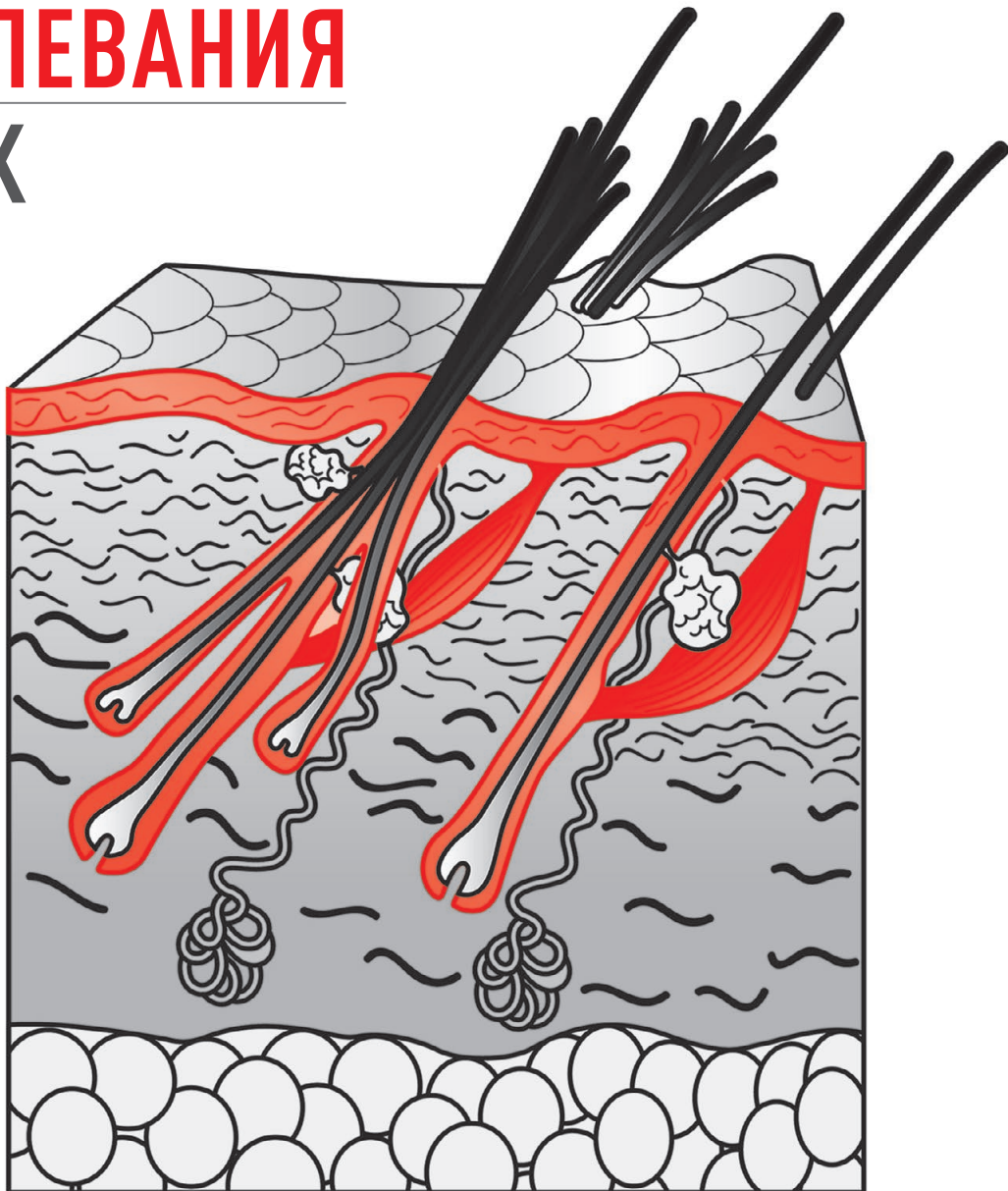
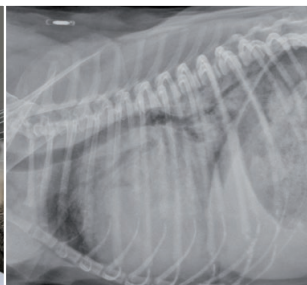


ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОБАК





© Shutterstock

© Shutterstock

© Dr. Pauline Jamison, Yes, Now Referrals

© Shutterstock

В СЛЕДУЮЩЕМ ВЫПУСКЕ:

В следующем выпуске мы рассмотрим различные аспекты кормления животных.

- **Коррекция массы тела у собак**
Алекс Джерман, Великобритания
- **Потенциальные риски дефицита питательных веществ и другие проблемы домашних рационов**
Марджори Чендлер, Великобритания
- **Микробиота собак**
Ян Суходольски, США
- **Кормление кошек – вопросы и ответы**
Ана Луиза Гимарайнш Лиас Лоренсу, Португалия
- **Кормление кошек – распространённые мифы и ошибки**
Каролина Хоуда, Польша
- **Беззерновые диеты и кардиомиопатии**
Джошуа Стерн и Дженнифер Ларсен, США
- **Кальциево-фосфорный обмен у собак**
Линда Бёсвальд и Бритта Добенеккер, Германия



Origine du papier : VIRTON (Belgique)
Taux de fibres recyclées : 0%
Certification : 100% PEFC
Impact sur l'eau : 0.012 P tot kg/tonne

Редакционная коллегия

- Craig Datz, DVM, Dip. ACVN, Senior Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA
- Mark Edwards, BVSc, MRCVS, Regional Scientific Communications Manager Asia Pacific, New Zealand
- María Elena Fernández, DVM, Chile
- Bérengère Levin, DVM, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, France
- Philippe Marniquet, DVM, Dip. ESSEC, Veterinarian Prescribers Marketing Manager, Royal Canin, France
- Sally Perea, DVM, Dip. ACVN, Nutritionist, Royal Canin, USA
- Claudia Rade, DVM, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Germany
- Heather Weese, BSc, DVM, MSc Scientific Affairs Manager, Royal Canin Canada
- Daphne Westgeest, DVM, Scientific Communication Advisor, RC Benelux

Редакторы выпуска на русском языке

- Igor Brusentsev, DVM, PhD
- Sergey Perevozchikov, DVM, PhD
- Dmitrii Popov, DVM
- Svetlana Sirotkina, DVM

Издательство: Buena Media Plus
Chairman: Julien Kouchner;

CEO: Bernardo Gallitelli 11-15, quai De Dion-Bouton 92800 Puteaux, France

Телефон: +33 (0) 1 76 21 91 78

Главный редактор: Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

Секретарь редакции

- Laurent Cathalan
(laurent.cathalan@1health.fr)

Графический дизайн

- Pierre Ménard

Напечатано в Европейском союзе
ISSN 2430-7874

Обязательный экземпляр: Июнь 2021

Обложка: Sandrine Fontègne

Портреты авторов: Manuel Fontègne

Последние выпуски журнала вы можете найти на:

<https://vetacademia.royalcanin.ru/journals/2021>

Журнал *Veterinary Focus* издается на португальском (Бразилия), китайском, английском, французском, немецком, итальянском, японском, польском, испанском, русском и корейском языках. Все права по печати и распространению в России принадлежат АО «Рускан». Продажа журнала

Veterinary Focus запрещена. Процедуры лицензирования для терапевтических средств, предназначенных для использования в лечении мелких домашних животных, различны в разных странах мира. При отсутствии конкретной лицензии перед назначением препарата должно быть сделано соответствующее предупреждение. Зпатентованные названия (торговые названия) лекарственных средств специально не идентифицированы. Однако отсутствие 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.

ЦИНИЗМ В XXI ВЕКЕ

«Υπάρχει μόνο ένα καλό, η γνώση και ένα κακό, η άγνοια» – «Есть одно только благо – знание, и одно только зло – невежество» (Сократ)

Диоген Синопский, живший 23 столетия назад, возможно, не был особенно приятным человеком. Согласно разным источникам, на протяжении многих лет он просил милостыню на улицах Афин, вел аскетичный образ жизни и спал в большом глиняном сосуде, открытом для всех стихий. Практически современник Сократа, он считал добродетелью крайнюю бедность, отвергал традиционные ценности того времени и презирал все человеческие достижения, социальные ценности и институты. Основатель и первый практик древнегреческой философской школы киников (циников), он был убежден, что люди в своих поступках руководствуются исключительно собственными интересами, а не благородными или альтруистическими мотивами. Диоген и его последователи считали, что истинная цель жизни состоит в достижении ясности ума, которая освобождает от ложных убеждений, легкомыслия и глупых поступков.

Любопытно, что слово «циник» происходит от греческого *kynikos* («как собака»), и возможно, что первоначально афиняне использовали это слово для выражения пренебрежительного отношения к последователям кинизма. Однако может быть и так, что Диоген и другие киники рассматривали этот эпитет как комплимент, ведь, помимо прочих своих качеств, собаки отличаются приверженностью принципам, преданностью и надежностью и способны без предубеждений различать друзей и врагов. Со временем понятие «цинизм» изменило свое значение, и сейчас мы называем циниками тех, кто руководствуется себялюбием и корыстью либо чем-то напрасным, недостижимым или полностью бессмысленным. Киники античности могли бы заявить, что этот выпуск *Veterinary Focus*, безусловно, является *kynikos*, по-

скольку полностью посвящен дерматологии собак, но они не смогли бы предъявить ему никаких обвинений, так как все статьи этого номера обоснованны, понятны и содержательны. Авторы могут быть уверены в том, что их труд не будет воспринят читателями с цинизмом, сомнением и недоверием.



Юэн Макнил
Главный редактор

В этом выпуске *Veterinary Focus*

**Проблемы диагностики
атопического дерматита собак** Стр. 02

Ана Ростаер

Лечение atopического дерматита собак

Стр.08

Аннетт ван дер Ле

**Атопический дерматит собак и роль
владельца** Стр. 14

Паскаль Прело

**Диагностический подход
при отите собак** Стр. 16

Ханна Липском и Филиппо де Беллис

Гиперадренкортицизм собак Стр. 22

Фиона Шольц и Сэм Крозерс

**Стафилококковые инфекции
с множественной лекарственной
резистентностью к противомикробным
препаратам** Стр.28

Элеонора К. Уайатт и Лора М. Бакли

**Обзор данных по нежелательным
пищевым реакциям у собак** Стр.35

Элиза Майна

Изоксазолины при демодекозе собак
Стр. 41

Винсент Э. Дефальк

**Лечение ран с помощью
холодноплазменной терапии** Стр. 45

Кристоф Клингер

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СОБАК

Клиницисты сталкиваются с проблемами, когда исследуют возможные случаи атопического дерматита собак; Ана Ростаер рассматривает варианты диагностики этого заболевания и предлагает несколько практических советов.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение

Атопический дерматит собак (CAD) – распространенное воспалительное заболевание кожи, поражающее до 15% мировой популяции собак (1). Патогенез заболевания многофакторный, при этом известно, что центральную роль в нем играют дисфункция кожного барьера и нарушение иммунной регуляции, на которые, в свою очередь, могут влиять как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Контакт с аллергенами запускает ряд ключевых иммунопатологических IgE- и не-IgE-опосредованных процессов (2). Из лабораторных показателей при CAD чаще всего выявляют повышение уровня аллерген-специфического IgE в сыворотке крови, но (в отличие от человека) повышенный уровень общего IgE в диагностике CAD не имеет диагностической ценности. У собак уровень IgE намного выше, чем у человека; вероятно, это связано с более частыми случаями инфекации паразитами (3). Известны два основных фактора риска развития атопического дерматита: породная предрасположенность (например, CAD поражает до 50% вест-хайленд-уайт-терьеров) и наличие заболевания в семейном анамнезе (4). Однако поскольку в процесс вовлечены как генетические факторы, так и факторы окружающей среды, внешние проявления заболевания очень разнообразны, причем различаются они не только между породами, но и у отдельных собак одной породы. CAD – многофакторное заболевание с множеством аспектов; кроме того, другие кожные заболевания могут иметь сходные клинические признаки, поэтому постановка точного диагноза становится сложной задачей.

Диагностика

В настоящее время надежных биомаркеров для дифференциации CAD с другими дерматологическими заболеваниями не существует, поэтому диагноз CAD остается клиническим – это означает, что врачу приходится интерпретировать и учитывать различные аспекты, включая историю болезни пациента и характерные симптомы, и исключать другие возможные кожные заболевания. На **Рисунке 1** представлен процесс диагностики CAD. Вначале исключают другие заболевания, схожие по клиническим признакам с CAD. Хотя зуд обнаруживается часто, он характерен не только лишь для CAD, поэтому следует дифференцировать другие заболевания. На этапе первичного обследования на основании клинических проявлений, анамнеза или дополнительных специализированных тестов (**Таблица 1**) исключают инфекации эктопаразитами и бактериальные или дрожжевые инфекции на фоне не вызывающих зуда заболеваний (например, эндокринопатии, аденит сальных желез) или, реже, опухолей (например, лимфома кожи, которая чаще встречается у пожилых животных). Следует отметить один из признаков, характерных для CAD, который может наблюдаться в начале заболевания: зуд может не сопровождаться видимым поражением кожи или возникать на фоне первичных поражений кожи, например эритемы или папул. С течением времени и присоединением вторичных инфекций могут развиваться пустулы, алопеция, эксфолиация, лихенификация, образование корочек, себорея. Поражения у большинства собак развиваются на морде, внутренней стороне ушных



Ана Ростаер

Dr. Vet. Med., дипл. ECVD, клиника внутренней медицины мелких животных, факультет ветеринарии, Цюрихский университет, Швейцария

Доктор Ростаер в 2002 году окончила Словенскую ветеринарную школу, после чего четыре года работала в клинике для мелких животных и в то же время окончила интернатуру в Венском ветеринарном колледже. Затем она прошла ординатуру по дерматологии в Мюнхене, а также научную стажировку по заболеваниям волосяных фолликулов у кошек. В 2011 году она получила диплом ECVD и в настоящее время работает на ветеринарном факультете Vetsuisse в качестве старшего клинициста. Доктор Ростаер подготовила более 100 публикаций по различным аспектам дерматологии, входит в состав комитетов ESVD и ECVD, а в последнее время занимала пост президента Словенской группы по изучению дерматологических заболеваний.

раковин, в подмышечных впадинах, в брюшной, паховой и/или промежностной области (Рисунок 2), хотя у собак разных пород могут поражаться разные участки тела (5). После исключения других возможных причин проводят оценку клинических признаков с помощью стандартизованных клинических критериев диагностики CAD по Фавро (Таблица 2). Ранее проводить оценку по Фавро не рекомендуется, так как, хотя в случае соответствия пяти из этих критериев CAD будет выявлен у 80% собак, у остальных 20% зуд будет вызван другим заболеванием. И наоборот, около 20% собак, действительно страдающих CAD, не будут соответствовать даже пяти из этих критериев.

●●● Тестирование на аллергены окружающей среды

После клинической диагностики CAD показано дальнейшее обследование собаки, особенно для определения аллергенов, усиливающих клинические проявления. Это позволит понять, каких аллергенов следует избегать (особенно в отношении пищевых аллергенов, хотя некоторые меры могут быть приняты и в отношении клещей домашней пыли), и подобрать аллергены для аллерген-специфической иммунотерапии. В целом при сезонном характере CAD у собаки необходимо безотлагательно выявление аллергенов окружающей среды, но при круглогодичном зуде и/или желудочно-кишечных симптомах следует в первую очередь исключить нежелательные пищевые реакции и только после этого проводить поиск внешних причин зуда. Автор часто начинает лечение с промышленной диеты на основе гидролизованного белка по протоколу элиминационной диеты. Если симптомы CAD при этом сохраняются, следует провести тестирование на аллергены окружающей среды в виде кожных проб *in vivo* (чаще всего внутрикожных – IDT) либо серологического исследования на аллерген-специфические IgE *in vitro* (ASIS). Помимо слабой реакции на элиминационное исследование, к проведению аллергодиагностики могут побудить тяжелые клинические проявления на протяжении более трех месяцев в году или неэффективность симптомати-

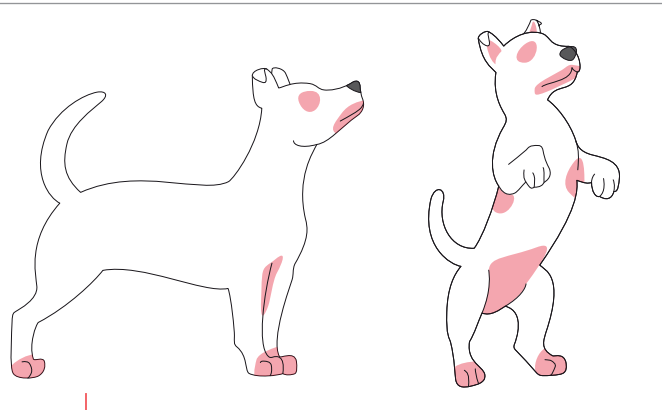
Таблица 1. Дополнительные методы тестирования, используемые для диагностики CAD, позволяющие оценить наличие сопутствующего или атопического дерматита, в дополнение к элиминационной диете.

Вычесывание шерсти на наличие блох	Блохи
Цитологическое исследование кожи	Малассезионный дерматит Бактериальный дерматит
Соскобы кожи Взятие образцов шерсти Тест с клейкой лентой	Чесотка Другие эктопаразиты: <i>Demodex spp.</i> , <i>Cheyletiella spp.</i> , <i>Neotrombicula autumnalis</i> Дерматофитоз
Посев на грибок	Дерматофитоз
Биопсия кожи	Аденит сальных желез Лимфома кожи

ческой терапии (в том числе при значительных побочных эффектах на лекарственные препараты либо недостаточном соблюдении режима лечения владельцем) (6). Следует подчеркнуть, что ни IDT, ни ASIS не предназначены для скринингового обследования на CAD; они лишь помогают подтвердить клинический диагноз и выявить аллергены. У большинства собак с CAD при тестировании выявляют аллерген-специфический IgE к аллергенам окружающей среды, хотя в некоторых случаях уровень IgE не повышен («неатопический дерматит»). Оба теста имеют свои недостатки и преимущества и примерно эквивалентны, а поскольку они одинаково влияют на эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (ASIT) (7), их можно рассматривать как взаимодополняющие. Автор предпочитает проводить и кожное тестирование, и ASIS, если позволяют средства; однако если первый метод сопровождается потенциальным риском или проведение проб представляет трудность



Рисунок 1. Четыре этапа диагностики CAD; пациента всегда обследуют в указанном порядке. Шаг 3 (специфические критерии) следует использовать только в случаях, когда критериев Фавро недостаточно для установления диагноза, но степень подозрения на CAD достаточно велика.



