом апоптозом (1). Традиционно термин «жидкостная биопсия» относился к выявлению неопластических биологических материалов (например, циркулирующих опухолевых клеток или сцДНК) в периферическом кровотоке (3). Совсем недавно это определение было расширено: в него были включены все жидкости организма, в том числе моча, цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), полостные выпоты и прочие (3). В человеческой медицине генотипирование опухоли становится штатным компонентом диагностического обследования пациента. Знание величины мутационной



«Новый метод анализа способен обнаружить всего десять мутантных клеток в образце мочи, поэтому он позволяет выявлять рак мочевого пузыря на доклинических стадиях».

Мэтью Брин

нагрузки опухоли может помочь установить тип и стадию рака и определить степень агрессивности болезни; эта информация также может стать решающей при выборе метода лечения. Проведение генотипирования опухолевой ДНК и сцДНК с использованием жидкостной биопсии отличается тем преимуществом, что позволяет легко, быстро и безопасно получить доступ к клеткам опухоли, в отличие от традиционных методов – биопсии или тонкоигольной аспирации. Жидкостная биопсия также все чаще используется при мониторинге пациентов с остаточными явлениями заболевания. Наблюдая изменения в опухолевой ДНК и сцДНК, можно регулировать лечение в соответствии с динамическими изменениями в мутационном профиле. Рецидивы или метастазы обнаруживаются методом жидкостной биопсии раньше, чем обычными методами (4, 5).

Хотя в человеческой медицине генотипирование опухоли вошло в штатную практику, а жидкостная биопсия применяется все чаще, в ветеринарии оба эти подхода все еще находятся на стадии становления. Однако в ветеринарии уже описано несколько методов, которые можно назвать жидкостной биопсией. В их число входят следующие методы: анализ CADETSM на мутации B-Raf, применяемый для диагностики и мониторинга переходноклеточной карциномы (ПКК)/уротелиальной карциномы (УК) у собак; определение готовности клеточного цикла к онкообразованию (Рисунок 1); полимеразная цепная реакция для выявления перегруппировки рецепторов антигена (PARR); проточная цитометрия для выявления лимфоидных злокачественных новообразований; а также анализ CADETSM на ГЦЗН, предназначенный для выявления гистиоцитарных злокачественных новообразований у собак. В этой статье основное внимание уделяется применению нового анализа CADET на мутации ПКК/УК, однако в Таблице 1 приведены краткие сведения и о других методах.



Жидкостная биопсия для выявления опухолей мочевого пузыря

Недавно был разработан новый метод – анализ для обнаружения мутации B-Raf (BRAF), который помогает выявлять переходно-клеточную и уротелиальную карциному у собак, а также вести последующий мониторинг B-Raf-положительных опухолей. Это первый в мире метод жидкостной биопсии, предназначенный для выявления и мониторинга онкозаболеваний в ветеринарии. Краткий обзор новообразований мочевого пузыря у собак позволит составить представление об изменениях в диагностике таких опухолей.

Как сейчас диагностируется ПКК/УК?

В настоящее время самый распространенный вариант диагностики ПКК/УК – тот, при котором собака с признаками заболевания нижних мочевыводящих путей сначала получает несколько повторных курсов противомикробных препаратов, а иногда и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), исходя из предположения, что причина заболевания – доброкачественная. Такой подход приводит к потере нескольких месяцев, в течение которых ПКК/УК может перерасти в более позднюю стадию, стать крупнее, встроиться в мышечную стенку, а также с большими шансами дать метастазы. Если повторный курс лечения не приводит к исчезновению клинических признаков, собака обследуется на наличие ПКК/УК, обычно методом цитологического

Таблица 1. Ряд других методов анализа, применяемых в ветеринарии, также можно рассматривать как жидкостные биопсии, а именно:

Метод клеточных блоков

Жидкий образец можно преобразовать в фиксированный формалином клеточный блок несколькими методами. К ним относятся добавление к образцам геля HistoGel™ (15), хирургического геля-пены (16) или агарозы (17), а также заливание фиксированных формалином жидких образцов в парафин (18, 19). У этого метода есть несколько преимуществ по сравнению с традиционной цитологией, в том числе сохранение архитектуры клеточных кластеров, возможность применения иммуногистохимии или других методов, а также сохранение образцов. Однако интервал времени между постановкой первичного диагноза и началом терапии при использовании этого метода больше, чем при использовании традиционной цитологии или других методов жидкостной биопсии.

Один из способов подготовки клеточного блока – метод формирования клеточных блоков в трубке (Cell Tube Block, CTB) – обладает хорошим потенциалом для широкого применения и может быть легко применен с использованием простых материалов и оборудования (**Рисунок 1**). Если вкратце, он заключается в том, что простую капиллярную трубку заполняют жидким образцом и подвергают центрифугированию. Затем трубку разрушают на границе раздела между жидкой и твердой фазами, после чего фиксируют в формалине в течение 24 часов. После фиксированные формалином клеточные блоки заливают в парафин, после чего они могут обрабатываться различными красителями или иммуногистохимическими методами (20).

Этот метод основан на том факте, что центрифугирование вызывает формирование в капиллярной трубке клеточных слоев с концентрацией неопластических клеток, зажатых между эритроцитами внизу и нейтрофилами, макрофагами и мезотелиальными клетками на границе раздела жидкости и твердого вещества. Отсутствие воспалительных клеток или эритроцитов среди популяции неопластических клеток дает ослабление фонового окрашивания при иммуногистохимическом исследовании (21). Следует обратить внимание, что этот способ выделения неопластических клеток также может облегчить их молекулярное исследование.