© Alessandro Piaia / адаптация Sandrine Fontégne

Рисунок 2. Красным цветом выделены наиболее типичные локализации поражения при atopическом дерматите собак.

Таблица 2. Клинические критерии диагностики atopического дерматита собак.

Критерии Фавро – 8 основных показателей для диагностики САД (из 5)	
Анамнез	Клинический осмотр
<ul style="list-style-type: none"> • Появление симптомов в возрасте до 3 лет • Собака живет преимущественно в помещении • Зуд, купируемый кортикостероидами • Зуд без видимых поражений в начале заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение передних лап • Поражение внутренней поверхности ушных раковин • Не поражены края ушей • Не поражена дорсо-поясничная область
Специфические клинические критерии САД	
Поражение дополнительных участков тела <ul style="list-style-type: none"> • Губы • Веки • Уши (снаружи) • Дорсо-поясничная область • Органы грудной клетки • Сгибающиеся части тела 	
Рецидивирующие инфекции кожи/ушей	

в связи с неконтактностью пациента, в качестве первоначального метода диагностики выбирают ASIS. Если результаты обоих методов тестирования неоднозначны, решение о проведении ASIT принимают по общему результату, в противном случае выбор в пользу ASIT обычно основывают на результатах ASIS. Важно отметить, что для каждого метода необходимо выбирать клинически значимые аллергены, что в значительной степени зависит от анамнеза пациента и суждения врача. Кроме того, в последнее время снова получила распространение кожная скарификационная проба, эффективность ее применения в ветеринарии пока не подтверждена исследованиями. Также на рынке появился анализ на аллергены в образце слюны, но на момент написания статьи он не может быть рекомендован в качестве диагностического метода.

Внутрикожное тестирование (IDT)

IDT – косвенный показатель кожной реактивности тучных клеток, основанный на присутствии на их поверхности ал-

лерген-специфических IgE. Этот метод является предпочтительным среди дерматологов, отчасти потому, что тучные клетки могут связывать отдельные молекулы аллерген-специфических IgE в течение более года (8). Данных о чувствительности и специфичности IDT немного; по опубликованным отчетам они достигают 30-90% и > 50-95% соответственно (6, 9). Однако точная оценка очень сложна из-за большого количества как внутренних (например, иммунологический статус пациента), так и внешних факторов (например, качество аллергена, уровень квалификации при проведении IDT, сезон, лекарственные препараты).

Выбор аллергена

Для выбора наиболее подходящих аллергенов для проведения IDT нужно учитывать географическую локацию животного; можно запросить информацию в специализированных ветеринарных и человеческих клиниках, аллергологических лабораториях, других соответствующих организациях. Тем не менее выбранные аллергены следует периодически пересматривать, по мере необходимости исключая или включая некоторые из них. Например, у автора первоначальная панель исследований IDT ранее состояла из 43, а затем была сокращена до наиболее часто встречающихся 13 внешних аллергенов (**Блок 1**) и приведена в соответствие с панелью, используемой в местной гуманной дерматологической клинике. За семилетний период эта пересмотренная панель не показала снижения эффективности ASIT.

При IDT можно использовать лиофилизированные или предварительно разведенные водные растворы аллергенов, предназначенные для иммунотерапии (срок хранения которых обычно составляет не менее 6-12 месяцев), с дальнейшим разведением аллергенов, как указано в **Таблице 3**. Они остаются стабильными на протяжении до 2 недель при хранении при температуре 4°C в пластиковых шприцах или до 8 недель при хранении в стеклянных флаконах, но содержание аллергена в экстракте снижается со временем (9), разбавлением и повышением температуры. Следует избегать обработанных глицерином аллергенов (обычно используемых для кожной скарификационной пробы у человека) из-за возможного раздражающего действия консерванта глицерина.

Методология

Единственная имеющаяся в настоящее время рекомендация по оптимальному времени проведения IDT у собак с сезонным заболеванием заключается в проведении теста в конце или в течение 2 месяцев пикового сезона (10); это позволяет избежать возможного отсутствия кожной реакции в пиковый сезон или низких уровней IgE вне сезона, хотя у некоторых собак реакция при IDT может оказаться достаточной и в пиковый сезон. Собакам с несезонным заболеванием можно проводить анализ в любое время года.

Блок 1. Предпочитаемые автором в настоящее время 13 аллергенов для внутрикожного тестирования.

- Клещи домашней пыли *Dermatophagoides farinae*, *Acarus siro*
- Пыльца:
 - Травы: *Phleum pratense*, *Dactylis glomerata*, *Secale cereale*
 - Деревья: *Fraxinus spp.*, *Betula spp.*
 - Сорняки: *Rumex crispus*, *Chenopodium album*, *Plantago lanceolate*, *Ambrosia spp.*, *Artemisia vulgaris*
- Дрожжи: *Malassezia spp.*

IDT можно проводить без седации, в положении стоя (предпочитаемый автором вариант) или лежа на боку. Считается, что некоторые седативные препараты (например, оксиморфон, кетамин/диазепам, ацепромазин и морфин) влияют на результаты IDT негативно и их применения следует по возможности избегать, в то время как другие (например, ксилазина гидрохлорид, медетомидин (дексмедетомидин), тилетамин/золазепам, тиамилал, галотан, изофлуран и метоксифлуран) использовать безопасно (6). Рекомендации по использованию пропотола для IDT противоречивы, поэтому в настоящее время его применение не рекомендуется. Важно также учитывать время выведения некоторых препаратов (сохранение которых в организме может привести к ложноотрицательным результатам) (Таблица 4).

Участок кожи (обычно боковую поверхность грудной клетки) аккуратно выбривают (размер области подбирают в зависимости от количества используемых аллергенов), но не вытирают и не моют. Отдельные участки для тестирования помечают водостойким маркером на расстоянии не менее 2 см друг от друга и внутрикожно вводят небольшой объем (обычно 0,05 мл) каждого тестируемого раствора (Рисунок 3а). На коже должен появиться волдырь; если его нет, аллерген был введен слишком глубоко (подкожно) и инъекцию следует повторить. Реакцию оценивают через 15-20 минут, при этом все высыпания и эритемы на каждом участке сравнивают с положительным и отрицательным контролем (Рисунок 3б) и оценивают по шкале от 0 (равно отрицательному контролю) до 4 (равно положительному контролю) баллов. Любую реакцию на уровне 2 или более баллов считают положительной. Хотя оценку можно провести и объективными методами (измерив диаметр реакции), определенного преимущества этого варианта не выявлено (6), и автор предпочитает оценивать реакцию субъективно. Побочные реакции на тест встречаются редко; если они и возникают, то преимущественно во время самой процедуры, обычно в виде интенсивного зуда в месте инъекции (местная реакция гиперчувствительности), который можно облегчить коротким курсом местных глюкокортикоидов или системным противовоспалительным или противозудным лечением. В редких случаях могут развиваться другие явления, такие как анафилаксия (генерализованный зуд, рвота, диарея или даже коллапс), которые требуют соответствующего лечения.



Серологическое исследование на аллерген-специфические IgE (ASIS)

ASIS широко используют *in vitro* в ветеринарии благодаря ряду преимуществ перед IDT. К ним относятся исключение опасного для жизни пациента риска (связанного с седацией или анафилактическими реакциями), удобство (отсутствие необходимости выстригать шерсть и фиксировать животное, короткая продолжительность процедуры) и меньшая вероятность того, что на результаты отрицательно повлияет предшествующая или текущая лекарственная терапия (9). Существуют различные тесты, например твердофазные радиоаллергосорбентный тест, RAST, или ИФА (последний используют чаще всего) и жидкофазный иммуоферментный анализ (9). При первичном внедрении в практику у этих IgE-тестов был выявлен ряд недостатков, особенно низкая специфичность. Ряд усовершенствований, в том числе разработка соответствующих реагентов для выявления IgE к аллергенам собак, повысили их диагностическую точность (11). Другими ограничениями ASIS являются

Таблица 3. Зарегистрированные аллергены и их рекомендуемые концентрации при IDT у собак*.

Аллергены	Опубликованные концентрации / разведения
Пыльца	От 1000 до 8000 PNU**/мл
Плесневый грибок	От 1000 до 8000 PNU/мл
Клещи домашней пыли	
<i>D. pteronyssinus</i>	100-200 PNU/мл
<i>D. farinae</i> <i>Tyrophagus putrescentiae</i> <i>Lepidoglyphus destructor</i>	75 PNU/мл
<i>Acarus siro</i> <i>Blomia tropicalis</i>	50 PNU/мл
Экстракты эпидермиса	Минимум 1250 PNU/мл 300 PNU/мл для перхоти человека
Экстракт цельной блохи	1:500 м/об.

Таблица 4. Время выведения препаратов перед тестированием на аллергены.

Название/класс препарата	IDT*	ASIS***
Антигистаминные препараты	7 дней	Вероятно, нет необходимости
Глюкокортикоиды короткого действия	14 дней	Нет необходимости
Инъекционные глюкокортикоиды длительного действия	<28 дней	<28 дней
Местные глюкокортикоиды	14 дней	Нет необходимости
Циклоспорин	Вероятно, нет необходимости	Нет необходимости
Оклатитиниб	Вероятно, нет необходимости	Вероятно, нет необходимости
Локиветмаб	Нет необходимости	Нет необходимости
Пентоксифиллин	Нет необходимости	Нет необходимости

* IDT: Внутрикожное тестирование

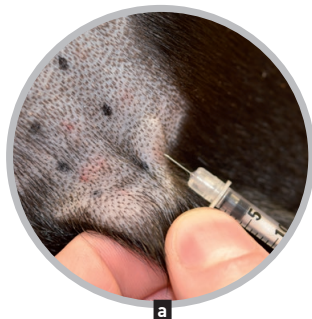
** PNU: Единицы белкового азота

*** ASIS: Серологическое исследование на аллерген-специфические IgE



«После клинической диагностики atopического дерматита показано дальнейшее обследование собаки, особенно для определения аллергенов, усиливающих клинические проявления».

ВНУТРИКОЖНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

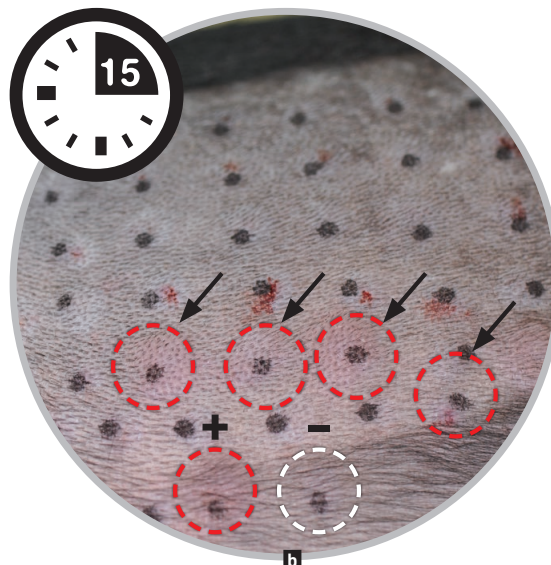


a

Рисунок 3. Процедура внутрикожного тестирования.

(a) Инсулиновым шприцем с тонкой иглой (30 G, 8 мм) внутрикожно (не подкожно) вводят 0,05 мл разведенного аллергена; о правильности введения свидетельствует небольшая «выпуклость» на коже.

(b) Реакцию регистрируют через 15 минут; представленные на рисунке четыре аллергена вызвали положительную эритему и образование сыпи (отмечены стрелками), сравнимые с положительным (+) контролем (оценка = 4). Также виден отрицательный (-) контроль.



b

Оценка результатов

потенциальная меж- и внутрилабораторная вариабельность и перекрестная реактивность [12]. Более того, последние данные показывают, что частично причиной ложноположительных результатов, особенно в отношении пыльцы, может быть наличие IgE-антител против перекрестно реагирующих углеводных детерминант (анти-CCD-антитела) [13]. Блокирование анти-CCD-антител привело к значительному улучшению корреляции результатов IDT и ASIS у собак [12] и заметному снижению частоты положительных реакций на пыльцевые аллергены у кошек [14]. Клинически значимо, что результаты ASIT не зависят от выбора методики ASIS [9], и, как отмечалось выше, эффективность ASIT сопоставима независимо от того, основывается ли выбор аллергенов на результатах IDT или ASIS. В связи с этим ASIS может быть предпочтительным диагностическим методом для врачей первичного звена в случаях, когда проведение IDT невозможно ни в клинике, ни путем направления пациента в специализированный центр.

••• Другие варианты тестирования

У человека для выявления гиперчувствительности I типа при atopическом дерматите методом выбора считают кожную скарификационную пробу, и для этого есть несколько причин: низкая стоимость аллергена (обработанные глицерином аллергены, как правило, сохраняют стабильность на протяжении долгого периода времени), быстрая интерпретация результатов, отсутствие побочных эффектов, высокая специфичность [15]. Считается также, что этот метод отличается значительно меньшей болезненностью. Проведение кожной скарификационной пробы в ветеринарной аллергологии было описано еще в 1990-х годах [16], но отчет об этом случае показал, что в интерпретации результатов метод уступает IDT, и дальнейших попыток внедрить этот тест в клиническую практику не пред-

принималось. Однако в последние несколько лет вновь появился клинический и научный интерес к оценке преимуществ применения этого диагностического метода у собак и кошек. В одном исследовании тест с использованием восьми различных аллергенов окружающей среды проводили 20 здоровым собакам [17], при этом не было отмечено признаков боли или дискомфорта, процедура была простой (заняла в среднем 5 минут, включая выстригание шерсти и введение аллергена). Выраженность положительной реакции составила 3-12 мм (медиана 9 мм), однако в этом исследовании оценивались только пороговые значения для здоровых собак. В аналогичном исследовании оценивалась чувствительность и специфичность этого метода в отношении одиннадцати распространенных аллергенов окружающей среды на собаках без аллергии и собаках со спонтанным atopическим дерматитом [18]. Чувствительность была установлена равной 66% (аллергены были выявлены у трех из пяти собак, ложноотрицательные результаты получены у двух других собак), а специфичность – 100% (ни у одной собаки не выявлено ложноположительных результатов). Хотя кожная скарификационная проба еще не признана в ветеринарной аллергологии, эти исследования позволяют предположить, что в будущем она может стать практичным и точным методом для дополнительной диагностики CAD. В настоящее время автор использует этот тест в основном для верификации тяжелых реакций гиперчувствительности на яд *Hymenoptera* (например, пчел и ос) [19], процедура показана на **Рисунке 4**. Наконец, в некоторых странах в настоящее время появился ряд методов диагностики нежелательной пищевой реакции (НПР) и/или аллергии на факторы окружающей среды по образцам слюны и шерсти. Однако в недавних исследованиях на собаках оба эти метода оказались недостаточно чувствительными и специфичными [20-22], поэтому их использование, по крайней мере в настоящее время, не рекомендуется.

ЛИТЕРАТУРА

- Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Vet Immunol Immunopathol* 2001;81:147-151.
- Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, et al. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2019;254:1291-1300.
- Hill PB, Moriello KA, DeBoer DJ. Concentrations of total serum IgE, IgA, and IgG in atopic and parasitized dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 1995;44:105-113.
- Rostaheer A, Dolf G, Fischer NM, et al. Atopic dermatitis in a cohort of West Highland White Terriers in Switzerland. Part II: estimates of early life factors and heritability. *Vet Dermatol* 2020;31:276-e266.
- Favrot C, Steffan J, Seewald W, et al. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol* 2010;21:23-31.
- Hensel P, Santoro D, Favrot C, et al. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res* 2015;11:196.
- Park S, Ohya F, Yamashita K, et al. Comparison of response to immunotherapy by intradermal skin test and antigen-specific IgE in canine atopy. *J Vet Med Sci* 2000;62:983-988.
- Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* 2020;13:100080.
- Marsella R. Hypersensitivity disorders. In: Miller HW, Griffin CE, Campbell KL, eds. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th ed. St. Louis Missouri: Elsevier Mosby, 2013;363-431.
- Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Vet Immunol Immunopathol* 2001;81:289-304.
- Stedman K, Lee K, Hunter S, et al. Measurement of canine IgE using the alpha chain of the human high affinity IgE receptor. *Vet Immunol Immunopathol* 2001;78:349-355.
- Gedon NKY, Boehm T, Klinger CJ, et al. Agreement of serum allergen test results with unblocked and blocked IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) and intradermal test results in atopic dogs. *Vet Dermatol* 2019;30:195-e161.
- Piccione ML, DeBoer DJ. Serum IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) in healthy and atopic dogs. *Vet Dermatol* 2019;30:507-e153.
- Mohammaddavoodi A, Panakova L, Christian M, et al. Prevalence of immunoglobulin E against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) and impact of a blocker in seasonal allergy tests. *Tierärztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2020;48:404-409.
- Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
- Ballauf B. Vergleich von Intrakutan- und Pricktest in der Allergiediagnostik beim Hund. *Tierärztl Prax* 1991;19:428-430.
- Carnett MJH, Plant JD. Percutaneous prick test irritant threshold concentrations for eight allergens in healthy nonsedated dogs in the USA. *Vet Dermatol* 2018;29:117-e147.
- Carmona-Gil AM, Sanchez J, Maldonado-Estrada J. Evaluation of skin prick-test Reactions for allergic sensitization in dogs with clinical symptoms compatible with atopic dermatitis; a pilot study. *Front Vet Sci* 2019;6:448.
- Rostaheer A, Mueller R, Meile L, et al. Venom immunotherapy for hymenoptera allergy in a Dog. *Vet Dermatol* 2021;32(2):206-e52.
- Coyner K, Schick A. Hair and saliva test fails to identify allergies in dogs. *J Small Anim Pract* 2019;60:121-125.
- Lam ATH, Johnson LN, Heinze CR. Assessment of the clinical accuracy of serum and saliva assays for identification of adverse food reaction in dogs without clinical signs of disease. *J Am Vet Med Assoc* 2019;255:812-816.
- Vovk LU, Watson A, Dodds WJ, et al. Testing for food-specific antibodies in saliva and blood of food allergic and healthy dogs *Vet J* 2019;249:89-89.