PARR

Метод полимеразной цепной реакции для анализа перегруппировки рецепторов антигена (PARR) в настоящее время используется для диагностики лимфомы или лейкоза по образцам с сомнительной цитологической или гистологической морфологией. Он также может быть использован для фенотипирования лимфомы – определения, к какой форме она относится: В-клеточной или Т-клеточной (прогнозы для этих двух форм различаются). Этот метод ПЦР используется для оценки клональности лимфоцитов путем оценки длины генов иммуноглобулина в В-клетках или генов рецепторов Т-клеток в Т-клетках (21). Хотя чувствительность и специфичность этого метода анализа варьируются в зависимости от лаборатории, PARR способен обнаруживать неопластические клетки в концентрации 1:100 (21). Инфекционные заболевания (например, инфицирование *Ehrlichia spp.*) также могут приводить к возникновению клональной популяции лимфоцитов (21) и снижать специфичность PARR. В недавнем исследовании с участием 271 пациента чувствительность и специфичность PARR при диагностике лимфомы собак составили соответственно 86,5 и 98,7 % (22).

Этот метод включает в себя выделение ДНК из неопластических клеток, полученных из образца крови либо образца, взятого для цитологического или гистологического исследования. Затем выполняется ПЦР с использованием праймеров для амплификации переменного участка (V-области) генов рецептора Т-клеток или иммуноглобулина. Продукты ПЦР разделяются по размеру (это может быть сделано разными методами); обнаружение одноразмерных продуктов ПЦР предполагает их клональность, тогда как обнаружение разнообразных продуктов ПЦР подтверждает реактивный процесс.

Проточная цитометрия

Проточная цитометрия представляет собой еще один метод молекулярного анализа, который можно применить для диагностики и иммунофенотипирования лимфомы или лейкоза с использованием жидких образцов, полученных из крови, из выпота либо с помощью тонкоигольной аспирации, вводимых в питательные среды для культивирования клеток. В отличие от PARR, для проведения проточной цитометрии требуется наличие суспензии клеток; цитологические препараты или фиксированные формалином образцы, залитые в парафин, для этого метода не подходят. Этот метод анализа основан на использовании специфических длин волн света для возбуждения конъюгированных с флуорофором антител/белков. В сочетании со сложным оборудованием для визуализации, способным обнаруживать вспышки флуоресценции, метод позволяет определять различные характеристики клеток. Для оценки экспрессии клеточной поверхности белка клетки окрашивают антителами, конъюгированными с флуоресцентными белками. Сортировка клеток производится по их относительной флуоресценции. Хотя некоторые белки (например, CD45) экспрессируются на поверхности всех лимфоидных клеток, другие обычно ограничиваются субпопуляциями Т-клеток (например, CD3) и В-клеток (например, CD79a, CD20). Использование этих более специфичных реагентов позволяет определить процент каждого подтипа в популяции клеток.

В одном исследовании сравнивалась эффективность применения PARR и проточной цитометрии для диагностики лимфомы, а также для определения иммунофенотипа, уже определенного при иммуногистохимическом исследовании биопсий увеличенных лимфатических узлов (23). И PARR, и проточная цитометрия в этом исследовании продемонстрировали специфичность 100 %, однако у проточной цитометрии оказалась более высокая чувствительность, чем у PARR (98 % по сравнению с 74 %). Это исследование показывает, что проточная цитометрия может оказаться более эффективным методом диагностики лимфомы в увеличенных лимфатических узлах, чем PARR, но поскольку для проточной цитометрии требуются свежие образцы, PARR очевидно предпочтителен при исследовании образцов, не подходящих для проточной цитометрии.

Метод CADETSM на ГЦЗН

Метод CADETSM на ГЦЗН представляет собой новый молекулярный тест, позволяющий отличить гистиоцитарные злокачественные новообразования (ГЦЗН) от других сходных круглоклеточных новообразований. Некоторые исследования показали, что до 70 % случаев, первоначально поставленного диагноза ГЦЗН могут быть определены неверно (24, 25). Отличить ГЦЗН от плазмоцитомы может быть особенно сложно, в обычных цитологических препаратах же сложности возникают с дифференцированием ГЦЗН от лимфомы. Для анализа могут использоваться небольшие образцы, обогащенные опухолевыми клетками, например, экссудат или тонкоигольные аспираты. Также этот метод позволяет работать с гистологическими образцами. При анализе определяется количество копий определенной последовательности ДНК, которые присутствуют в опухолевых клетках при ГЦЗН. Сокращение количества присутствующих копий соответствует диагнозу ГЦЗН.

Этот метод проверен на более чем 500 уникальных онкологических образцах, подтвержденных патологическим исследованием, с ГЦЗН и несколькими другими типами новообразований, сходных с ГЦЗН, включая лимфому, плазмоцитому, гемангиосаркому, беспигментную меланому и мастоцитому. Результаты показывают, что эта генетическая «подпись» является высокочувствительным и точным маркером, позволяющим отличить ГЦЗН собак от других типов новообразований с чувствительностью 78 % и специфичностью 95 %.

Рисунок 1. Схематическое изображение метода формирования клеточных блоков в трубке (СТВ)



Капиллярная трубка заполнена жидкостью или осадком (для образцов с низким содержанием клеток).

Капиллярная трубка герметично запечатывается глиной; при отсутствии вероятности значимого загрязнения образца крови можно аспирировать среду с высокой плотностью (например, перколл) для облегчения отделения клеточного осадка от глины.

После центрифугирования капиллярная трубка с помощью алмазного резака переламывается на границе раздела жидкости с твердым веществом.

После фиксации в 10% формалине в течение не менее 24 часов СТВ выталкивают скрепкой из стеклянного капилляра и помещают в кассету для заливания в парафин.

Срезы залитого в парафин СТВ окрашиваются гематоксилин-эозином или другими красителями и исследуются под микроскопом.

исследования мочи, абдоминального ультразвукового исследования и/или цистоскопии.

При обнаружении новообразования рекомендуется сделать его биопсию с целью гистопатологической оценки, которая может подтвердить диагноз ПКК/УК, а также указать на наличие или отсутствие врастания в мышцы. В дальнейшем для оценки региональных лимфатических узлов применяются различные методы визуальной диагностики. На момент постановки диагноза у более 90 % собак обнаруживается частичное или полное врастание ПКК/УК, а у около 20 % опухоль успевает распространиться и на другие органы [6, 7]. Значительное превалирование опухолей, обнаруживаемых на поздних стадиях развития, может отражать длительность времени, которое в большинстве случаев требуется для постановки диагноза.

Какие методы лечения ПКК/УК используются в настоящее время?

После постановки окончательного диагноза ПКК/УК собаке назначается лечение; чаще всего оно включает в себя использование химиотерапии. При терапии одним препаратом, доля собак, выходящих в ремиссию, обычно низка (< 20 %), хотя она увеличивается до 35–50 % при комбинированной химиотерапии в сочетании с ингибиторами циклооксигеназы. У собак, получавших монопрепаратную терапию НПВП, среднее время выживания составляет около 6–7 месяцев, тогда как комбинация цитотоксической химиотерапии (обычно митоксантрона) и НПВП позволяет добиться среднего времени выживания около 10 месяцев. Хирургическое вмешательство и лучевая терапия также используются, хотя и реже, чем медикаментозное лечение. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что добавление полного курса лучевой терапии с модулированием пучка и под контролем визуальных методов дает около 60% положительных клинических ответов и увеличивает среднее время выживания до >21 месяца [8].

В чем заключаются сложности диагностики ПКК/УК?

Диагноз ПКК/УК у собак устанавливается по обнаружению аномальных эпителиальных клеток в осадке мочи или в образцах, полученных путем травматической катетеризации, промывания предстательной железы и/или тонкоигольной аспирации [9]. Однако результат цитологического исследования эпителиальных клеток может привести к постановке неверного диагноза. Например, доброкачественные эпителиальные клетки могут быть похожи на злокачественные клетки с измененными размерами [10]. При тонкоигольной аспирации опухолевой ткани существует риск распространения опухолевых клеток по ходу иглы [11]. В настоящее время для клинической диагностики ПКК/УК у собак требуется комплексное диагностическое обследование, в которое входит полный анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови, анализ мочи, методы визуальной диагностики, исследование опухолевых клеток клиническим патоморфологом и гистопатологическое исследование образца биопсии. Так как большинство случаев ПКК/УК диагностируются лишь на поздней клинической стадии, для этого заболевания характерен сомнительный или неблагоприятный прогноз. Обнаружение опухоли на более ранней стадии позволяет раньше начать соответствующее лечение, поэтому ранняя диагностика улучшит качество жизни и продлит время выживания. Опрос, проведенный среди 400 стажеров и дипломированных специалистов Американского колледжа ветеринарной медицины, о том, чего им не хватает в практике, показал, что ветеринарным

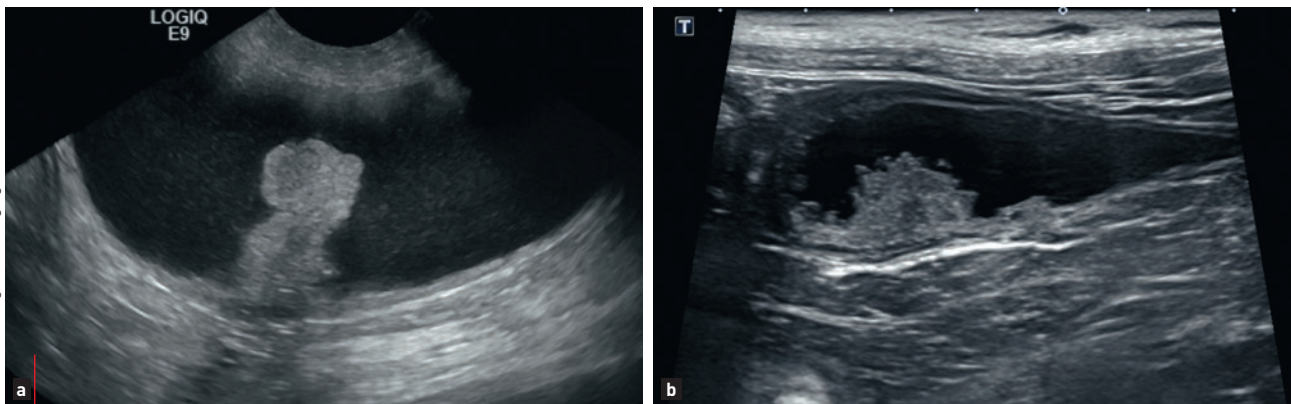


Рисунок 2. Полипоидный цистит и ПКК/УК при ультразвуковом исследовании выглядят похоже. На рисунках 2а и 2б изображены новообразования в мочевом пузыре, полученные от двух пожилых стерилизованных сук с дизурией, гематурией, пиурией и бациллурией. На обоих изображениях присутствует мелкодольчатое образование вблизи вершины мочевого пузыря. **(а)** В моче этой собаки мутация B-Raf не обнаружена, последующее гистопатологическое исследование новообразования подтвердило доброкачественный полип. У второй собаки **(б)** анализ мочи на присутствие мутации B-Raf дал положительный результат, цитологическое исследование подтвердило диагноз ПКК/УК. При обнаружении новообразования неизвестной природы в мочевыводящих путях рекомендуется провести расширенную диагностику – гистопатологическое исследование или метод CADETSM на выявление мутаций B-Raf, чтобы отличить доброкачественные новообразования от злокачественных

врачам не хватает в том числе надежного неинвазивного диагностического теста для выявления ПКК/УК у собак [материал готовится к публикации].