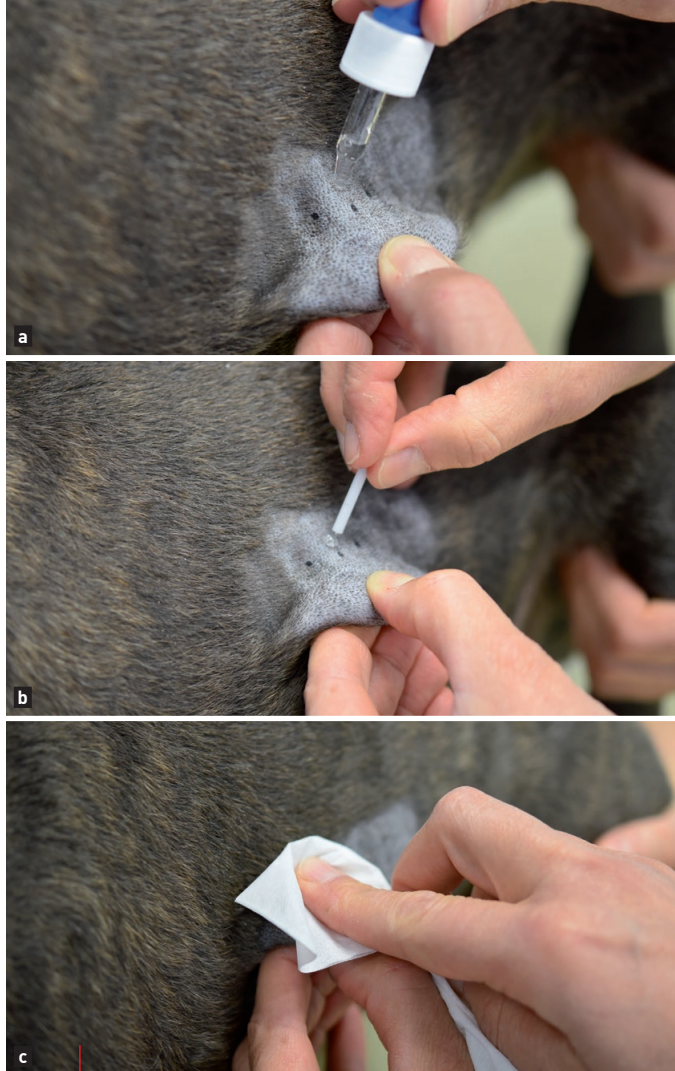


Рисунок 4. Проведение кожной скарификационной пробы на аллерген клещей домашней пыли *Dermatophagoides farina* у собаки с атопией. Процедуру можно провести без седации, при этом собака находится в положении стоя, ей выбривают боковые поверхности туловища, как для IDT. **(a)** На кожу наносят одну каплю аллергена окружающей среды. **(b)** Кожу немедленно прокалывают с помощью устройства, удерживаемого под углом 45° к коже. **(c)** Оставшуюся жидкость удаляют чистым бумажным полотенцем, процедуру повторяют для других аллергенов. Положительные и отрицательные контроли применяют таким же образом, результат теста считывают (как и для IDT) через 15 минут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз «атопический дерматит» может быть установлен только на основании данных анамнеза и клинического обследования и после исключения других дифференциальных диагнозов. Диагностика атопического дерматита собак посредством только лабораторных тестов невозможна, поэтому во избежание ошибочной диагностики их чрезмерного использования следует избегать. Выявление аллергена, ставшего причиной заболевания, является завершающим этапом процесса обследования и существенно влияет на долгосрочное ведение и качество жизни пациента.

ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СОБАК

Ветеринарные врачи в клиниках первичного звена сталкиваются с атопией у собак крайне часто; в данной статье рассмотрены варианты лечения и подчеркивается необходимость мультимодального подхода.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение

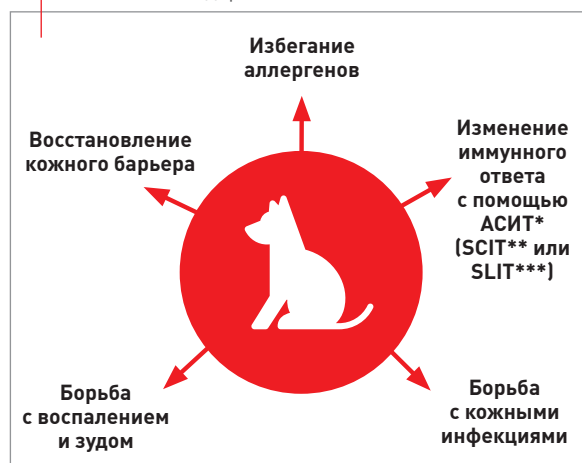
Атопический дерматит собак (CAD) – распространенное аллергическое заболевание кожи, которое развивается под воздействием преимущественно аллергенов окружающей среды, таких как клещи домашней пыли и пыльца трав, деревьев и сорняков. Этиология считается многофакторной, включающей дисфункцию эпидермального барьера в сочетании с нарушением регуляции иммунной системы, что приводит к развитию клинических проявлений на фоне предполагаемой генетической предрасположенности. В большинстве случаев заболевание начинается в молодом возрасте, но причиняет дискомфорт, вызываемый дерматитом и зудом, на протяжении всей жизни. Для лечения CAD разработано несколько методов, различающихся по эффективности и степени влияния на здоровье. В этой статье предлагается логический подход к непростому вопросу «С чего начать?». Задача состоит не только в том, чтобы успешно лечить пациента, но и в том, чтобы избегать тяжелых обострений. По этой причине лечение CAD требует многогранного подхода (Рисунок 1). Успешная ремиссия достигается только при комбинации подходов для купирования клинических проявлений и предотвращения обострений, а варианты лечения зависят от индивидуальных потребностей пациента и тяжести протекания заболевания.

Исключение аллергенов

Поскольку наиболее распространенными аллергенами являются гликопротеины клещей домашней пыли и аэро-аллергены, такие как пыльца, полностью предотвратить контакт с аллергеном трудно или невозможно. В неконтролируемом исследовании с целью уменьшить количество

аллергенов пылевого клеща в окружающей среде распыляли акарицидный спрей, содержащий бензилбензоат, при этом были отмечены некоторые клинические улучшения у собак с атопией (1). Другие спреи для окружающей среды, представленные в настоящее время на рынке, содержат пробиотики, вырабатывающие ферменты, расщепляющие фекальные белки клещей домашней пыли. Для уточнения корреляции клинического улучшения у собак с атопией и уменьшения количества аллергенов пыле-

Рисунок 1. Мультимодальное лечение и ведение атопического дерматита собак.



* Аллерген-специфическая иммунотерапия ** Подкожная иммунотерапия *** Подъязычная иммунотерапия



Аннетт ван дер Ле

DVM, PhD, дипл. ECVD, IVC Evidensia Dierenziekenhuis, Арнем, Нидерланды

После окончания университета в 2004 году доктор Аннет ван дер Ле прошла клиническую практику и ординатуру по дерматологии в Утрехтском университете и в 2009 году получила диплом ECVD. Затем она работала в различных специализированных клиниках Нидерландов, а также наряду с клинической работой участвовала в программах клинических дерматологических исследований. В 2014 году защитила докторскую диссертацию на тему «Т-клетки и иммуномодуляция при atopическом дерматите собак». В 2017 году она присоединилась к группе IVC Evidensia, где в настоящее время является руководителем департамента дерматологии в Нидерландах.

вых клещей при использовании этих спреев необходимы дальнейшие контролируемые исследования. Кроме того, по всей вероятности, использование лежачих без пылевых клещей, регулярная уборка пылесосом и стирка постельного белья при температуре 60°C также снижают воздействие аллергенов клещей домашней пыли на кожу собак.

В редких случаях собака с atopией может реагировать на эпителий других содержащихся в семье домашних животных (например, попугая или морской свинки). В такой ситуации рекомендуется найти либо вызвавшему аллергию животному, либо пациенту другую семью. При пищевом atopическом дерматите причинную роль играют как пищевые аллергены, так и аллергены окружающей среды (2). Пищевые аллергены могут иметь особое значение в периоды обострений, поэтому для собак с atopическим дерматитом очень важно проведение элиминационной диеты и провокационных проб; если роль пищи доказана, достичь предотвращения контакта с вызывающими заболевание пищевыми аллергенами часто оказывается довольно просто.



Восстановление функции кожного барьера

Хорошо известно, что у собак, страдающих atopией, нарушен эпидермальный барьер, что приводит к повышенной трансэпидермальной потере воды (TEWL). У собак некоторых пород кожа может быть сухой и шелушащейся (ксероз). Увеличить способность эпидермиса удерживать влагу позволяет поддержка эпидермального барьера с помощью местных увлажняющих средств, таких как глицерин, пропиленгликоль, пантенол и мочевины, особенно при использовании после купания. Недавно эффективность такого лечения была продемонстрирована на модели хронического нарушения эпидермального барьера у собаки (3). Также улучшению состояния кожного барьера и снижению зуда и колонизации эпидермиса микроорганизмами способствуют продукты, содержащие фитосфингозин и офитриум – натуральный ингредиент, получаемый из корня ландышника (офиопогон японский) (4).

У собак с atopией также нарушаются межклеточные липидные пластинки (ламеллы) рогового слоя кожи. Для их восстановления применяют незаменимые жирные кислоты (НЖК) либо в виде добавок, либо в составе корма, результаты при этом разнятся. Представляет интерес одно исследование хорошего качества, показавшее значительное снижение требуемой для достижения эффекта дозы преднизолона у собак с atopией при пероральном приеме НЖК на протяжении 12 недель (5). В качестве альтернативы можно использовать полнораціонный корм, содержащий компоненты, поддерживающие здоровье кожного барьера. Также доказана эффективность точечного нанесения НЖК в форме капель spot-on (6), хотя, если требуется длительное применение, этот вариант лечения может быть более дорогостоящим. При CAD также были изучены

другие препараты местного применения, включая шампуни, спреи и лосьоны, содержащие жирные кислоты и керамиды. К сожалению, эффективность этих средств оказалась противоречивой, однако ветеринарному врачу следует помнить, что восстановление эпидермального барьера, возможно, уменьшает степень проникновения аллергенов из окружающей среды.



Борьба с вторичными инфекциями кожи

У большинства собак atopия проявляется рецидивирующей поверхностной пиодермией, при этом часто наблюдаются папулы, пустулы, «воротнички», корки и себорея (Рисунок 2). Колонизация кожи патогенными стафилококками (обычно *S. pseudintermedius*) при atopии по сравнению со здоровой кожей увеличивается, что может частично объясняться снижением антимикробной активности кожных антимикробных пептидов врожденного иммунитета. Во время обострений развивается дисбиоз микробиоты atopической кожи с относительным повышением уровня стафилококков. Этот дисбиоз купируется при помощи антимикробной терапии и во время ремиссии (7).

Примерно у 40% собак с atopией наблюдаются рецидивирующие инфекции кожи, вызванные дрожжевой инфекцией *Malassezia pachydermatis*, при этом часто отмечаются сильный запах, сальность кожи, пористая короста, корки и паронихия с окрашиванием когтей в коричневый цвет (Рисунок 3). Также может развиваться реакция гиперчувствительности I типа на *Malassezia*, приводящая к сильному зуду (8). Поэтому для лечения вторичных инфекций кожи, вызванных бактериями и дрожжами, всегда требуется систематическая местная антимикробная терапия (шампуни, муссы,

Рисунок 2. Классические поражения кожи при atopии: папулы, пустулы, «воротнички», развившиеся вследствие вторичной поверхностной пиодермии.



© Annette van der Lee



Рисунок 3. Паронихия у собаки с атопией; отмечается окрашивание когтей в коричневый цвет вследствие дерматита, вызванного *Malassezia*.

спреи, салфетки, гели). Показано, что шампунь с 3%-ным содержанием хлоргексидина клинически не менее эффективен в отношении бактерий и дрожжей, чем 2%-ный раствор хлоргексидина и комбинированный препарат с миконазолом (9). Обычно эффективно их применение два раза в неделю, но (в зависимости от тяжести инфекции) вначале местную терапию проводят чаще. Автор назначает ежедневное мытье в течение недели, затем неделю – через день, затем – два раза в неделю. По-видимому, не менее эффективны протоколы, включающие нанесение на очаги поражения в дополнение к еженедельному мытью шампунем дважды в неделю мусса, геля или спрея.

Системные антибиотики следует применять только в случаях глубокой пиодермии (например, при фурункулезе (Рисунок 4), выраженной генерализации или если владелец не справляется с применением препаратов местного действия. Препарат подбирают либо на основании данных посева на чувствительность к антибиотикам, либо на основании базовых принципов антибиотикотерапии; варианты лечения включают клиндамицин (10 мг/кг каждые 12 ч), цефалоспорины (цефалексин



Рисунок 4. Пиогранулема межпальцевых промежутков с вторичной глубокой пиодермией у собаки, страдающей атопией.

10-30 мг/кг каждые 8-12 ч) или амоксициллин, потенцированный клавулановой кислотой (12,5 мг/кг каждые 12 ч). Лечение всегда проводят до исчезновения клинических проявлений и цитологических признаков пиодермии. Из-за риска развития резистентности бактерий следует избегать повторного применения антибиотиков. Аналогичным образом, пероральное лечение кетоконазолом (10 мг/кг каждые 24 ч или 5 мг/кг каждые 12 ч) или итраконазолом (5 мг/кг каждые 24 ч) при дрожжевой инфекции следует назначать только в очень тяжелых случаях, поскольку дрожжи могут (редко) стать устойчивыми к производным азола (10). Однако помните, что (особенно с кетоконазолом) возможны различные нежелательные лекарственные взаимодействия.



Борьба с воспалением кожи и зудом

Симптоматическая терапия, обладающая доказанной эффективностью для уменьшения зуда и степени выраженности дерматита при САД, включает глюкокортикостероиды, циклоспорин, оклацитиниб и локиветмаб; рассмотрим их последовательно. Обратите внимание, что для снижения порога ощущения зуда всегда необходима профилактическая обработка от блох. Убедительных доказательств эффективности лечения острых или хронических высыпаний при САД пероральными антигистаминными препаратами первого поколения нет (11), но при необходимости их применения наиболее эффективными являются цетиризин (0,5-1,0 мг/кг каждые 24 ч) или гидроксизин (2 мг/кг каждые 12 ч) (12).

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГК) действуют путем влияния на множество широко представленных в организме факторов транскрипции, подавляя активность генов, кодирующих цитокины, рецепторы цитокинов, молекулы адгезии, провоспалительные ферменты и хемотаксические белки. Таким образом, они деактивируют многие воспалительные клетки и уменьшают зуд, а поскольку они действуют быстро, их можно использовать



«Важно не только успешное лечение пациента с атопией, но и предупреждение тяжелых обострений, и по этой причине ведение САД должно быть многогранным».

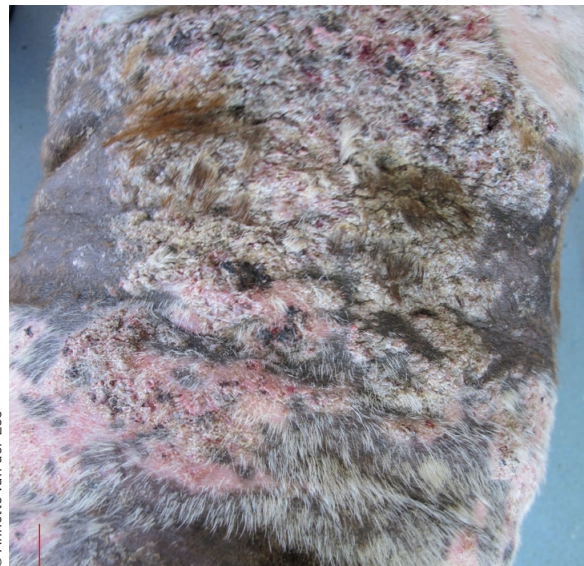
Аннетт ван дер Ле

как для индуцирования ремиссии острых проявлений, так и для поддержания длительного контроля течения САД. Однако, поскольку они воздействуют на множество различных клеточных механизмов, при длительном системном применении часто развиваются побочные эффекты: полиурия, полидипсия, полифагия, атрофия мышц и кожи, восприимчивость к бактериальным и грибковым инфекциям, демодекоз и ятрогенный гиперандрокортицизм (**Рисунок 5**). Поэтому парентеральные препараты не следует вводить многократно, но при выраженных клинических признаках рекомендуется использовать глюкокортикоиды короткого действия. Преднизолон внутрь (0,5–1 мг/кг каждые 24 ч) или метилпреднизолон (0,4–0,8 мг/кг каждые 24 ч) следует назначать в течение 5–14 дней, в зависимости от реакции пациента на лечение. Разделение дневной дозы на два приема может в некоторых случаях уменьшить полидипсию и полиурию. Затем дозу можно медленно снижать и давать препарат через день по мере уменьшения клинических признаков. Предпочтительные лекарственные формы ГК: мазь для местного применения, спрей или лосьон. Спрей с триамцинолона ацетонидом и гидрокортизона ацепонатом обладают высокой эффективностью в достижении контроля над локализованными поражениями (13); до достижения ремиссии их следует использовать ежедневно в течение примерно двух недель, а затем продолжать наносить на отдельные поражения два раза в неделю. Гидрокортизона ацепонат потенциально может вызывать легкое истончение дермы, ингибируя пропептиды коллагена I и III, но в одном исследовании было показано отсутствие видимой атрофии кожи при длительном периодическом (дважды в неделю) местном применении препарата по поводу САД (14). Препараты гуманной медицины, такие как кремы с бетаметазоном или мометазона фураотом, также оказались эффективны в ветеринарной практике. Конечной целью поддерживающего лечения местными ГК является активное снижение риска возникновения обострений и продление периода ремиссии, а не лечение только клинически видимых поражений (14).