Каковы новые возможности раннего выявления ПКК/УК у собак?

В двух недавних независимых исследованиях, проведенных исследовательскими группами в NCSU [12] и Национальном центре здравоохранения (NIH) [13], в образцах биопсии, взятых у собак с ПКК/УК, подтвержденных патологическим исследованием, была обнаружена одиночная мутация в экзоне 15 гена B-Raf. Эта одиночная мутация приводит к замене в опухолевых клетках одной аминокислоты (валина на глутаминовую кислоту) в белке B-Raf. Эта замена, расположенная в активационном сегменте киназного домена этого гена, приводит к синтезу мутантного белка с повышенной киназной активностью, запускающего пролиферацию клеток, что и приводит к развитию опухоли. Мутация B-Raf не обнаруживается в неопухолевых тканях мочевого пузыря, в том числе при воспалениях мочевого пузыря и полипах [12]. Если у собаки возникает ПКК/УК, клетки опухолевой массы, начиная с самой ранней стадии заболевания, отслаиваются и попадают в мочу (**Рисунок 2**). Рабочей группой NCSU был создан быстрый и высокочувствительный тест, позволяющий обнаружить наличие этой мутации в клетках [14], а его доработка, в свою очередь, привела к созданию первого в мире коммерчески доступного метода жидкостной биопсии для диагностики рака у животных – тест CADETSM на присутствие мутаций B-Raf*, показанного на **Рисунке 3**.

Общая чувствительность теста для обнаружения ПКК/УК у собак по образцу мочи, взятому естественным путем, составляет 85 %. Учитывая, что при других типах онкозаболеваний у собак такая же частота мутации B-Raf встречается крайне редко [12], эти типы рака не обнаруживаются по образцам мочи таких пациентов. Специфичность выявления ПКК/УК у собак в настоящее время составляет > 99 %. Важно отметить, что на анализ не влияет присутствие в моче бактерий или примесей крови, поэтому он представляет собой высокоэффек-

тивное средство для обнаружения присутствия злокачественных клеток ПКК/УК в тех случаях, когда другие методы анализа неспособны это сделать.

Каким образом ветеринарный врач может использовать жидкостную биопсию?

Помощь в диагностике

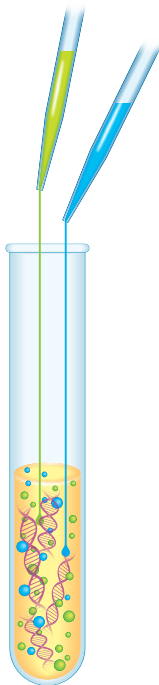
Поскольку метод жидкостной биопсии отличается высокой чувствительностью и специфичностью, он был широко внедрен в клиническую практику США в качестве вспомогательного метода диагностики ПКК/УК у собак. Этот метод основан на обнаружении и количественном определении клеток дикого (немутантного) типа и клеток с мутантными аллелями B-Raf методом их выделения из клеток, слущивающихся в мочу во время мочеиспускания. Сравнение уровней аллелей B-Raf дикого типа и мутантных аллелей B-Raf позволяет оценить количество клеток,



«По мере накопления большего количества данных методы жидкостной биопсии, особенно отличающиеся высокой специфичностью и чувствительностью, могут в конечном итоге заменить обычные методы тканевой биопсии».

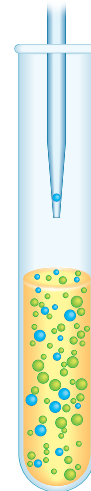
* Серия тестов CADETSM разработана для коммерческого применения компанией Sentinel Biomedical (www.SentinelBiomedical.com).

Этап 1. Выделение ДНК из клеток, присутствующих в моче.



Этап 2. К образцу ДНК, выделенной из мочи, добавляются два флуоресцентных маркера. Один маркер, помеченный зеленым флуоресцентным красителем, соответствует последовательности дикого типа (нормального, не мутантного) гена B-Raf. Второй маркер, помеченный синим красителем, соответствует только мутантной последовательности B-Raf.

Этап 3. Затем эта смесь разделяется примерно на 20 000 мельчайших капелек; в каждой капле ДНК, выделенная из клеток мочи, может быть связана с одним из двух флуоресцентных маркеров. Капли, содержащие ДНК, выделенную из клеток мочи, которая связывается с геномной последовательностью B-Raf дикого типа, будут зелеными, а те, которые содержат мутантную ДНК гена B-Raf, будут синими.



Этап 4. По окончании связывания каждая капля изымается из смеси и независимо от других классифицируется по цвету; зеленые капли классифицируются как дикий тип, синие – как мутантные по B-Raf. Результаты классификации используются для расчета порога обнаружения и для определения наличия мутантных копий гена B-Raf в моче. Если мутация обнаруживается, можно рассчитать относительную долю мутировавших клеток, выведенных из организма с мочой.