Оклацитиниб

Оклацитиниб – ингибитор янус-киназы (JAK). Янус-киназы – это нерецепторные тирозинкиназы, активируемые различными рецепторами цитокинов. У млекопитающих существует четыре семейства JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа-2), регулирующие экспрессию множества генов воспаления. Селективно ингибируя JAK1- (и в минимальной степени JAK2-) зависимые цитокины, оклацитиниб может уменьшать действие провоспалительных и проаллергических цитокинов, поэтому считается, что его механизм действия при САД полуширокого спектра.

Препарат быстро облегчает зуд, поэтому очень полезен для купирования его обострений. Его назначают дважды в день в течение 14 дней, а затем продолжают принимать один раз в день (0,4–0,6 мг/кг). Двухразовое применение препарата особенно важно при наличии хронического дерматита. Препарат считается безопасным для длительного лечения САД у животных в возрасте 12 месяцев и более (15). Теоретически оклацитиниб при использовании в дозах, превышающих рекомендуемые, может обладать иммуносупрессивным действием (16), а его применение у предрасположенных собак может привести к развитию оппортунистических инфекций, вирусных папиллом или демодекоза. В таких случаях терапию следует прекратить, но в целом у собак при терапии оклацитинибом рутинное проведение гематологических исследований, биохимических анализов сыворотки крови и посевов мочи не показано (17).



© Annette van der Lee

Рисунок 5. Собака с атопией, у которой из-за лечения преднизолоном развился ятрогенный синдром Кушинга. На спине видны распространенные твердые поражения кальциноза кожи.

Циклоспорин и такролимус

Циклоспорин А – ингибитор кальциневрина, обладающий специфическим иммуносупрессивным действием. Он связывается с внутриклеточными иммуофилинами, в результате чего ингибируется цитокин интерлейкин-2 (IL-2), что приводит к снижению пролиферации Т-клеток и выработки антител В-клетками, зависимыми от Т-хелперов. Циклоспорин также обладает механизмом действия широкого спектра и должен дозироваться по 5 мг/кг каждые 24 ч. Однако эффективность препарата развивается медленно; может пройти 4–8 недель, прежде чем клинические признаки зуда и дерматита достигнут ремиссии, поэтому при САД его можно использовать только для поддерживающей терапии. Одновременное лечение другими быстродействующими препаратами в начальной фазе признано эффективным и безопасным. В первые три недели лечения циклоспорином можно назначать преднизолон в дозировке 1 мг/кг каждые 24 ч в течение недели, а затем продолжать прием каждые два дня в течение двух недель (18). Аналогичным образом, хорошо переносится одновременное назначение оклацитиниба (0,4–0,6 мг/кг каждые 12 ч) в течение 14 дней, затем один раз в день в течение семи дней (17). После достижения ремиссии у собак с атопией дозу циклоспорина постепенно снижают (примерно до 1 мг/кг каждые две недели) или дают препарат через день, чтобы определить самый низкий из возможных режим дозирования. Самоограничивающиеся побочные эффекты (например, рвота и диарея) развиваются у 30% пациентов, преимущественно в течение первой недели применения препарата, поэтому автор часто использует в начале применения более низкую дозу (например, 1,5 мг/кг каждые 24 ч в течение трех дней, затем 3 мг/кг каждые 24 ч в течение еще трех дней), особенно у собак с чувствительным пищеварительным трактом. Дача препарата с кормом также может снизить вероятность желудочно-кишечного расстройства. Менее частые побочные эффекты, которые могут быть дозозависимыми, включают гиперплазию десен, чрезмерный рост шерсти (**Рисунок 6**), восприимчивость к оппортунистическим (грибковым) инфекциям,

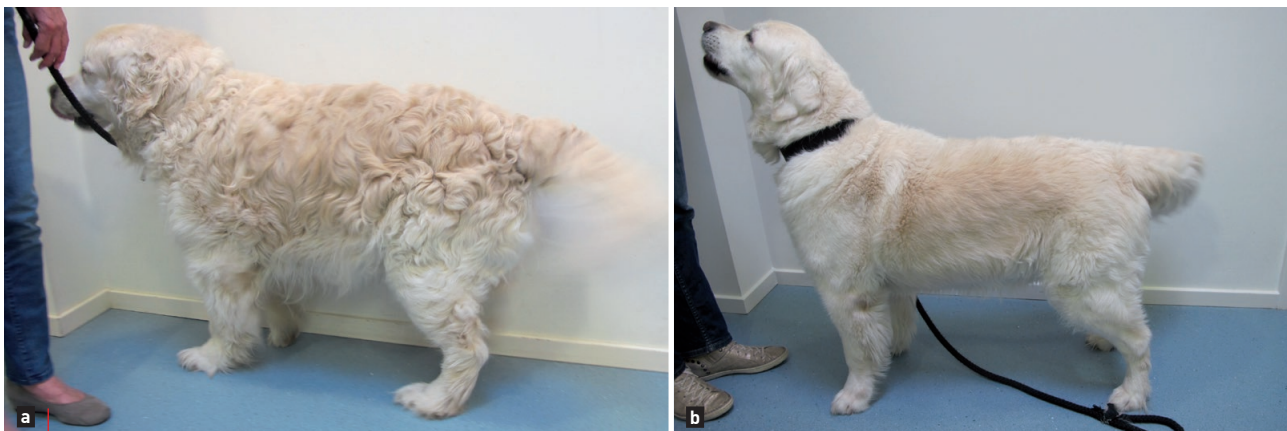


Рисунок 6. Собака с атопией; отмечается чрезмерный рост шерсти. Собака получала поддерживающую терапию циклоспорином в течение года (а). Та же собака, что и в примере (а), через шесть месяцев после перехода на поддерживающую терапию оклациитинибом (б).

гиперпластические веррукозные поражения и псориазиформно-лихеноидный дерматит. Однако эти побочные эффекты обычно регрессируют при прекращении приема препарата.

Установлено, что ингибитор кальциневрина такролимус при местном применении в течение нескольких недель уменьшает количество поражений (19). Хотя такролимус может раздражать кожу в первые дни лечения, применение препарата в концентрации 0,1% дважды в день, по-видимому, переносится собаками хорошо.

Локиветмаб

Моноклональное антитело локиветмаб против интерлейкина-31 собак обладает узким механизмом действия и является наиболее специфическим симптоматическим средством для лечения атопии с наименьшими побочными эффектами. Оно нейтрализует IL-31 собак – цитокин, участвующий в развитии зуда. Механизм действия препарата отличается от механизма действия олацитиниба; локиветмаб связывает IL-31 еще до того, как тот сможет связаться с рецептором, и тем самым предотвращает основные вызывающие зуд свойства этого цитокина. Ежемесячные подкожные инъекции локиветмаба назначают в дозе 1-2 мг/кг (в зависимости от регуляторных лицензионных данных), причем некоторые собаки хорошо реагируют на более высокую дозу, что обычно позволяет достичь ремиссии продолжительностью 4-8 недель. Препарат имеет очень длительный период полувыведения и может безопасно использоваться с другими препаратами для симптоматической терапии САД. По эффективности в снижении зуда и количества поражений кожи (по визуально-аналоговой шкале зуда – PVAS и индексу степени и тяжести атопического дерматита у собак – CADESI соответственно) после 28 дней лечения локиветмаб не уступает циклоспорино широкого спектра действия. Хотя первоначальный ответ на локиветмаб проявляется быстро (снижение PVAS более чем на 50% достигается у 77% собак с атопией), его общая эффективность после девяти месяцев лечения была отмечена на уровне 59% (20). По опыту автора, препарат имеет мало или вообще не имеет побочных эффектов, отлично подходит для лечения собак с легким и умеренным зудом; в частности, на локиветмаб могут хорошо реагировать некоторые собаки с недостаточным ответом на олацитиниб. Однако он менее эффективен для лечения собак с атопией, проявляющейся тяжелой

ми (хроническими) поражениями, и, хотя он считается быстродействующим и безопасным при САД, многие владельцы не готовы использовать его в качестве поддерживающей терапии из-за высокой стоимости.

Аллерген-специфическая иммунотерапия

Изменение иммунного ответа с помощью аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), также известной как десенсибилизация или гипосенсибилизация, является единственным методом терапии, модифицирующим течение болезни, нейтрализующим гиперреактивность иммунной системы на аллергены окружающей среды и вызывающим иммунологическую толерантность. АСИТ можно определить как метод «постепенного введения аллергенного экстракта в возрастающих количествах субъекту с аллергией для ослабления признаков, связанных с последующим воздействием причинного аллергена». Механизм действия метода включает индукцию аллерген-специфических регуляторных Т-клеток и выделяемого ими цитокина IL-10, индукцию уровня аллерген-специфического IgG4 и снижение соотношения цитокинов Th2/Th1 и уровня аллерген-специфического IgE (21).

Основным методом АСИТ с начала 1980-х годов является подкожная иммунотерапия (SCIT). Для собак доступны два состава, а именно водный раствор и раствор на основе квасцов, и при соблюдении надлежащих протоколов лечения системные побочные эффекты наблюдаются редко. Для повышения эффективности или в определенных периодах (например, при сезонных колебаниях) конкретному пациенту часто требуется корректировка этих протоколов. Например, если у пациента за неделю до повторного введения препарата возникают обострения, интервал между инъекциями должен быть сокращен, а если пациент реагирует усилением зуда после каждой инъекции, может потребоваться более низкая доза. В предыдущих исследованиях у собак, страдающих атопией, общий процент успешного применения SCIT составил 50-70% после 9-12 месяцев лечения (22). Были предприняты попытки повысить эффективность и сократить время наступления клинической эффективности путем использования экспресс-протокола, и исследования на собаках с атопией показали, что этот метод безопасен и эффективен (23). Однако в настоящее время автор не рекомендует его использовать, если только



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собакам с атопией требуется долгосрочное мультимодальное лечение с целью обеспечения хорошего качества жизни. Для достижения наилучших результатов лечения необходимо обучение, четкое объяснение и инструктаж владельцев. Обострения зуда и дерматита, вызванные вторичными инфекциями кожи, следует контролировать при помощи местного лечения, принимая во внимание восстановление эпидермального барьера. В целом, чем шире спектр действия препарата, тем больше у него побочных эффектов, поэтому комбинации таких препаратов, как глюкокортикостероиды, циклоспорин и оклацитиниб, следует использовать с осторожностью из-за риска усиления иммуносупрессии при длительном применении. Аллерген-специфическая иммунотерапия – единственный модифицирующий течение болезни метод лечения при атопическом дерматите собак, и ее подбирают для каждого пациента индивидуально.

он не применяется специалистами в специализированных центрах.

Альтернативой SCIT является сублингвальная иммунотерапия (SLIT), при которой определенная доза аллергена вводится перорально один или два раза в день. Для этого необходимо активное участие владельца, так как собака не должна получать пищу или воду в течение 10 минут до и после применения препарата. В немногочисленных неконтролируемых открытых исследованиях не получено убедительных доказательств в пользу большей эффективности SLIT по сравнению с SCIT [24]. Особый интерес представляет недавно появившийся новый интралимфатический путь применения (ILIT), при котором, согласно последним исследованиям, клиническое улучшение наступает быстрее, и, возможно, его эффективность более устойчива во времени [25].

Независимо от того, какой способ применения АСИТ используется, временно должна проводиться симптоматическая терапия для борьбы с воспалением кожи и зудом, которая будет поддерживать хорошее качество жизни пациента, пока не разовьется эффект иммунотерапии. Поскольку АСИТ – это индивидуально подобранное лечение, для достижения наилучших результатов требуется корректировка дозы, интервалов и контроль обострений.



ЛИТЕРАТУРА

- Swinnen C, Vroom M. The clinical effect of environmental control of house dust mites in 60 house dust mite-sensitive dogs. *Vet Dermatol* 2004;15(1):31-36.
- Picco F, Zini E, Nett C, et al. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol* 2008;19(3):150-155.
- Panzuti P, Vidémont E, Fantini O, et al. A moisturizer formulated with glycerol and propylene glycol accelerates the recovery of skin barrier function after experimental disruption in dogs. *Vet Dermatol* 2020;31:344-e89
- Ollivier E, Zemirline C, Marchand L, et al. Effect of the ingredient A97614A1 on the adhesion and biofilm formation of *Staphylococcus pseudintermedius* in a model of reconstructed canine epidermis. In: *Proceedings, 62nd BSAVA Congress*, Birmingham, 2019.
- Saevik BK, Bergvall K, Holm BR, et al. A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2004;15:137-145.
- Popa I, Remoue N, Osta B, et al. The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(6):665-671.
- Bradley CW, Morris DO, Rankin SC, et al. Longitudinal evaluation of the skin microbiome and association with microenvironment and treatment in canine atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2016;136(6):1087-1089.
- Morris DO, DeBoer DJ. Evaluation of serum obtained from atopic dogs with dermatitis attributable to *Malassezia pachydermatis* for passive transfer of immediate hypersensitivity to that organism. *Am J Vet Res* 2003;64(3):262-266.
- Maynard L, Rème CA, Viaud S. Comparison of two shampoos for the treatment of canine *Malassezia* dermatitis: a randomised controlled trial. *J Small Anim Pract* 2011;52(11):566-572.
- Kano R, Yokoi S, Kariya N, et al. Multi-azole-resistant strain of *Malassezia pachydermatis* isolated from a canine *Malassezia* dermatitis. *Med Mycol* 2019;57(3):346-350.
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010;21:233-248.
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 2015;11:210.
- Nuttall T, Mueller R, Bensignor E, et al. Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Vet Dermatol* 2009;20:191-198.
- Lourenço AM, Schmidt V, São Braz B, et al. Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0.0584% hydrocortisone aceponate spray: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Vet Dermatol* 2016;27:88-92.
- Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol* 2015;26:171-e35.
- Banovic F, Gordon H, Tarigo J, et al. Modulatory effects of oclacitinib on *in vitro* canine T-cell proliferation and cytokine production. *Vet Dermatol* 2019;30(1):17-e6.
- Panteri A, Strehlau G, Helbig R, et al. Repeated oral dose tolerance in dogs treated concomitantly with ciclosporin and oclacitinib for three weeks. *Vet Dermatol* 2016; 27:22-e7.
- Dip R, Carmichael J, Letellier I, et al. Concurrent short-term use of prednisolone with cyclosporine A accelerates pruritus reduction and improvement in clinical scoring in dogs with atopic dermatitis. *BMC Vet Res* 2013;9:173.
- Bensignor E, Olivry T. Treatment of localized lesions of canine atopic dermatitis with tacrolimus ointment: a blinded randomized controlled trial. *Vet Dermatol* 2005;16:52-60.
- Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S, et al. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2017;28(6):593-e145.
- Keppel K, Campbell K, Zuckermann F, et al. Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2008;123:337-344.
- Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol* 2009;20(2):84-98.
- Hobi S, Mueller RS. Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum-precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2014;42(3):167-173.
- DeBoer DJ, Verbrugge M, Morris M. Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT). *Vet Dermatol* 2016;27(2):82-Te23.
- Timm K, Mueller RS, Nett-Mettler CS. Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2018;29(2):123-e49

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ СОБАК И РОЛЬ ВЛАДЕЛЬЦА



Паскаль Прело,

DVM, дипл. ECVD, ветеринарная клиника ADVETIA, Велизи-Виллакубле, Франция

Доктор Прело окончил Национальную ветеринарную школу Тулузы в 1984 году и основал лабораторию, в которой впервые был проведен тест на аллергию у собак. Являясь специалистом в области ветеринарной дерматологии с 1987 года, в настоящее время он занимает руководящую должность в частной ветеринарной клинике за пределами Парижа, а также является автором многих статей и учебников по атопическому дерматиту собак.

Лечение атопического дерматита собак само по себе может быть сложной задачей, но не менее трудно обеспечить полное вовлечение владельца в процесс, о чем рассказывает Паскаль Прело в этой короткой статье.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Хорошо налаженная коммуникация с владельцем – ключ к успешному лечению атопического дерматита у любой собаки.

1

В клинике должен быть протокол лечения, обеспечивающий оптимальный подход к каждому пациенту с атопическим дерматитом.

2

Введение

Атопический дерматит собак (CAD) – многофакторное хроническое заболевание, которое требует от ветеринарного врача не только проведения длительного лечения собаки, но и поддержания тесного контакта с владельцем. В отличие от некоторых других хронических заболеваний, ветеринарный консенсус относительно наилучшей программы мониторинга CAD не достигнут, но важное значение для обеспечения эффективности, безопасности и возможности реализации лечения имеет длительное наблюдение каждого случая CAD. Это возможно только в том случае, если владелец полностью проинформирован и вовлечен в процесс лечения. Таким образом, налаженная коммуникация является краеугольным камнем долгосрочной терапии, поскольку CAD может негативно влиять на качество жизни не только пациента, но и владельца (1, 2). Недавнее крупномасштабное исследование собак с CAD (неопубликованный источник, 2013 г.) показало, что владельцы часто недостаточно хорошо осведомлены об этой болезни (например, только 4% владельцев понимали, что CAD – долгосрочное заболевание) и что назначенное врачом лечение зачастую может быть неполным (например, только 15% ветеринарных врачей назначали элиминационную диету и только 6% – циклоспорин). Первый и наиболее важный шаг в лечении CAD – это диагностика заболевания и разъяснение владельцу того, что оно имеет долгосрочный характер. Владелец должен полностью осознавать и принимать этот факт, прежде чем будет начато длительное лечение хронического заболевания кожи. Тем не менее врач может столкнуться со множеством потенциальных подводных камней; в одном исследовании было показано, что при долгосрочном лечении хронических дерматологических заболеваний следует избегать семи фундаментальных ошибок

(Таблица 1) (3). В этой статье рассматриваются некоторые ключевые меры, которые можно легко внедрить в повседневную практику и которые помогают обеспечить осведомленность и полную вовлеченность владельца в процесс лечения.

Первые шаги: подготовка

Лечение атопического дерматита – задача, которая дает ветеринарным врачам возможность усовершенствовать свои врачебные, технические и коммуникативные навыки. Чтобы наладить более эффективную коммуникацию, врачу важно обладать глубоким пониманием болезни и владеть различными методами терапевтического лечения. Для этого нужно следить за актуальными публикациями в тематических журналах и на веб-сайтах доказательной медицины (например, www.icada.org) (4) и иметь доступ к соответствующему оборудованию для дерматологических исследований, включая хороший микроскоп и отоскоп. На консультации могут также быть полезны такие инструменты, как чек-листы и метафорические диаграммы (5-7), а так-

Таблица 1. Семь распространенных ошибок в лечении хронических дерматологических заболеваний (3).

- Отсутствие контроля за рецидивами заболевания
- Игнорирование ожиданий клиента
- Отсутствие внимания к качеству жизни пациента
- Неиспользование доказательных медицинских данных по заболеванию
- Недостаточное внимание к важности соблюдения режима лечения
- Несоответствие стоимости предлагаемого лечения финансовым возможностям владельца
- Отношение к клиентам/пациентам дерматологического отделения как к «неудобным»

же дополнительные ресурсы, такие как информационные веб-сайты. Однако обратите внимание, что большинство сайтов, посвященных атопическому дерматиту собак, либо представляют слишком техническую информацию, либо ориентированы на продвижение какого-либо продукта или услуги, поэтому для клиники может быть полезно иметь собственный ресурс или блог, разработанный специально для владельцев собак с атопическим дерматитом. Кроме того, последующие приемы всегда должен проводить один и тот же врач, а пациентов с тяжелой формой заболевания должен принимать высокопрофессиональный специалист.

●●● Консультация

Для выстраивания коммуникации с клиентами нужно принимать во внимание несколько факторов. Важно, чтобы в клинике был протокол лечения дерматологических заболеваний (Таблица 2). Первая консультация не должна быть слишком долгой, поскольку это, как правило, не нужно и контрпродуктивно. Относительно короткие приемы показывают большую эффективность, но они должны быть сконцентрированы на нескольких основных моментах. В первую очередь врачу важно оценить текущее лечение или лечение, назначенное ранее, а затем – учесть ожидания владельца, уровень его мотивации и готовность выполнять рекомендации врача. Также необходимо рассказать о причинах назначения и действии того или иного лекарственного средства, а при необходимости провести демонстрацию его использования. Так, например, если у собаки с CAD наблюдается наружный отит и пододерматит, вызванный грибком *Malassezia*, консультация должна быть посвящена возможным вариантам лечения пододерматита и местному уходу за ушами. Слова врача должны быть понятными для клиента. Лучше избегать длительной беседы об аллергии, иммунной реакции или кожном барьере – все эти аспекты можно обсудить на последующем приеме. Последующие консультации следует структурировать одинаково. Чтобы убедиться в эффективности лечения, вовлеченности владельца и отсутствии побочных эффектов, ветеринарный врач может организовать телефонный или видеозвонок в течение 48 часов после консультации – это позволит поддержать позитивные отношения с клиентом и обеспечить непрерывность лечения. Клинический осмотр

Таблица 2. Ключевые аспекты хорошей коммуникации.

- Обучение ветеринарных врачей и ассистентов
- Единый подход всего персонала клиники к проблеме
- Ориентирование первой консультации на лечение заболевания
- Телефонный звонок через 48 часов
- Адаптация лечения по мере необходимости
- Простые и действенные инструменты мониторинга
- Планирование последующих мероприятий

Таблица 3. Анализ качества жизни может помочь определить приоритетные факторы, которые следует учитывать при работе с собакой с CAD (8). Оценка каждого фактора (по шкале от 1 до 5) позволит определить основные критерии работы как с собакой, так и с владельцем.

Со стороны собаки	Со стороны владельца
<ul style="list-style-type: none"> • Тяжесть заболевания • Поведение/настроение • Качество сна • Пищевое поведение • Работа/игры • Социальные отношения • Изменения в поведении • Принимаемые лекарственные средства 	<ul style="list-style-type: none"> • Нехватка времени • Усталость • Семейные мероприятия • Стоимость • Эмоциональный стресс • Физический дискомфорт • Семейные отношения

пациента через 2-3 недели позволяет не только провести повторное обследование, включающее исследование отоскопом и цитологические исследования, но и продолжить обсуждение лечения и дальнейшее планирование. В принятом решении о выборе лечения может помочь шкала качества жизни (8), в которой обозначены приоритетные факторы (Таблица 3). Информацию нужно предоставлять клиенту поэтапно, подчеркивая на каждой консультации лишь необходимые для понимания лечения аспекты.

●●● После консультации

Как отмечалось ранее, шкала качества жизни – важный инструмент для назначения последующего лечения (6, 8), которое может быть проведено в онлайн-режиме, в формате видеоконсультации или даже через приложение для смартфона. Такие варианты более предпочтительны составлению карт поражения кожи или шкалы зуда, которые автор считает бесполезными. Также важно поддерживать контакт с владельцами, в серьезных случаях возможны групповые встречи. Договор по уходу за собакой с CAD может способствовать лучшему мониторингу хронического заболевания, а распределение оплаты по месяцам помогает вовлечь владельца, а также способствует раннему выявлению осложнений или рецидивов заболевания – это поможет избежать потери контакта с пациентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительные консультации и чрезмерное ориентирование на внешние информационные ресурсы могут быть контрпродуктивными при лечении CAD. Гораздо более эффективно проявление эмпатии и принятие возможностей владельца в сочетании с глубоким пониманием этого заболевания и готовностью предложить целесообразные варианты лечения, а также с разумным использованием мер, которые помогут владельцу принять различные исходы этого сложного заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

1. Spitznagel MB, Solc M, Chapman KR, et al. Caregiver burden in the veterinary dermatology client: comparison to healthy controls and relationship to quality of life. *Vet Dermatol* 2019;30(1):3-e2.
2. Linek M, Favrot C. Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. *Vet Dermatol* 2010;21:456-462.
3. Ackerman L. Seven common mistakes to avoid in achieving long-term success with dermatology patients. *Vet Med Sci* 2015;1(1):2-8.
4. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 2015;11(1):210.
5. Noli C. Assessing Quality of Life for pets with dermatologic disease and their owners. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2019;49(1):83-93.
6. Favrot C, Linek M, Mueller R, et al. Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. *Vet Dermatol* 2010;21(1):63-69.
7. Prélard P. *Dermatite Atopique Canine*. Paris: Masson-Elsevier; 2017;1-184.
8. Noli C, Minafo G, Galzerano M. Quality of life of dogs with skin diseases and their owners; Part 1: development and validation of a questionnaire. *Vet Dermatol* 2011;22(4):335-343.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД ПРИ ОТИТЕ СОБАК

Отит у собак является частой причиной обращений к ветеринарным врачам, и эффективность его лечения зависит от того, удастся ли врачу выявить приводящие к развитию этого заболевания многочисленные причины и патогенетические факторы. Данному вопросу посвящена статья Ханны Липском и Филиппо Де Бейлиса.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение

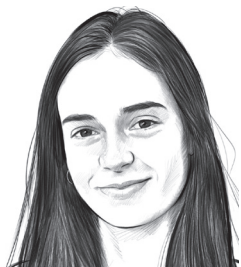
Отит – одна из частых причин обращения в ветеринарную клинику (1); на долю этого заболевания приходится около 10-20% всех случаев обращений владельцев собак (2). Наружный отит (НО) (воспаление наружного слухового прохода, или НСП) обычно осложняется вторичной инфекцией, которая, наряду с другими факторами, может привести к разрыву барабанной перепонки (БП) и развитию среднего отита (СО). Более 50% случаев хронического НО у собак сопровождаются развитием СО (3), и при отсутствии лечения воспаление и инфекции в ухе будут продолжаться циклически, вызывая боль и необратимые патологические изменения. Чтобы лечение было эффективным, следует рассмотреть многочисленные причины и патогенетические факторы отита (4). Причины могут быть первичными (например, инородные тела, эктопаразиты, аллергия, эндокринопатии или иммуноопосредованные заболевания) или вторичными (в основном инфекции, вызванные грамположительными или грамотрицательными бактериями и грибами), но важны и другие аспекты. К ним относятся предрасполагающие факторы (такие как обструкция, строение уха, среда в полости уха, эффект местного лечения), а также закрепляющие факторы (например, патологические изменения в результате хронического НО или СО). В данной статье рассматривается диагностический подход при отите у собак и предложено пошаговое руководство по ведению пациентов начиная с первой консультации у врача.

Клинические проявления и анамнез

При первом осмотре собаки с острым или хроническим отитом важно выяснить ее историю болезни и состав

ить предварительный список первичных причин. Консультацию начинают обычным образом, с тщательного сбора анамнеза, с помощью которого можно исключить или выявить возможные причины заболевания. Для этого необходимо ответить на следующие вопросы.

- **Какие клинические проявления наблюдаются у собаки?** Различные исследования показали, что коккер-спаниели, пудели, пиренейские овчарки и лабрадор-ретриверы из-за строения ушных раковин, НСП и/или наследственности предрасположены к развитию отита (5). У молодых собак причиной отита может стать *Otodectes cynotis* – хотя это случается все реже на фоне использования новых пероральных и spot-on форм эктопаразитицидов, – в то время как у пожилых собак более вероятно скрытая эндокринопатия.
- **Что беспокоит владельца?** Владелец может рассказать, что собака трясет головой, чешет уши, у нее появились выделения и неприятный запах из ушей (6).
- **Когда впервые замечены эти проявления?** Если собака резко и «яростно» трясет головой, это повышает степень подозрения на инородное тело в ухе (6), тогда как в случае хронического заболевания чаще выявляют клинические или субклинические проявления.
- **Отит односторонний или двусторонний?** Острый односторонний отит повышает подозрение на наличие инородного тела в ухе; хронический двусторонний отит чаще указывает на другие этиологии (например, аллергию) и может дополнительно осложняться анатомией уха.



Ханна Липском,

B Vet Med, MRCVS, Большой Манчестер, Великобритания

Доктор Липском получила диплом Лондонского королевского ветеринарного колледжа в 2016 году и стала первым интерном по дерматологии в ветеринарной службе Southern Counties Veterinary Specialists (SCVS), работая вместе с дерматологом Филиппо Де Беллисом. До стажировки по дерматологии она в течение двух лет работала ветеринарным врачом в клинике для мелких животных в Лондоне, а затем прошла ротационную стажировку в частной широкопрофильной клинике Eastcott Referrals.



Филиппо Де Беллис,

DVM, CertVD, дипл. ECVD, MRCVS, ветеринарная служба Davies Veterinary Specialists, Хартфордшир, Великобритания

Доктор Де Беллис окончил Университет Бари, Италия, в 2001 году, и в 2006 году переехал в Великобританию, где прошел ординатуру по дерматологии в Королевском ветеринарном колледже. В 2009 году он получил сертификат RCVS по ветеринарной дерматологии, а годом позже стал дипломантом Европейской коллегии ветеринарных дерматологов. Особенно интересуется заболеваниями ушей и аллергией, в настоящее время возглавляет дерматологическую службу в различных лечебно-диагностических центрах в Великобритании, в том числе в подразделениях Davies Veterinary Specialists, Southfields Veterinary Specialists и London Vet Specialists.

- **Каков образ жизни животного?** Гуляет ли собака в поле или плавает? Попадание воды в НСП изменяет условия среды в полости уха и может вызвать дисбактериоз (6).
- **Страдает ли собака сезонными обострениями отита?** Если да, то очень вероятно первичное аллергическое кожное заболевание, например атопический дерматит, не связанный с пищей.
- **Было ли успешным проводившееся ранее местное лечение?** Если нет, это может указывать либо на стойкую инфекцию, либо на неблагоприятную реакцию на лекарственный препарат.

туловище (дорсальную и вентральную стороны, бока), паховую и перианальную области, межпальцевые промежутки (с дорсальной и пальмарной/плантарной сторон), ушные раковины и устье НСП. Практикующие врачи должны обращать внимание на любые поражения кожи, которые могут быть связаны с отитом, – это может подсказать первичную этиологию. Например, помимо признаков отита при ювенильной флегмоне у щенков могут наблюдаться эритема, отек, экссудация, образование корочек, облысение морды и кончика носа (10), а при атопическом дерматите собак может наблюдаться классическое сочетание отита, пододерматита и поверхностной пиодермии. При отите рекомендуется осматривать уши в последнюю очередь, так как осмотр может быть болезненным и впоследствии у собаки может развиться негативная реакция на прикосновения к ушам. Однако даже простой минимальный осмотр внутренней стороны ушных раковин и устья НСП позволяет получить много ценной информации: эритема ушных раковин может свидетельствовать об аллергической этиологии, а утолщенные гиперпигментированные ушные раковины с чрезмерным шелушением (нарушение ороговения) могут указывать на хронический характер заболевания (6). Кроме того, по виду любых выделений из уха можно предположить первичные или вторичные причины отита: сухие, коричневые, гранулированные выделения наблюдаются при инфекции *O. cynotis*, влажные, коричневые выделения обычно появляются при стафилококковой инфекции и инфекции *Malassezia* (Рисунок 1), а гнойные выделения с неприятным запахом характерны для грамотрицательной бактериальной инфекции (Рисунок 2) (2).



Клиническое обследование

На следующем этапе проводят полное физикальное обследование, а затем – специализированное дерматологическое обследование. Как правило, практикующие врачи проводят осмотр по определенной процедуре, но обычно рекомендуется начинать с носа и перемещаться к хвосту, таким образом проверяя все системы организма. В случае отита при помощи физикального обследования можно поставить предварительный диагноз СО, внутреннего отита (ВО) или гипотиреоза. Клинические проявления СО включают паралич лицевого нерва (проявляющийся, например, наклоном головы, опущением уха и губ, птозом) и синдром Хорнера (т. е. миоз, птоз, энтофтальм и выпадение третьего века). Клинические признаки ВО включают потерю слуха и вестибулярные нарушения (например, постоянный наклон головы, асимметричную атаксию, наклон головы в пораженную сторону, круговые движения глаз и горизонтальный нистагм) (7, 8). Гипотиреоз (за исключением внешнего вида кожи и шерсти) клинически сопровождается ожирением, слабостью, вялостью, брадикардией (9). Однако любой предполагаемый диагноз должен быть подтвержден соответствующим исследованием (исследованиями). При дерматологическом осмотре кожу следует осматривать целиком: окологлазную, периоральную, дорсальную и вентральную области шеи, подмышечные впадины,



Отоскопия

Если пациент спокойно переносит эту процедуру, то после завершения внешнего осмотра ушных раковин проводят отоскопию, которая позволяет оценить состояние НСП и целостность БП. Существует три типа отоскопов (11, 12).

1. Закрытый отоскоп позволяет хорошо визуализировать НСП и БП, с его помощью можно вводить в слуховой проход воздух для проведения тимпано-

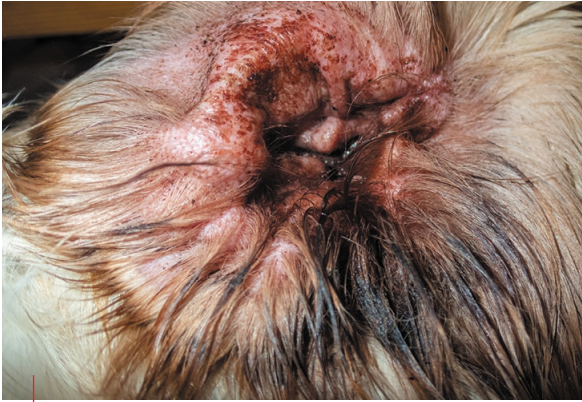


Рисунок 1. Влажные коричневые выделения на внутренней стороне ушной раковины, как при стафилококковой инфекции и инфекции *Malassezia*.

метрии, хотя доступ к НСП через отоскоп (например, для получения материала для цитологического исследования) ограничен.

- Открытый отоскоп обеспечивает неполный по сравнению с закрытой отоскопией обзор НСП и БП, но зато отличный доступ к НСП. По этой причине открытые отоскопы должны присутствовать во всех ветеринарных клиниках.
- Видеоотоскоп позволяет получить отличный обзор и доступ к НСП и БП, а также проводить фотографирование и видеосъемку, однако имеет высокую стоимость и для его правильного использования требуются специальные навыки, что может затруднять его использование.

Чтобы получить при помощи отоскопии полный объем диагностической информации, практикующий врач должен быть хорошо знаком с внешним видом и анатомией здорового уха. Нормальный НСП представляет собой гладкую, бледно-розовую, тонкостенную структуру, а нормальная БП – полупрозрачную вогнутую мембрану с тонкой центральной частью и более толстой периферией. Анатомически в БП выделяют две части: дорсальную (*pars flaccida*) светло-розового цвета и вентральную (*pars tensa*) жемчужно-серого цвета (**Рисунок 3**). Для каждого пациента и для каждого уха у одного пациента следует использовать отдельный стерильный конус отоскопа соответствующего размера (хранящийся при комнатной температуре). Конус аккуратно скользит по межкозелковой вырезке – мягкому углублению, разделяющему хрящи козелка и противокозелка у основания сосцевидного отростка, – и входит в НСП. Если пациент спокойно переносит процедуру, можно осмотреть вертикальную и горизонтальную части канала; место соединения этих двух частей отличается заметным хрящевым гребнем, а ушную раковину следует приподнять вверх и наружу, чтобы как можно больше выпрямить канал [12]. Затем конус отоскопа можно провести в горизонтальную часть для более тщательного осмотра (**Рисунок 4**). При некотором опыте можно быстро обнаружить наличие инородных тел, *O. cynotis*, воспаления, экссудата, стеноза, пролиферации и оценить общее состояние БП [11, 12]. Как и все описанные выше этапы диагностического обследования, отоскопия также позволяет уточнить этиологию отита (**Таблица 1**) [11, 12].

Отоскопию обычно затрудняют особенности анатомии (например, наличие шерсти в слуховых проходах), патология (например, обильные выделения и стеноз) и темперамент



Рисунок 2. Гнойные выделения на внутренней стороне ушной раковины, характерные для грамотрицательной бактериальной инфекции.