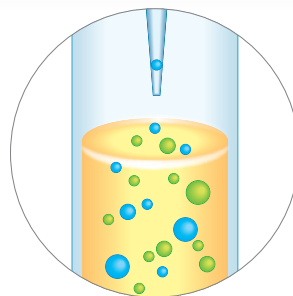


Рисунок 3. Схематическое изображение этапов проведения теста CADETSM на мутации B-Raf, от отбора образцов до получения результатов. Клетки, выведенные из организма с мочой, исследуются на наличие и процент клеток с присутствием единичного базового изменения в экзоне 15 гена B-Raf у собак. Поскольку эта мутация присутствует у 85 % собак с подтвержденным диагнозом ПКК/УК и не обнаруживается в моче собак с подтвержденными доброкачественными патологическими изменениями мочевыводящих путей, анализ обладает специфичностью к ПКК/УК > 99 %

выделенных из образцов мочи. Важно отметить, что во всех случаях, в которых проводилась биопсия видимого новообразования для исследования патологии, присутствовала стопроцентная корреляция между наличием мутации B-Raf, выделенного из образца мочи, взятого естественным путем, и последующим подтверждением диагноза ПКК/УК при биопсии. Кроме того, у этого теста не зафиксировано ложноположительных результатов: в исследованиях с участием сотен контрольных животных мутация B-Raf не обнаруживалась при исследовании образцов собак, у которых отсутствие ПКК/УК было подтверждено другими методами. Однако тест не указывает местоположение ПКК/УК, поэтому после него может понадобиться применение методов визуальной диагностики в этой области, которые позволят определить местоположение опухоли и принять решение о назначении лечения.

Мониторинг методом серийной жидкостной биопсии

После постановки у собаки диагноза ПКК/УК анализ на присутствие мутации B-Raf можно также использовать для контроля изменения уровня мутационной нагрузки во время лечения с течением времени. Полученные

ранее предварительные данные показали, что НПВП (например, пироксикам) оказывают незначительное влияние на снижение уровня мутантных копий B-Raf в моче, однако штатно применяемые химиотерапевтические препараты (например, митоксантрон) могут быть связаны с постепенным и существенным снижением уровня мутантных копий B-Raf в ходе лечения (материал готовится к публикации). Периодически проводимое УЗИ в десятках случаев показало постепенное уменьшение размера новообразования в мочевом пузыре или толщины стенки мочевого пузыря с одновременным снижением выраженности клинических признаков. Эти данные указывают на то, что заметные изменения уровня мутантных копий B-Raf, обнаруживаемых в моче, во времени могут применяться в качестве индикатора изменения размера и пролиферации опухоли. И наоборот – заметное увеличение уровня мутантных копий B-Raf во время лечения может указывать на то, что лечение не оказывает влияния на пролиферацию опухоли. Если у пациента уровень мутантных копий B-Raf во время лечения сначала существенно снизился, а затем снова повысился, это может указывать на усиление пролиферации, свидетельствующее о рецидиве. Хотя для подтверждения этих результатов необходимы дополни-

тельные исследования, эти комбинированные данные подтверждают перспективность применения жидкостной биопсии в качестве средства мониторинга остаточных проявлений заболевания у пациентов и во время лечения, и при ремиссии.



Скрининговое обследование пород с высоким уровнем риска

Новый метод способен обнаружить даже десять мутантных клеток в образце мочи, поэтому он позволяет выявлять ПКК/УК на очень ранних стадиях, до проявления клинических признаков. Характерная особенность эффективного раннего скринингового анализа заключается в том, что чем раньше удастся обнаружить развивающееся злокачественное образование, тем больше времени остается для выбора наиболее подходящего метода борьбы с ним. В настоящее время описанный метод используется для скринингового исследования мочи собак, относящихся к породам с повышенным риском развития ПКК/УК – биглей, шотландских терьеров, шелти, вест-хайленд-уайт-терьеров. Это позволяет владельцам собак этих пород обнаруживать заболевание на очень ранних стадиях, а значит, дает время на то, чтобы обратиться к ветеринарному врачу и найти наиболее подходящее лечение на ранней стадии болезни, которое может улучшить качество и продолжительность жизни животного.

Авторы, также принимавшие участие в написании статьи: Шелли Ваден, доктор ветеринарии, ветеринарный врач, дипломант ACVIM, профессор медицины внутренних болезней, колледж ветеринарной медицины, Государственный университет Северной Каролины (NCSU), г. Роли, Северная Каролина, а также Синди Коул, доктор ветеринарии, ветеринарный врач, дипломант ACVCP, генеральный директор компании Wisdom Health™, Ванкувер, Вашингтон.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере появления новых достижений в области молекулярных технологий методы жидкостной биопсии начинают внедряться в ветеринарную медицину. Эти методы были разработаны в дополнение к другим методам диагностики, однако по мере накопления большего количества данных может так случиться, что методы жидкостной биопсии, особенно те из них, которые обладают чрезвычайно высокой специфичностью и чувствительностью, в конечном итоге могут заменить обычные методы тканевой биопсии. Жидкостная биопсия также может применяться как инструмент мониторинга для оценки изменений уровня злокачественных клеток, которые могут быть показателем эффективности терапии, а также средством идентификации, препятствующим рецидиву. Можно ожидать, что эти методы, уже получившие распространение в человеческой медицине, скоро будут доступны в виде новых молекулярных тестов, помогающих ветеринарному врачу подобрать подходящее лечение.

1. Siravegna G and Bardelli A. Genotyping cell-free tumor DNA in the blood to detect residual disease and drug resistance. *Genome Biol* 2014;15(8):449.
2. Diaz LA Jr. and Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014;32(6):579-586.
3. Neoh KH, Hassan AA, Chen A, et al. Rethinking liquid biopsy: microfluidic assays for mobile tumor cells in human body fluids. *Biomaterials* 2018;150:112-124.
4. Wimberger P, Roth C, Pantel K, et al. Impact of platinum-based chemotherapy on circulating nucleic acid levels, protease activities in blood and disseminated tumor cells in bone marrow of ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2011;128(11):2572-2580.
5. Beaver JA, Jelovac D, Balukrishna S, et al. Detection of cancer DNA in plasma of patients with early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(10):2643-2650.
6. Knapp DW, Glickman NW, Denicola DB, et al. Naturally occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder; a relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2000;5(2):47-59.
7. Patrick D, Fitzgerald S, Sesterhenn A, et al. Classification of canine urinary bladder urothelial tumours based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification. *J Comp Pathol* 2006;135:190-199.
8. Nolan MW, Kogan L, Griffin LR, et al. Intensity-modulated and image-guided radiation therapy for treatment of genitourinary carcinomas in dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26(4):987-995.
9. Knapp D, McMillan S. Tumors of the urinary system. In: *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Withrow SJ (ed). St. Louis, Elsevier-Saunders 5th ed. 2013:572-582.
10. Zinkl J. Examination of the urinary sediment. In: *Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat*. Cowell R, Meinkoth J, Denicola D (eds). Maryland Heights, MO, Mosby 2007;350-368.
11. Higuchi T, Burcham GN, Childress MO, et al. Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of the abdominal wall in dogs: 24 cases (1985-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(4):499-506.
12. Mochizuki H, Kennedy K, Shapiro SG, et al. BRAF mutations in canine cancers. *PLoS One* 2015;10(6):e0129534.
13. 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.
14. Mochizuki H, Shapiro SG, Breen M. Detection of BRAF mutation in urine DNA as a molecular diagnostic for canine urothelial and prostatic carcinoma. *PLoS One* 2015;10(12):e0144170.
15. Joiner KS, Spangler EA. Evaluation of HistoGel-embedded specimens for use in veterinary diagnostic pathology. *J Vet Diagn Invest* 2012;24(4):710-715.
16. Wallace KA, Goldschmidt MH, Patel RT. Converting fluid-based cytologic specimens to histologic specimens for immunohistochemistry. *Vet Clin Pathol* 2015;44(2):303-309.
17. Zanon DS, Grandi F, Cagnini DQ, et al. Agarose cell block technique as a complementary method in the diagnosis of fungal osteomyelitis in a dog. *Open Vet J* 2012;2(1):19-22.
18. Fernandes PJ, Modiano JF, Wojcieszyn J, et al. Use of the Cell-Dyn 3500 to predict leukemic cell lineage in peripheral blood of dogs and cats. *Vet Clin Pathol* 2002;31(4):167-182.
19. Taylor BE, Leibman NF, Luong R, et al. Detection of carcinoma micrometastases in bone marrow of dogs and cats using conventional and cell block cytology. *Vet Clin Pathol* 2013;42(1):85-91.
20. Marcos R, Santos M, Marrinhas C, et al. Cell tube block: a new technique to produce cell blocks from fluid cytology samples. *Vet Clin Pathol* 2017;46(1):195-201.
21. Burnett RC, Vernau W, Modiano JF, et al. Diagnosis of canine lymphoid neoplasia using clonal rearrangements of antigen receptor genes. *Vet Pathol* 2003;40(1):32-41.
22. Waugh EM, Gallagher A, Haining H, et al. Optimisation and validation of a PCR for antigen receptor rearrangement (PARR) assay to detect clonality in canine lymphoid malignancies. *Vet Immunol Immunopathol* 2016;182:115-124.
23. Thalheim L, Williams LE, Borst LB, et al. Lymphoma immunophenotype of dogs determined by immunohistochemistry, flow cytometry, and polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangements. *J Vet Intern Med* 2013;27(6):1509-1516.
24. Pazdzior-Czapula K, Orocka-Domagala I, Rotkiewicz T, et al. Cytomorphometry of canine cutaneous histiocytoma. *Pol J Vet Sci* 2014;17(3):413-420.
25. Dervisis NG, Kiupel M, Qin Q, et al. Clinical prognostic factors in canine histiocytic sarcoma. *Vet Comp Oncol* 2017;15(4):1171-1180.

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ РАЗНЫХ ПОРОД К МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Мочекаменная болезнь – достаточно часто встречающаяся у кошек и собак патология нижних мочевыводящих путей. Знание о распространенности различных типов мочевых конкрементов, а также предрасположенности к этому заболеванию, зависящей от породы и пола животного, может помочь ветеринарным врачам принимать более взвешенные клинические решения при лечении своих пациентов.

В этом кратком отчете обобщены основные данные, касающиеся образования камней в мочевом пузыре у кошек и собак, проанализированные в Канадском ветеринарном центре исследования мочевых камней с 1 февраля 1998 года по 30 ноября 2014 года. Всего было проанализировано 95 857 уролитов, из них 78,9% (75,674) были получены от собак и 21,1% (20 183) от кошек. Состав мочевых камней определялся методом количественного анализа. Ниже приводятся наиболее значимые данные, в том числе распространенность

различных типов уролитов, тенденции в пропорциях каждого из этих типов, а также показатели предрасположенности, зависящей от породы и пола (1, 2). В ходе исследования были выявлены скорее породы с повышенным риском по сравнению с контрольной популяцией, чем корреляция породы с мочекаменной болезнью. Процентное значение для каждой породы представляет собой процент мочевых камней данного минерального типа среди всех мочевых конкрементов, обнаруженных у этой породы.