пациента. Если возникают проблемы, предпочтительно проводить отоскопию под седацией или общей анестезией, а при стенозе – после курсового лечения глюкокортикоидами внутрь (например, 0,5-1,0 мг/кг преднизолона 1 раз в день в течение 1-2 недель с последующим соответствующим снижением дозы) [11, 12]. Отоскопия позволяет выявить патологии БП (например, утолщенную, выпуклую, непрозрачную и/или поврежденную БП), но если степень целостности БП неясна, можно провести дальнейшее исследование под общей анестезией с пальпацией слуховой трубы или тимпанометрией. Первый вариант предполагает использование видеоотоскопии для медленного проведения тонкого зонда для энтерального питания или мочевого катетера вдоль НСП; в здоровом нормальном ухе кончик зонда или катетера остается видимым, но если кончик теряется из виду, значит, он попал в среднее ухо. Тимпанометрия требует более высокой квалификации, и ее проводят редко, поскольку при этом требуется постепенное введение в НСП воздуха через закрытый отоскоп; в норме мембрана по мере введения воздуха будет вогнуто/выпукло изгибаться, но если она остается жесткой или взрывается, можно заподозрить скопление материала в среднем ухе [13].

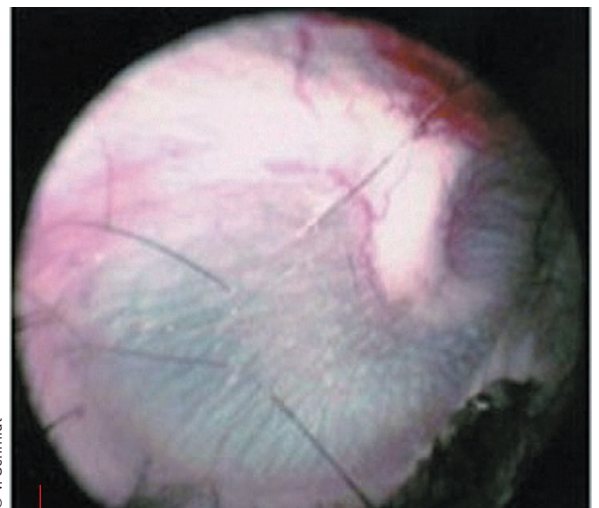


Рисунок 3. Изображение нормальной барабанной перепонки, полученное с помощью видеоотоскопа. Обратите внимание на дорсально расположенную светло-розовую *pars flaccida* и вентральную жемчужно-серую *pars tensa*.



© Filippo De Bellis

Рисунок 4. Осторожное проведение открытой отоскопии у пациента, находящегося в сознании, для визуализации наружного слухового прохода и барабанной перепонки.

Микроскопическая оценка

После отоскопии необходимо взять мазок из пораженного уха (ушей) для проведения цитологического исследования непосредственно в кабинете; эта процедура обязательна для каждого пациента. Для получения образца достаточно на несколько секунд поместить в НСП ватную палочку, но клинически обычно наиболее значим материал из горизонтального канала, а у пациентов, находящихся в сознании, безопасно получить мазок из этой области может быть затруднительно. Поэтому достаточно продвинуть палочку до хрящевого гребня и взять мазок на этом участке. Затем палочку переносят на чистое предметное стекло микроскопа и маркируют [2]. Готовят отдельные предметные стекла для цитологического исследования и для проверки на эктопаразитов (например, *O. cynotis* и *Demodex canis*), особенно у молодых собак. Для исследования на эктопаразиты на предметное стекло наносят несколько капель минерального масла; образец прокатывают сверху и закрывают покровным стеклом. Для микроскопической визуализации эктопаразитов наиболее эффективно применение объектива низкого увеличения (x4 или x10) и низкая интенсивность подсветки, а также использование закрытого конденсора. Все предметное стекло методично осматривают по схеме «вперед-назад» или «вверх-вниз» [2].

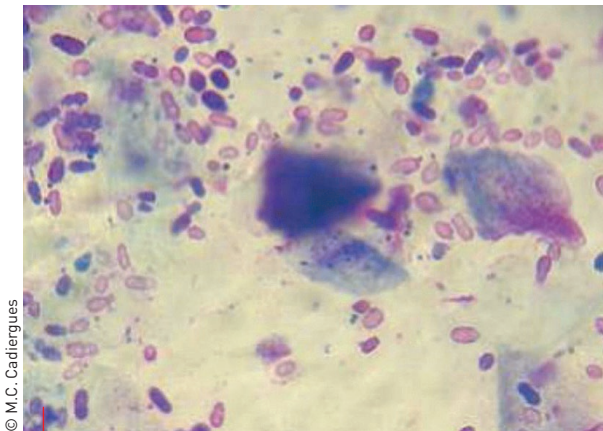
Таблица 1. Отоскопические данные и прямое диагностическое заключение.

Отоскопические данные	Прямое заключение
Эритематозный и гиперпластический НСП	Острый отит
Фиброзный и твердый НСП	Хронический отит
Эритема вертикального слухового прохода без выделений	Аллергический отит: первичной этиологией может быть пищевой атопический дерматит или атопический дерматит, не связанный с пищей
Эрозии и язвы НСП с гнойными выделениями	Грамотрицательная бактериальная инфекция
Изменения слизистой НСП по типу «булыжной мостовой»	Гиперплазия слюнных и серных желез, иногда трансформирующаяся в полиповидные образования
Инородные тела	Первичная причина
Эктопаразиты	Первичная причина
Опухоль	Предрасполагающие факторы

Предметное стекло для цитологического исследования окрашивают модифицированным набором Райта, состоящим из фиксатора и красителей эозина и гематоксилина. Предметное стекло погружают в раствор примерно на 5 секунд, промывают и высушивают. Исследование начинают с микроскопии под малым увеличением (объектив x4) и интенсивности света, с открытым конденсором; внимание фокусируют на клеточной области на предметном стекле. Затем степень увеличивают до максимальной (объектив x100 с масляной иммерсией), что позволяет выявить микроорганизмы и воспалительные клетки [2, 14]. В норме в НСП у собак присутствует небольшое количество бактерий (например, коагулазоотрицательные *Staphylococcus spp.*, коагулазоположительные *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*) и дрожжей (преимущественно *Malassezia pachydermatis*). Если канал поврежден или воспален, бактерии и/или дрожжи могут стать условно-патогенными, разрастаться и потенциально вызывать инфекцию. В исследованиях было показано, что среднее количество микроорганизмов в поле большего увеличения (объектив x40) указывает на нормальную микрофлору в отличие от патологически разросшейся популяции; для бактерий это 5 или менее бактериальных тел против 25 или более, а для *Malassezia* – 2 или менее против 5 или более (**Рисунок 5**). Более того, в отличие от нормальной ушной флоры, микроорганизмы, обычно способствующие развитию отита, – коагулазоположительные стафилококки, β-гемолитические стрептококки, *Pseudomonas spp.* и *Proteus spp* [2, 15]. Цитологическое исследование также помогает определить разрастание возбудителя по наличию воспалительных клеток (преимущественно дегенеративных или недегенеративных нейтрофилов (**Рисунок 6**)), но определить вид бактерий по цитологическим препаратам невозможно – для этого требуется посев. Посев с анализом на чувствительность в каждом случае проводить не нужно, он необходим только для определенных сценариев: поскольку посев не позволяет различить резидентные бактерии, избыточный рост и инфекцию, выявленная чувствительность к антибиотикам будет относиться ко всем присутствующим микроорганизмам. Определение чувствительности к незначимым бактериям может привести к назначению некорректной антибиотикотерапии или ненужной смене лечения. И наоборот, посев с определением чувствительности может не показать роста значимых микроорганизмов, что приводит к непра-

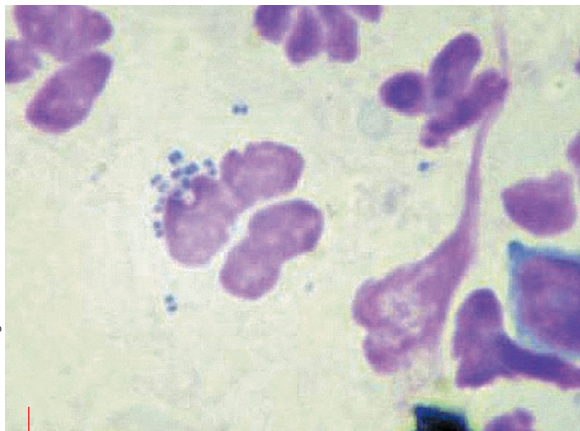


«Отоскопическое исследование может быть затруднено анатомией, патологией и темпераментом пациента; в таком случае предпочтительно проводить отоскопию под седацией или общей анестезией, а при наличии стеноза – после курса пероральных глюкокортикоидов».



© M.C. Cadiergues

Рисунок 5. На этой фотографии микроскопического цитологического препарата из инфицированного уха видно большое количество организмов *Malassezia*.



© M.C. Cadiergues

Рисунок 6. Микроскопическое изображение, показывающее недегенерированные и дегенерированные нейтрофилы и внеклеточное скопление кокков.

вильной интерпретации и преждевременному прекращению лечения [2]. Посев обязательно показан в хронических и не поддающихся медикаментозному лечению случаях НО, при выявлении палочковидных бактерий в цитологическом препарате или при наличии СО. Кроме того, исследования показали, что ряд микроорганизмов могут вызывать независимо протекающие инфекции наружного и среднего уха; поэтому при НО и СО следует брать образцы из обеих областей, и существует вероятность получения двух наборов результатов с различной чувствительностью к антибиотикам [16].

●●●● Диагностическая визуализация

Визуализация может способствовать дальнейшему уточнению диагноза, и особенно состояния среднего уха. В литературе рекомендуется проводить визуализацию при подозрении на СО, параауральном абсцессе, травме, полипах носоглотки, неврологической дисфункции, а также если собака не может открыть рот [17]. Более того, визуализация помогает определить направление лечения – медикаментозное или хирургическое. Ушные каналы с костными и необратимыми патологическими изменениями чаще всего подлежат хирургическому лечению [18].

- Рентгенографию черепа для оценки состояния НСП и среднего уха проводят под общей анестезией в левой и правой косых проекциях, дорсовентральной проекции черепа и ростокаудальной проекции с открытым ртом; последняя проекция лучше всего позволяет оценить состояние барабанного пузыря. Визуализация позволяет подтвердить окклюзию и костные изменения НСП, содержимое барабанного пузыря, а также лизис или пролиферацию его стенки. Однако чтобы патологию было возможно обнаружить, она должна быть серьезной, а незначительные изменения легко пропустить [17, 19]. Рентгенография также позволяет оценить целостность барабанной перепонки с помощью так называемой позитивной контрастной каналографии. Для этого необходимо ввести в НСП растворимое неионное йодное контрастное вещество и подождать, пока оно под действием силы тяжести в течение нескольких минут диффундирует, после чего провести рентгенографию с открытым ртом в дорсовентральной и ростокаудальной проекциях. Если барабанная перепонка разорвана, кон-

трастное вещество может обнаруживаться в среднем ухе; однако при стенозе слуховых проходов контраст может не дойти до среднего уха, даже если барабанная перепонка повреждена. Следовательно, следует соблюдать осторожность с интерпретацией рентгенограммы при использовании этой процедуры. [20].

- Ультрасонография позволяет оценить барабанный пузырь, при этом датчик помещают на вентролатеральную поверхность каждого пузыря; небольшими движениями датчика сканируют барабанный пузырь, что позволяет выявить в нем наличие жидкости или объемное поражение. Основным недостатком этого метода заключается в том, что для его проведения требуется высокий уровень квалификации врача [17, 19, 21].
- Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) – современные методы визуализации, которые могут быть полезны в некоторых случаях отита. КТ обеспечивает отличную визуализацию костных структур уха и очень эффективна для диагностики стеноза или окклюзии НСП и заполнения



«Цитологическое исследование после отоскопии следует проводить каждому пациенту, получение образца быстрое и несложное; однако клинически обычно наиболее значим материал в горизонтальном канале, а получение мазка из этого участка у пациентов, находящихся в сознании, может быть затруднено».

Филиппо де Белис

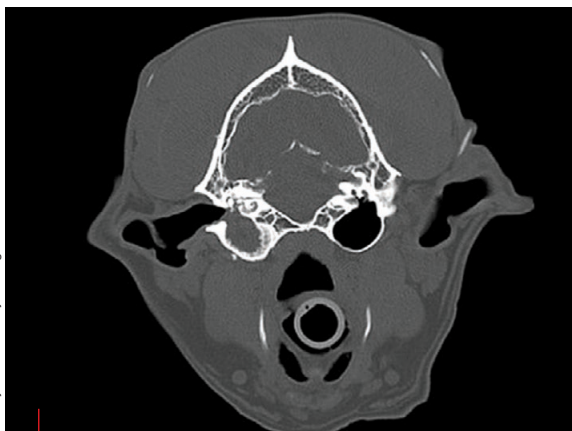


Рисунок 7. При компьютерной томографии черепа собаки в поперечной плоскости в правом барабанном пузыре выявляются мягкие ткани или жидкости, сопровождающиеся утолщением стенки пузыря.

барабанного пузыря (**Рисунок 7**). МРТ обеспечивает наилучшее разрешение мягкотканых структур и предпочтительна при подозрении на образования внутри или вокруг уха, хотя при визуализации хряща НСП и барабанного пузыря менее чувствительна (17, 19).



Миринготомия

Примерно в 70% случаев СО выявляют интактную барабанную перепонку, поскольку среднее ухо может инфицироваться без развития НО, микроорганизмы при этом мигрируют из глотки через слуховую (евстахиеву) трубу или гематогенным путем. Кавалер-кинг-чарльз-спаниели и собаки брахицефалических пород также могут переносить первичный СО без сопутствующей патологии НСП (22). При диагностированном СО и интактной барабанной перепонке требуется проведение миринготомии

(ятрогенный разрыв барабанной перепонки). Проводят под общей анестезией под контролем видеоотоскопии после тщательного промывания и высушивания НСП. При прямой визуализации через наиболее вентральную часть (на 6-7 часов) барабанной перепонки проводят мочевого катетер 6F, срезанный косо под углом 60° и присоединенный к шприцу объемом 2 мл. Один миллилитр стерильного физиологического раствора вливают в среднее ухо и аспирируют; образец переносят в стерильную пробирку и центрифугируют для подготовки образцов к цитологическому исследованию и посеву с определением чувствительности к антимикробным препаратам. Если впоследствии потребуется дальнейшее лечение среднего уха, место прокола осторожно увеличивают для облегчения доступа и многократно промывают, пока промывные воды не станут чистыми и прозрачными (7, 11).



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении отита у собак следует придерживаться пошагового подхода: это поможет избежать неправильной интерпретации клинического случая, которая неизбежно приведет к не успешному лечению. Важно принимать во внимание как первичные, так и вторичные причины заболевания, а также предрасполагающие и провоцирующие факторы. Предпринимаемые в логической последовательности действия позволят получить полезную информацию о состоянии как наружного слухового прохода, так и среднего уха. Коротко говоря, чем тщательнее обследование, тем выше вероятность долгосрочной эффективности лечения.



ЛИТЕРАТУРА

- Hill PB, Lo A, Eden CAN, *et al.* Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec* 2006;158(16):533-539.
- Angus JC. Otic cytology in health and disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34(2):411-424.
- Shell LG. Otitis media and otitis interna; etiology, diagnosis and medical management. *Vet Clin North Am Small Animal Pract* 1988;18(4):885-899.
- Bajwa J. Canine otitis externa – treatment and complications. *Can Vet J* 2019;60(1):97-99.
- Saridomichelakis MN, Farmaki R, Leontides LS *et al.* Aetiology of canine otitis externa: a retrospective study of 100 cases. *Vet Dermatol* 2007;18(5):341-347.
- August JR. Otitis externa. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1988;18(4):731-742.
- Gotthelf LN. Diagnosis and treatment of otitis media in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34(2):469-487.
- Cook LB. Neurological evaluation of the ear. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34(2):425-435.
- Pancieri DL. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1994;204(5):761-767.
- Miller Jr WH, Griffin CE, Campbell KL. Miscellaneous Skin Diseases. In: Saunders (ed). *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th ed. Missouri: Elsevier Mosby, 2013;708-709.
- Griffin CE. Otitis techniques to improve practice. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006;21(3):96-105.
- Cole LK. Otoscopic evaluation of the ear canal. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34(2):397-410.
- Little CJ, Lane JG. An evaluation of tympanometry, otoscopy and palpation for assessment of the canine tympanic membrane. *Vet Rec* 1989;124(1):5-8.
- Neuber A, Nuttall T. Introduction to Dermatological Tests. In: Neuber A, Nuttall T (eds). *Diagnostic Techniques in Veterinary Dermatology*. 1st ed. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2017;10-12.
- Rosser Jr EJ. Causes of otitis externa. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34(2):459-468.
- Cole LK, Kwochka KW, Kowalski JJ, *et al.* Microbial flora and antimicrobial susceptibility patterns of isolated pathogens from the horizontal ear canal and middle ear in dogs with otitis media. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212(4):534-538.
- Benigni L, Lamb C. Diagnostic imaging of the ear disease in the dog and cat. *In Pract* 2006;28(3):122-130.
- Doyle RS, Skelly C, Bellenger CR. Surgical management of 43 cases of chronic otitis externa in the dog. *Ir Vet J* 2004;57(1):22-30.
- Garosi LS, Dennis R, Schwarz T. Review of diagnostic imaging of ear diseases in the dog and cat. *Vet Radiol Ultrasound* 2003;44(2):137-146.
- Trower ND, Gregory SP, Renfrew H, *et al.* Evaluation of the canine tympanic membrane by positive contrast ear canalography. *Vet Rec* 1998;142(4):78-81.
- Dickie AM, Doust R, Cromarty L, *et al.* Ultrasound imaging of the canine tympanic bulla. *Res Vet Sci* 2003;75(2):121-126.
- Milne E, Nuttall T, Marioni-Henry, *et al.* Cytological and microbiological characteristics of middle ear effusions in brachycephalic dogs. *J Vet Intern Med* 2020;34(4):1454-1463.

ГИПЕРАДРЕНОКОРТИЦИЗМ СОБАК

Гиперадренокортицизм собак часто сопровождается дерматологическими проявлениями; в данной статье рассмотрены диагностика и лечение этого распространенного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение

Гиперадренокортицизм встречается у собак относительно часто, он может возникать как спонтанно, так и ятрогенным путем. К спонтанным причинам относят гиперсекрецию эндогенных глюкокортикоидов функционально активной опухолью надпочечников или гиперсекрецию кортикотропина или кортикотропиноподобных веществ идиопатической функционально активной опухолью гипофиза. К ятрогенному развитию заболевания может привести экзогенное введение глюкокортикоидов. Примерно у 85% собак спонтанный гиперкортицизм оказывается гипофизарно-зависимым гиперадренокортицизмом (ГЗГ), обусловленным чрезмерной секрецией кортикотропина микро- либо макроаденомой гипофиза (1). Около 90% всех опухолей гипофиза функционально активны, при этом гиперсекреция кортикотропина приводит к двусторонней гиперплазии надпочечников.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

Кора надпочечников состоит из трех отдельных анатомических областей: клубочковой (*zona glomerulosa*), пучковой (*zona fasciculata*) и сетчатой (*zona reticularis*), глюкокортикоиды вырабатываются в пучковой зоне под контролем гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН). Аденогипофиз выделяет гормон кортикотропин (или аденокортикотропный гормон, АКТГ), основная функция которого – стимуляция коры надпочечников. Секреция кортикотропина неравномерная, пульсирующая, стимулируется стрессом и обычно

контролируется по механизму отрицательной обратной связи – уровню глюкокортикоидов в сыворотке крови. Уровень кортикотропина, в свою очередь, контролируется высвобождением кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ) гипоталамусом, опять же пульсирующим (2, 3). Секрецию КРГ подавляют глюкокортикоиды, а стимулируют серотонин и эпинефрин (адреналин).

Диагностика

Поскольку диагностика гиперадренокортицизма у собак сложна, а ни один из скрининговых тестов не обеспечивает 100%-ную точность, подход к диагностике должен быть комплексным. Чтобы избежать неправильной постановки диагноза и не пропустить сопутствующие заболевания, следует рассматривать тщательно и в совокупности клинические проявления, анамнез, данные клинического обследования, скрининговые тесты и специфические анализы на поражения гипоталамо-надпочечниковой оси.

Клинические проявления, анамнез и данные клинического обследования

Гиперадренокортицизм обычно развивается у собак мелких пород среднего и пожилого возраста, без явных гендерных различий. Хотя заболевание может поражать собак любой породы, у пуделей, такс и терьеров риск особенно высок. Клинические проявления обычно появляются и прогрессируют медленно, и многие владельцы на ранних стадиях заболевания считают, что собака просто стареет. Разнообразные кожные изменения,



Фиона Шольц,

BSc, BVMS, MANZCVS, дипл. ACVD, FANZCVS, ветеринарный центр Veterinary Dermatology Specialists, Перт, Австралия

Доктор Шольц – основатель и директор специализированного ветеринарного центра Veterinary Dermatology Specialists, расположенного в Перте, Западная Австралия. После окончания Университета Мердока она прошла стажировку в клинике Perth Veterinary Specialists, а затем – две программы ординатуры, в США и в Австралии. Доктор Шольц – единственный дерматолог в Западной Австралии, получившая диплом Американской коллегии ветеринарных дерматологов и статус члена Австралийской и Новозеландской коллегии ветеринарных врачей.



Сэм Крозерс,

BSc, BVMS, дипл. ACVD, ветеринарный центр Veterinary Dermatology Specialists, Перт, Австралия

Доктор Крозерс окончила Университет Мердока и работала в клинике первичного звена для мелких животных в Перте, а затем переехала в Калифорнию, где прошла ординатуру по дерматологии в Калифорнийском университете Дэвиса (UCD). Она работала клиническим инструктором в UCD, после чего перешла в Университет штата Колорадо на должность доцента. Вернувшись в Австралию, доктор Крозерс работала в ветеринарной клинике Мельбурнского университета и занималась частной практикой, после чего вернулась домой и стала соучредителем и директором компании Veterinary Dermatology Specialists.

как показано в **Таблице 1**, часто значительно выражены. К примеру, это классическая, как в учебнике, генерализованная двусторонняя симметричная алопеция на туловище (**Рисунок 1**), которая часто сопровождается гиперпигментацией (**Рисунок 2**). Распространены также истончение (**Рисунок 3**) и кальциноз (**Рисунок 4**) кожи, а при снижении иммунной функции могут развиваться хронический дерматит и фурункулез (**Рисунок 5**). Часто встречаются другие системные признаки, представленные в **Таблице 2** (4). Прежде чем диагностировать спонтанную форму заболевания, важно расспросить владельца, не получала ли собака недавно терапию кортикостероидами (местную, пероральную и инъекционную) – это поможет исключить возможную ятрогенную причину гиперадrenокортицизма.

Показатели основных анализов

Если у собаки после сбора данных о клинических проявлениях, анамнеза и непосредственного осмотра заподозрен гиперадrenокортицизм, показаны анализы крови и мочи (панель гематологических и биохимических анализов плюс общий анализ и посев мочи). Характерные при гиперадrenокортицизме собак результаты лабораторных исследований представлены в **Таблице 3**.

Диагностические тесты

Гиперадrenокортицизм часто можно заподозрить на основании клинических проявлений, физического обследования и стандартных лабораторных исследований, но подтверждают диагноз анализами на гормоны (5-7). Для оценки состояния ГГН оси применяют различные тесты.

Малая дексаметазоновая проба (МДП). Многие клиницисты считают малую дексаметазоновую пробу диагностическим методом выбора при гиперадrenокортицизме собак, в основном благодаря тому, что метод имеет 90-95%-ную чувствительность для диагностики ГЗГ у собак (8). Однако его специфичность может быть низкой, поэтому при подозрении на заболевание, не связанные с надпочечниками, рекомендуется

Таблица 1. Кожные симптомы гиперадrenокортицизма.

- Двусторонний симметричный гипотрихоз/алопеция
- Изменение цвета кожи
- Гиперпигментация
- Тонкая гипотоничная кожа
- Комедоны
- Кальциноз кожи
- Плохое заживление ран
- Флебэктазия (расширение вен)
- Кровоподтеки (петехии и экхимозы)
- Себорейный дерматит
- Подавление иммунной функции (хроническая рецидивирующая поверхностная пиодермия, малассезионный дерматит, демодекоз, дерматофития)

Рисунок 1. Владелец может принимать некоторые симптомы гиперадrenокортицизма, такие как двусторонний гипотрихоз на туловище (один из наиболее частых симптомов заболевания), за признаки нормального старения. Необычно то, что у этой собаки наблюдается отращивание волос по линиям Блашко.



© Christoph Klingner



Рисунок 2. Генерализованная двусторонняя симметричная алопеция на туловище с последующей интенсивной гиперпигментацией кожи из-за воздействия ультрафиолетового облучения.



Рисунок 4. Кальциноз кожи (белые точки) и образование комедонов (черные точки), которые могут быть характерны для болезни Кушинга.



Рисунок 3. Брюшная стенка у собаки при болезни Кушинга. Обратите внимание на тонкую кожу с легко визуализируемыми поверхностными кровеносными сосудами и область гипокollaгеноза, где кожа кажется разорванной.



Рисунок 5. Собака с тяжелым фурункулезом на правой задней конечности; причиной стал разрыв воспаленных волосяных фолликулов, при котором в дерме оказались свободные волосяные стержни, вызвавшие на пораженных участках реакцию на инородное тело.

подождать выздоровления собаки от сопутствующего заболевания и только после этого проводить обследование на гиперандрокортицизм. Для проведения теста дексаметазон фосфат натрия вводят внутривенно в дозе 0,01 мг/кг и через 0, 4 и 8 часов определяют концентрацию кортизола в сыворотке. Если дексаметазон не снижает соответствующим образом концентрацию циркулирующего кортизола через 4 и 8 часов (при этом уровень остается >1 пг/дл, или >30 нмоль/л), при наличии у собаки соответствующих клинических проявлений можно подтвердить диагноз «гиперадренкортицизм», хотя определить причину заболевания этот тест не позволяет. Однако если в течение 4 часов после введения дексаметазона уровень кортизола первоначально снижается (до <1 пг/дл, или <30 нмоль/л), а затем явно повышается к 8 часам, это доказывает причинную роль ГЗГ в развитии гиперандрокортицизма, причем такая «модель избегания» наблюдается примерно у 30% собак с ГЗГ [5-7, 9].

Тест на стимуляцию кортикотропином (АКТГ). Это лучший метод скрининга, позволяющий дифференцировать ятрогенный и спонтанный гиперандрокортицизм у собак. Помимо удобства и быстроты выполнения, он также дает полезную исходную

информацию для мониторинга при лечении митотаном или трилостаном [5-7]. Предпочтительный метод: сыворотку для исходного анализа на кортизол получают перед внутривенным или внутримышечным введением косинтропина (синтетического аналога АКТГ) в дозе 5 мкг/кг, а затем – через час, и определяют в ней содержание кортизола. У собак с гиперандрокортицизмом реакция на введение косинтропина обычно чрезмерная, с повышением концентрации кортизола более чем на 20 мкг/дл (>600 нмоль/л). При исходно низких нормальных уровнях и незначительном или полностью отсутствующем ответе на стимуляцию АКТГ диагностируют ятрогенный гиперандрокортицизм. Этот тест позволяет выявить около 85% случаев ГЗГ у собак [5-8, 10, 11], но не дифференцировать ГЗГ от опухоли надпочечников, если у собаки имеется гиперандрокортицизм, поэтому требуется дополнительная диагностика, например УЗИ органов брюшной полости. Важно отметить, что при стрессе или серьезных заболеваниях без поражения надпочечников уровень кортизола у собак может быть повышен и тест может оказаться ложноположительным. В идеале перед проведением теста собаке следует дать возможность выздороветь после болезни, не связанной с надпочечниками.

Таблица 2. Системные признаки гипердренокортицизма.

- Полиурия/полидипсия
- Вздутие живота
- Полифагия
- Одышка
- Слабость и вялость
- Атрофия мышц
- Нейромышечные симптомы (макроаденомы гипофиза могут вызывать судороги, ходьбу по кругу или слепоту)
- Нарушения со стороны репродуктивной системы (постоянный анэструс, гипоплазия семенников)
- Рецидивирующие инфекции мочевых путей
- Сахарный диабет
- Острый панкреатит

Соотношение уровней кортизола и креатинина в моче (УССР) – неспецифический скрининговый тест с высокой чувствительностью (85-99%) и крайне низкой специфичностью, используемый для исключения гипердренокортицизма (негативное прогностическое значение).

После подтверждения диагноза «гипердренокортицизм» важно определить, вызван он функционально активной адренокортикальной опухолью или является гипофизарно-зависимым. Эндокринологические дифференциальные исследования включают высокодозную подавляющую пробу с дексаметазоном и измерение концентрации эндогенного АКТГ в плазме. Также могут быть полезны такие методы визуализации, как рентгенография, УЗИ или компьютерная томография / магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (**Таблица 4**).

Высокодозная подавляющая проба с дексаметазоном (ВППД). Этот тест проводят после подтверждения диагноза «болезнь Кушинга» с помощью МДП, чтобы дифференцировать гипофизарную и надпочечниковую формы заболевания; ВППД выявляет причину гипердренокортицизма примерно у 75% болеющих собак. Протокол идентичен протоколу МДП, но дексаметазон



«Поскольку диагностика гипердренокортицизма у собак сложна, а ни один из скрининговых тестов не обеспечивает 100%-ную точность, подход к диагностике должен быть комплексным, с учетом клинических проявлений, анамнеза, данных клинического обследования и скрининговых тестов».

Фиона Шольц

Таблица 3. Стандартные лабораторные показатели при гипердренокортицизме у собак.

Гематология
<ul style="list-style-type: none"> • Стрессовая лейкограмма (нейтрофилия, лимфопения и эозинопения) • Эритроцитоз
Развернутый биохимический анализ крови
<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ)* • Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) • Гиперхолестеринемия • Гиперлипидемия • Гипергликемия • Низкий уровень азота мочевины крови (АМК)
Клинический анализ мочи и посев мочи
<ul style="list-style-type: none"> • Удельный вес мочи: гипостенурия (часто <1,008) без ограничения потребления жидкости • Глюкозурия (при сопутствующем сахарном диабете) • Возможны бактериурия и протеинурия, часто без пиурии

*У 85-90% собак с гипердренокортицизмом повышен уровень ЩФ (5-7).

вводят внутривенно в дозе 0,1 мг/кг. Если уровень кортизола снижается, диагностируют ГЗГ.

Концентрация эндогенного АКТГ в плазме. Концентрация эндогенного АКТГ у собак с ГЗГ нормальная или высокая (>40 пг/мл, или >8,8 пмоль/л), а у собак с опухолями надпочечников низкая (<20 пг/мл, или <4,4 пмоль/л). К сожалению, примерно у 20% собак с гипердренокортицизмом результаты анализов оказываются в «серой» зоне, то есть диагностически незначимы, поэтому для определения причины гипердренокортицизма требуются диагностическая визуализация

Таблица 4. Методы визуализации для диагностики ГЗГ.

Метод визуализации	Комментарии
Рентгенография	Бесполезна для подтверждения ГЗГ, но наличие минерализации в области надпочечника может свидетельствовать об опухоли надпочечника. Отсутствие минерализации не исключает этот диагноз.
УЗИ брюшной полости	Особенно полезно для дифференциации ГЗГ от гипердренокортицизма надпочечникового генеза. Двусторонняя гиперплазия надпочечников >7,5 мм соответствует диагнозу ГЗГ на фоне подтвержденного гипердренокортицизма у собаки. УЗИ для выявления причины заболевания следует использовать только после установления диагноза с помощью функциональных гипофизарных тестов, о которых говорится в тексте статьи.
Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ)	Оба метода легко позволяют дифференцировать двустороннее увеличение надпочечников от односторонней опухоли надпочечников. Оба метода полезны для подтверждения опухолей гипофиза, но МРТ позволяет получить более точную визуализацию небольших опухолей гипофиза, так как лучше контрастирует мягкие ткани [12].

или ВППД (4). Кроме того, обработка образцов является сложной и дорогостоящей, поэтому в широкой практике этот тест не используют, а клиницисту перед его назначением следует обсудить с местной лабораторией требования к сбору и обработке образцов.

●●● Лечение

Прежде чем приступить к лечению, необходимо выявить и вылечить все сопутствующие заболевания, такие как инфекции мочевыводящих путей и диабет. Хотя до того момента, как гиперандроктизм будет взят под контроль, возможно, не удастся вылечить их полностью, их игнорирование может привести к развитию опасных для жизни пациента осложнений. Не менее важно лечение демодекоза или вторичных бактериальных или вызванных грибом *Malassezia* инфекций кожи, поскольку это повышает качество жизни пациента. Кальциноз кожи (**Рисунок 6**) обычно разрешается после устранения основной причины; для его лечения эффективны частое купание с лечебным шампунем и гидротерапия. Иногда может быть показано хирургическое удаление изолированных очагов, если хирург считает, что заживление у данного пациента будет успешным. Для лечения кальциноза кожи также применяют диметилсульфоксидный гель (ДМСО), нанося его один или два раза в день до разрешения проблемы (13). Необходимо следить за уровнем кальция в сыворотке крови, поскольку при высвобождении кальция из более крупных очагов в ткани он может повышаться. Относительно недавно было описано лечение кальциноза кожи миноциклином (14). Хотя миноциклин – антибиотик, он хелатирует кальций и непосредственно ингибирует коллагенолитические ферменты. Однако важно помнить, что состояние кожи нормализуется не сразу и часто вид кожи вначале может даже ухудшиться.

Трилостан

Трилостан – конкурентный ингибитор ферментной системы 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы, поэтому ингибирует стероидогенез, в том числе синтез



«Клинические проявления гиперандрокортицизма обычно проявляются и прогрессируют медленно, и многие владельцы на ранних стадиях заболевания считают, что собака просто стареет; различные кожные изменения часто бывают значительными».

Сэм Крозерс



© Christoph Klingner

Рисунок 6. Кальциноз кожи; очаг окружен поствоспалительными пигментными изменениями. Кальциноз кожи обычно разрешается после устранения основной причины; для его лечения эффективны частое купание с лечебным шампунем и гидротерапия.

кортизола. Индукционная доза составляет 2-5 мг/кг внутрь ежедневно (обычно в два приема) и обычно переносится хорошо, хотя описаны побочные эффекты: вялость, снижение аппетита, анорексия, рвота. При передозировке может развиваться гипоандрокортицизм, но после прекращения приема препарата он быстро проходит. Наиболее серьезным потенциальным побочным эффектом является острый некроз надпочечников, и, хотя смертельные случаи редки, часто обнаруживаются субклинические гистопатологические признаки некроза коры. Причина некроза неясна и не может быть напрямую объяснена конкурентным ингибированием стероидогенеза; возможна роль гиперсекреции АКТГ, которая, помимо увеличения размеров надпочечников, может также парадоксальным образом вызывать некроз и кровоизлияния в ткани.

Митотан (o,p'-DDD)

Митотан вызывает селективный некроз пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, почти не поражая клубочковую зону (вырабатывающую минералокортикоиды) (13). Индукционная доза (вводимая с пищей) составляет 12,5-25 мг/кг каждые 12 часов в течение 7-10 дней (15). Из побочных эффектов в начале лечения чаще всего развиваются признаки гипоандрокортицизма: вялость, рвота, диарея, анорексия, слабость (16). При появлении таких признаков терапию следует прекратить и назначить глюкокортикоиды. Реже могут наблюдаться дезориентация, атаксия, прижатие головы, острая гепатопатия (17). Для оценки ответа на лечение оценивают потребление воды или аппетит, причем последний во многих случаях позволяет контролировать терапию митотаном более точно. Собаке дают 75-80% от обычного рациона, а владельца инструктируют наблюдать, в какой момент собака не сможет доесть порцию. Если используется

измерение потребления воды, то владелец должен следить за тем, чтобы оно не уменьшилось до < 60 мл/кг/день. При снижении потребления воды или пищи либо после 7-10 дней терапии митотаном следует провести еще один тест на реакцию АКТГ, чтобы определить, насколько адекватно достигнутое подавление кортизола. Желательно, чтобы уровень кортизола находился в пределах нормы как до, так и после введения АКТГ. Затем для поддержания подавления секреции кортизола митотан назначают по 50 мг/кг в неделю. При длительном лечении собаку обследуют с повторением теста на реакцию АКТГ каждые 3-4 месяца, так как для поддержания адекватной клинической ремиссии дозировку часто приходится увеличивать.