У нескольких пород собак были выявлены генетические мутации, связанные с цистиновым, уратным и ксантиновым типами мочекаменной болезни. Этот факт может объяснять предрасположенность некоторых пород к этому заболеванию (3–5). У цверг-шнауцера был выявлен потенциальный ген восприимчивости к оксалату кальция; у других пород предрасположенность к отложениям оксалата кальция может объясняться



Тенденции в составе мочевых камней, выявленные в период с 1998 по 2014 год:

- Оксалат кальция: ↑
- Струвиты: ↓
- Ураты: ↓
- Цистины: ↑
- Смешанные уролиты: ↑
- Силикаты: ↓
- Фосфат-карбонат кальция: ↓

(Примечание: с 2014 года количество цистиновых мочевых камней у собак превысило количество уратных)



На диаграмме показаны средние процентные значения для каждого типа мочевых камней, обнаруженных в период с 1998 по 2014 год.

В исследовании выявлена сцепленная с полом предрасположенность к образованию мочевых камней некоторых определенных типов, а именно:

- **У кобелей:** оксалат кальция, ураты, цистины, силикаты, фосфат-карбонат кальция.
- **У сук:** струвиты, фосфат-карбонат кальция, составные уролиты.

65 % мочевых камней у собак были обнаружены у следующих пород:

- Метис
- Ши-тцу
- Цверг-шнауцер
- Бишон-фризе

Породы собак с повышенным риском формирования цистиновых мочевых камней*:

- Шотландский дирхаунд88 %
- Ньюфаундленд56 %
- Мастиф52 %
- Басенджи47 %
- Уиппет44 %
- Французский бульдог.....32 %
- Дог27 %
- Питбуль26 %
- Бульдог.....24 %
- Бульмастиф.....24 %
- Английский бульдог21 %
- Карликовый пинчер6,3 %
- Такса.....4 %
- Чихуахуа.....3,5 %
- По сравнению с метисами 0,32 %

Дорин М. Хьюстон

DVM, DVSc, дипл. ACVIM, компания Doreen Houston Consulting, Гуэльф, Онтарио, Канада

Доктор Хьюстон окончила Ветеринарный колледж Онтарио в 1980 году и, посвятив годы различным отраслям этой профессии – частной практике, научной работе и индустрии кормов для животных – в 2011 году решила завершить карьеру практикующего ветеринарного врача.

С тех пор она продолжает читать лекции и проводить консультации по медицине внутренних болезней в основанной ею консалтинговой компании.



Анн-Мари Жермен

BSc, DVM, компания Royal Canin Canada, Гуэльф, Онтарио, Канада

Доктор Жермен окончила Ветеринарный колледж Онтарио в 1999 году и начала работать в компании Royal Canin в 2008 году, после 9 лет частной практики. Выполняя обязанности ветеринарного врача службы поддержки, она тесно сотрудничает с Канадским ветеринарным центром исследования мочекаменной болезни; одной из тем, которыми она увлеченно занимается, является лечение заболеваний нижних мочевыводящих путей у кошек и собак.

аналогичными генетическими факторами [6]. Недавно были выявлены генетические вариации, вызывающие цистинурию у кошек [7]. У этого вида также предполагается существование других генетических детерминант,

создающих предрасположенность к образованию других типов мочевого камней, однако такие детерминанты до сих пор не выявлены, и для их обнаружения требуются дополнительные исследования в этой области.

Породы собак с повышенным риском формирования струвитных мочевого камней*:

84 % породистых животных, подверженных этому риску, относятся к средним и крупным породам.

(Примечание: струвитные уролиты у собак чаще всего развиваются после ранее перенесенных инфекционных заболеваний)

• Сенбернар.....	92 %	• Немецкая овчарка.....	67 %
• Лабрадор-ретривер	81 %	• Бернский зенненхунд	64 %
• Голден-ретривер	77 %	• Бордер-колли	64 %
• Ротвейлер	72 %	• Австралийская овчарка	62 %
• Чау-чау.....	69 %	• Бигль.....	57 %
• Шотландский терьер.....	69 %	• Мопс	55 %
• Кorgи	68 %	• Пекинес.....	54 %
• Боксер	68 %	• Ши-тцу	46 %
• Кокер-спаниель.....	67 %	По сравнению с метисами	42 %

Породы собак с повышенным риском формирования мочевого камней из оксалата кальция*:

74 % породистых собак, подверженных этому риску, относятся к мелким породам.

• Жесткошерстный фокстерьер	81 %
• Фокстерьер	79 %
• Карликовый пинчер	73 %
• Померанский шпиц.....	72 %
• Миттельшнауцер	71 %
• Мальтийская болонка	71 %
• Керн-терьер	71 %
• Чихуахуа.....	68 %
• Португальская водяная собака	69 %
• Папийон	69 %
• Керри-блю-терьер.....	69 %
• Цверг-шнауцер.....	65 %
• Доберман-пинчер	64 %
• Лхасский апсо	62 %
• Йоркширский терьер	62 %
• Джек-расселл-терьер	60 %
• Стандартный пудель	59 %
• Карликовый пудель.....	57 %
• Бостон-терьер	54 %
• Вольф-шпиц	54 %
• Гаванская болонка	50 %
• Кавалер-кинг-чарльз-спаниель	47 %
• Бишон-фризе	43,4 %
По сравнению с метисами	41 %

Породы собак с повышенным риском формирования уратных мочевого камней*:

• Далматин	94 %	• Мопс	3,4 %
• Американский бульдог	72 %	• Чихуахуа.....	3,2 %
• Русский черный терьер	62 %	• Джек-расселл-терьер	3,2 %
• Ризеншнауцер	43 %	• Пекинес.....	3,1 %
• Английский бульдог	37 %	• Ши-тцу	2,5 %
• Питбуль	34 %	• Такса.....	2,2 %
• Бульдог.....	37 %	• Цверг-шнауцер.....	1,8 %
• Йоркширский терьер	6,0 %	По сравнению с метисами	1,2 %
• Гаванская болонка	4,2 %		



87 % мочевого камней у кошек были обнаружены у следующих пород:

- Домашняя короткошерстная (ДКШ)
- Домашняя среднешерстная (ДСШ)
- Домашняя длинношерстная (ДДШ)

В исследовании выявлена сцепленная с полом предрасположенность к образованию мочевого камней некоторых определенных типов, а именно:

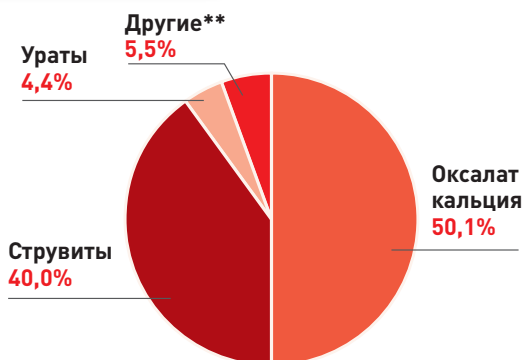
- У **котов**: оксалат кальция, ураты, апатит-фосфат кальция, камни, состоящие из высушенной затвердевшей крови.
- У **кошек**: струвиты.

Тенденции в составе мочевого камней, выявленные в период с 1998 по 2014 год:

- Оксалат кальция: неизменно
- Струвиты: ↓
- Ураты: ↑
- Смешанные и составные уrolиты: ↑

Породы кошек с повышенным риском формирования мочевого камней из оксалата кальция*:

- Тонкинская кошка 83 %
- Бирманская кошка 80 %
- Гималайская кошка 69 %
- Девон-рекс 69 %
- Персидская кошка 68 %
- Сиамская кошка 59 %
- По сравнению с ДКШ 49 %



На диаграмме показаны средние процентные значения для каждого типа мочевого камней, обнаруженных в период с 1998 по 2014 год.

Породы кошек с повышенным риском формирования уратных мочевого камней*:

- Египетская мау 80 %
- Оцикет 44 %
- Бирманская кошка 29 %
- Сиамская кошка 16 %
- По сравнению с ДКШ 4,2 %

Породы кошек с повышенным риском формирования струвитных мочевого камней (состоящих из гексагидрата магний-аммоний фосфата)*:

- Домашняя длинношерстная 48 %
- По сравнению с ДКШ 41 %



ЛИТЕРАТУРА

* Процентное значение для каждой породы представляет собой процент мочевого камней данного минерального типа среди всех мочевого камней, обнаруженных у этой породы.

** Пункт «Другие» включает: цистин, ксантин, силикат, фосфат кальция, пирофосфаты магния и калия, камни, состоящие из высушенной затвердевшей крови, мочевого камни смешанного и составного состава.

1. Houston DM, Vanstone NP, Moore AEP, *et al.* Evaluation of 21,426 feline bladder urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre (1998-2014). *Can Vet J* 2016;57:196-201. Open access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4713001/>
2. Houston DM, Weese HE, Vanstone NP, *et al.* Analysis of canine urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre, 1998-2014. *Can Vet J* 2017;58:45-50. Open access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5157737/>
3. Furrow E, Tate N, Minor K, *et al.* Three diverse mutations underlying canine xanthine urolithiasis. *J Vet Intern Med* 2016;30(4):1537.
4. Brons A-K, Henthorn PS, Raj K, *et al.* *SLC3A1* and *SLC7A9* mutations in autosomal recessive or dominant canine cystinuria: A new classification system. *J Vet Intern Med* 2013;27(6):1400-1408.
5. Bannasch D, Safran N, Young A, *et al.* Mutations in the *SLC2A9* gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet* 2008;4(11):e1000246.
6. Furrow E, Lulich JP, Mickelson JP, *et al.* Metabolic and genetic determinants of calcium oxalate urolithiasis in dogs. *J Vet Intern Med* 2014;28(4):1365.
7. Mizukami K, Raj K, Osborne C, *et al.* Cystinuria associated with different *SLC7A9* gene variants in the cat. *PLoS One* 2016;11(7):e0159247.



ШИРОКИЙ АССОРТИМЕНТ ДИЕТ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Диеты ROYAL CANIN® – эффективная часть терапии для животных с гастроэнтерологическим диагнозом, в том числе в сложных случаях.



© ROYAL CANIN® SAS 2016. Все права защищены.

ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ:
8 (800) 200 37 35
(для всех регионов России звонок бесплатный)



VET ACADEMY

ЗНАНИЕ · ОПЫТ · ЗДОРОВЬЕ ЖИВОТНЫХ

www.vetacademia.royalcanin.ru



Интерактивный
анатомический атлас
кошек и собак



Подписка
на все выпуски
ветеринарного
журнала «Фокус»



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



Вебинары с участием
ведущих лекторов
в области ветеринарии

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



образ
жизни питомца

как сохранить
активность
у пожилых собак?

что такое стресс
у собак и как с ним
бороться?