Другие варианты

Кетоконазол обратимо ингибирует синтез глюкокортикоидов и минимально влияет на выработку минералокортикоидов, поэтому эффективен для лечения гиперадренортицизма у собак, однако примерно у 33-50% собак ответ на лечение оказывается недостаточным. Первоначальная рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг каждые 12 часов в течение 14 дней, хотя для оценки переносимости препарата лечение можно начать с 5 мг/кг каждые 12 часов в течение первых семи дней, а затем увеличить дозу до 10 мг/кг. Эффективность начального 14-дневного курса лечения определяют с помощью теста на стимуляцию АКТГ.

Селегилина [L-депренил] гидрохлорид – необратимый ингибитор моноаминоксидазы (типа В), повышающий уровень дофамина, что в свою очередь может подавлять высвобождение АКТГ из гипофиза. Лечение начинают с 1 мг/кг в день; если спустя два месяца лечения ответ недостаточный, дозу увеличивают до 2 мг/кг. Тем не менее улучшения клинических признаков удается достичь только у 10-15% собак [3].

Лучевая терапия опухолей гипофиза обеспечивает высокую частоту ответа, хотя в большинстве случаев

после лучевой терапии из-за остаточной секреции АКТГ требуется терапия трилостаном или митотаном в течение нескольких месяцев.

Гипофизэктомия при ГЗГ у собак эффективна, но технически сложна и малодоступна. После операции может потребоваться поддерживающая терапия гормонами щитовидной железы и глюкокортикоидами, а также возможно нарушение секреции вазопрессина, которое приводит к развитию несахарного диабета.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее распознавание клинических признаков гиперадренортицизма позволяет провести необходимые диагностические исследования и в случае подтверждения заболевания начать соответствующую терапию. Через 6-8 недель после начала терапии, когда должно наступить заметное улучшение, собаке проводят повторное обследование, причем наиболее явным и быстрым ответом на лечение является снижение потребления воды, диуреза и аппетита. Изменения кожи и шерсти могут сохраняться дольше – иногда несколько месяцев, – и перед улучшением дерматологические признаки могут на некоторое время значительно ухудшиться. В течение всей оставшейся жизни животному рекомендовано регулярное обследование каждые 3-6 месяцев, поскольку возможны рецидивы и периодическая передозировка; также следует регулярно оценивать надпочечниковый резерв с помощью теста на стимуляцию АКТГ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Kempainen RJ, Boehrend E. Adrenal physiology. *Vet Clin North Am* 1997;27:173-186.
2. Chastain CB, Franklin RT, Ganjam VK, et al. Evaluation of the hypothalamic pituitary-adrenal axis in clinically stressed dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1986;22:435-442.
3. Feldman EC, Nelson RW. Hypoadrenocorticism. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004;377-452.
4. Peterson ME. Hyperadrenocorticism. *Vet Clin North Am* 1984;14:731-749.
5. Herrtage ME. Canine hyperadrenocorticism. In: Mooney CT, Peterson ME (eds.) *Manual of Endocrinology* 3rd ed. Gloucester: BSAVA, 2004;50-171.
6. Feldman EC, Nelson RW. Canine hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. Philadelphia: PA Saunders, 2004;252-357.
7. Kintzer PP, Peterson ME. Diseases of the adrenal gland. In: Birchard SJ, Sherding RG (eds.) *Manual of Small Animal Practice* 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006;357-375.
8. Feldman EC: Comparison of ACTH response and dexamethasone suppression as screening tests in canine hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:506-510.
9. Peterson ME. Hyperadrenocorticism. In: Kirk RW (ed.) *Current Veterinary Therapy VIII*. Philadelphia: WB Saunders, 1983;863-869.
10. Reusch CE, Feldman EC. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia; pre-treatment evaluation of 41 dogs. *J Vet Intern Med* 1991;5:3-10.
11. Peterson ME, Gilbertson SR, Drucker WD. Plasma cortisol response to exogenous ACTH in 22 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia. *J Am Vet Med Assoc* 1982;180:542-544.
12. Bertoy EH, Feldman EC, Nelson RW, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in dogs with recently diagnosed but untreated pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1995;206:651-656.
13. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Endocrine and metabolic diseases. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 7th ed. St. Louis: Saunders, 2013;515-525.
14. Cho DH, Lee WH, Park SJ. Treatment of calcinosis cutis with minocycline in five dogs. *J Vet Clin* 2017;34:119-122. 10.17555/jvc.2017.04.34.2.119.
15. Watson AD, Rijnberk A, Moolenaar AJ. Systemic availability of o,p'-DDD in normal dogs, fasted and fed, and in dogs with hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci* 1987;43:160-165.
16. Kintzer PP, Peterson ME. Mitotane (o,p'-DDD) treatment of 200 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 1991;5:182-190.
17. Webb CB, Twedt DC. Acute hepatopathy associated with mitotane administration in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;42:298-301.

СТАФИЛОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Лечение стафилококковых инфекций с множественной лекарственной резистентностью к антимикробным препаратам в ветеринарной практике является достаточно сложной, но выполнимой задачей, если врач следует правильным протоколам; этому вопросу и посвящена данная статья.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение

Стафилококковые инфекции с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug-resistant *Staphylococci* – MDRS) часто встречаются как в человеческой, так и в ветеринарной медицине и представляют собой проблему как в отдельных случаях, так и на уровне общества. Профилактика колонизации и заражения MDRS важна для сохранения здоровья пациентов, ветеринарного персонала и населения; в последние годы появилось множество публикаций, посвященных факторам риска развития, анализам на MDRS и лечению вызванных ими инфекций. В этой статье представлен практический обзор инфекций, вызванных MDRS у собак, включая способы и сроки проведения анализов, последствия для домохозяйств и ветеринарных клиник, а также стратегии управления, направленные на устранение инфекции и предотвращение повторного заражения.

Какие виды стафилококков клинически значимы?

Стафилококки – род грамположительных кокковидных бактерий, подразделяемый на несколько групп. В ветеринарной медицине наиболее значимы группы коагулазоположительных *S. intermedius*

(*S. pseudintermedius*, *S. delphini* и *S. intermedius*) и *S. aureus* [1].

Шире других распространен *S. pseudintermedius*, выделяемый у здоровых собак (в порядке убывания) со слизистой полости рта, кожи перианальной области, слизистой носа и паховой области [1]; показано, что у собак с атопическим дерматитом уровень колонизации по сравнению со здоровыми животными выше [2]. *S. aureus* является комменсалом кожи и носоглотки здоровых людей и, как и *S. pseudintermedius*, может быть оппортунистическим возбудителем [3]. Колонизация и последующее инфицирование стафилококками происходят путем адгезии бактерий к клеткам рогового слоя, причем интенсивность этой адгезии различна. Известно, что адгезия *S. pseudintermedius* к роговице собак выше, чем к роговице человека [1], тогда как *S. aureus* прикрепляется к роговице собак слабее по сравнению с роговицей человека, а несительство метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) на слизистой носа собак быстро проходит даже без лечения [4]. Передача *S. pseudintermedius* от собак к человеку возможна, но встречается редко. После адгезии к роговице выделение десквамированных клеток в окружающую среду приводит к косвенной передаче как чувствительных к метициллину, так и MDRS возбудителей, поэтому важен контроль инфицирования как клинически активных инфекций, так и просто колонизации MDRS.



Элеонора К. Уайатт,

BVSc, MRCVS, университетская клиника для мелких животных Института ветеринарной медицины, Ливерпульский университет, Великобритания

Доктор Уайатт получила квалификацию в Ливерпульском университете в 2016 году и два года работала в клинике первичного звена для мелких животных, после чего вернулась в университетскую клинику для мелких животных и прошла 13-месячную ротационную стажировку. В настоящее время она обучается в ординатуре ECVD по ветеринарной дерматологии.



Лора М. Бакли,

B Vet Med, CertVD, дипл. ECVD, PgCLTHE, FHEA, MRCVS, университетская клиника для мелких животных Института ветеринарной медицины, Ливерпульский университет, Великобритания

Доктор Бакли окончила Лондонский королевский ветеринарный колледж в 2003 году и шесть лет работала в ветеринарной клинике общей практики, после чего прошла ординатуру по дерматологии в Ливерпульском университете. Затем она год работала в частной дерматологической клинике, после чего в 2014 году вернулась в университет, где в настоящее время занимает должность старшего преподавателя ветеринарной дерматологии. Она является европейским специалистом по ветеринарной дерматологии RCVS и EBVS®.

●●●● Что такое множественная лекарственная устойчивость?

Термин «множественная лекарственная устойчивость (MDR)» относится не только к стафилококкам, но и к любым бактериям с устойчивостью к одному или нескольким антибиотикам как минимум трех различных классов; например, *S. pseudintermedius* устойчив к цефалексину, клиндамицину и доксициклину, а *Pseudomonas aeruginosa* – к марбофлоксацину (или энрофлоксацину), гентамицину и полимиксину В (5). Метициллин-резистентные стафилококки (MRS) – генетически отдельная группа стафилококков, обладающая устойчивостью к β-лактамам антибиотикам. Устойчивость обусловлена приобретением гена *mecA*, кодирующего пенициллин-связывающий белок (PBP2a) – транспептидазу, участвующую в синтезе клеточной стенки бактерий. PBP2a меньше других транспептидаз обладает аффинностью к β-лактамам антибиотикам (6), а ген *mecA* придает бактерии устойчивость к большинству β-лактамов антибиотиков, включая метициллин, пенициллин и большинство цефалоспоринов. При накоплении вокруг гена *mecA* внутри бактериальной «кассеты» множества генов резистентности (SCCmec) у MRSA развивается множественная лекарственная устойчивость (7).

У человека инфицирование MRSA происходит по двум основным путям: госпитальному и внебольничному. Госпитальные инфекции – нозокомиальные (т. е. развиваются во время пребывания пациента в больнице или при прохождении медицинской процедуры), а внебольничные – развиваются у пациентов, не имевших контакта с медицинским персоналом, и отличаются от внутрибольничных по фено- и генотипам MRSA (8). У собак кожные инфекции, вызванные MRSA, встречаются гораздо реже, чем вызванные метициллин-резистентным *S. pseudintermedius* (MRSP) (9).

●●●● Как выявляют и лечат инфекции, вызванные возбудителями с MDR?

При подозрении на инфекцию возбудителем с MDR необходимо предпринять определенные шаги для защиты

здоровья и благополучия пациента, клиентов, персонала и других животных, которые могут прямо или косвенно контактировать с бактерией. После подтверждения инфекции цитологическим методом проводят посев с анализом на чувствительность, чтобы определить, к каким антимикробным препаратам устойчива бактерия. При инфекции стафилококками с MDR необходимо уточнить статус носительства, получив образцы из областей колонизации стафилококками. Затем предпринимают эффективные меры для контроля инфекции, чтобы уменьшить выделение MDRS во внешнюю среду как в домохозяйствах, так и в ветеринарных клиниках и снизить риск передачи инфекции другим животным и людям. Наконец, подбирают лечение, которое эффективно купирует инфекцию, но позволяет избежать дальнейшего развития устойчивости к противомикробным препаратам.

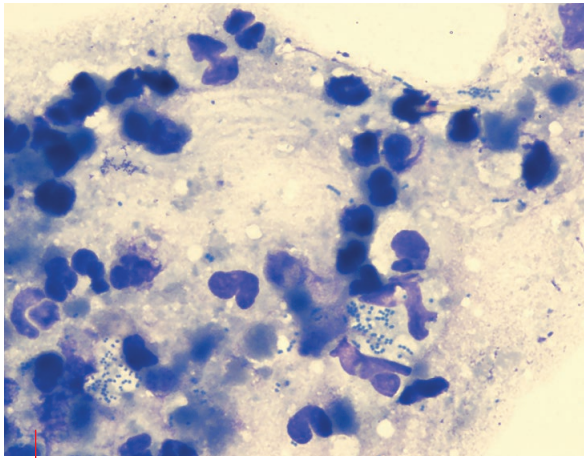
●●●● Какими методами подтверждают инфекцию?

Первым этапом обследования при любом подозрении на кожную бактериальную инфекцию является выявление соответствующих поражений при осмотре (Рисунок 1), после чего получают образец кожи и проводят

Рисунок 1. Множественные папулы, пустулы и эпидермальные «воротнички» на вентральной части живота собаки с atopическим дерматитом, соответствующие диагнозу поверхностной бактериальной пиодермии.

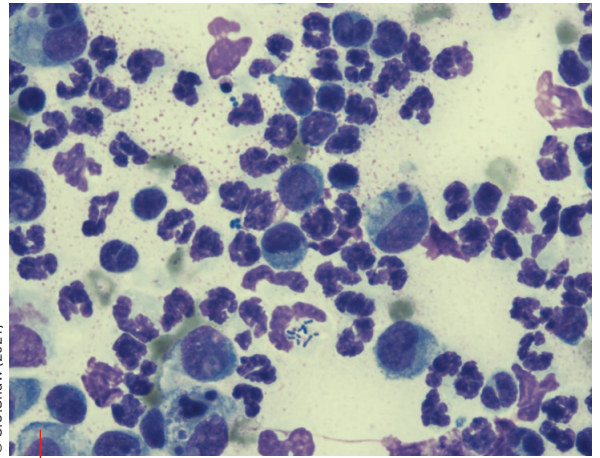


© University of Liverpool Dermatology Service



© S.C.Shaw (2021)

Рисунок 2. (x100) прямой мазок-отпечаток, масляная иммерсия. Видны множественные нейтрофилы с внутриклеточными кокковыми бактериями (соответствует диагнозу бактериальной инфекции).



© S.C.Shaw (2021)

Рисунок 3. (x100) прямой мазок-отпечаток, масляная иммерсия. Видно пиогранулематозное воспаление с внутриклеточными бациллами и кокковыми бактериями (соответствует диагнозу бактериальной инфекции).

его цитологическое исследование. Важно отметить, что выявление стафилококков при посеве из нестерильной локализации (например, с кожи или из слухового прохода) позволяет подтвердить не инфекцию, а только наличие бактерий в исследуемой локализации. Бактериальную инфекцию подтверждают цитологическим исследованием соответствующего образца из области поражения кожи, при котором обнаруживают фагоцитоз бактерий нейтрофилами и/или макрофагами (Рисунки 2 и 3).

1. При любом подозрении на MDRS следует проводить посев и анализ на чувствительность в области инфекции. При бактериальных инфекциях, когда, вероятнее всего, будет достаточно местного противомикробного лечения (т. е. при большинстве бактериальных инфекций кожи и уха), при посеве определяют наличие MDRS, что позволяет предпринять надлежащие меры для контроля инфекции. Выявив факторы риска формирования MDRS/MRS, врач может провести тестирование (Таблица 1). Одним из основных факторов риска колонизации MRSP является предшествующее лечение антибиотиками, поэтому у любого пациента с бактериальной инфекцией, который недавно получал терапию антибиотиками по любой причине, рекомендуется проведение посева с определением чувствительности к противомикробным препаратам. Показано, что селекцию MRS способствуют многие классы антибиотиков, а MRSP могут выделяться из мест носительства даже после разрешения пиодермии, вызванной MRS [11]. Поэтому эмпирического использования антимикробных препаратов следует избегать, если нет риска для жизни или если отсрочка лечения не приведет к значительной заболеваемости.

Таблица 1. Факторы риска инфекции MRS* [12, 13].

Факторы со стороны пациента	Факторы среды
<ul style="list-style-type: none"> • Хронические дерматологические заболевания • Инфекции, не купируемые эмпирической антибиотикотерапией • Пациенты с ранее диагностированной инфекцией MRS • Несколько курсов терапии антибиотиками в анамнезе • Незаживающие раны • Недавно госпитализированные пациенты • Регулярные визиты к ветеринарному врачу 	<ul style="list-style-type: none"> • Контакт с людьми или животными, страдающими кожными заболеваниями • Члены семьи работают в сфере здравоохранения • Члены семьи ранее переносили инфекции, вызываемые MRS, в том числе другие домашние животные <p>* MRS: Метициллин-резистентные стафилококки</p>

Как проводят обследование на MDRS?

После цитологического подтверждения бактериальной инфекции проводят посев для определения вида бактерий и анализ на чувствительность к системным противомикробным препаратам. Обратите внимание, что обычные панели для оценки чувствительности не позволяют определить чувствительность к местным противомикробным препаратам. Посев и анализ на чувствительность следует проводить во всех случаях, когда необходимо лечение системными противомикробными препаратами. Морфология фагоцитированных бактерий при цитологическом исследовании должна совпадать с морфологией культивированной бактерии, что позволит убедиться, что культивирована именно вызвавшая инфекцию бактерия.

Как и при обычных бактериальных инфекциях, MDRS можно выявить путем асептического получения образцов стерильным бактериологическим тампоном. Для проведения посева и определения чувствительности к противомикробным препаратам образец помещают в транспортную среду, подходящую для аэробных бактерий (например, транспортная среда Эймса) с древесным углем или без него. Золотым стандартом для выявления устойчивости к метициллину считают ПЦР-тест на *mecA* [10], но он не всегда доступен в коммерческих лабораториях, поэтому обычно диагноз устанавливают на основании селективного посева. Посев и анализ на чувствительность используется для подтверждения MDRS в одной из двух ситуаций: либо в очаге инфекции, либо в очаге носительства стафилококков (т. е. оценка статуса носительства).

2. У животных с подтвержденной инфекцией MDRS целесообразно оценить колонизацию MDRS в типичных местах его носительства. Колонизация сама по себе не означает необходимости проведения деконтаминации, но знание о ее наличии важно для контроля инфицирования; у колонизированной собаки выше риск выделения и передачи бактерии из других, кроме места инфекции, локализаций. Для данного типа тестирования на MDRS цитологическое исследование не требуется, поскольку для подтверждения колонизации достаточно наличия MDRS. В качестве объединенного образца для культивирования можно взять три бактериологических мазка со слизистой носа, слизистой десны и кожи перианальной области. Положительные результаты указывают на присутствие MDRS в одном или нескольких местах носительства. Поскольку активная деколонизация в большинстве случаев не требуется, тестирование на чувствительность мест носительства проводить также нет необходимости, хотя, если его проводят, около 80% выделенных *Staphylococcus spp.* оказываются идентичными выделенным из пустиел в отдаленных участках тела (14). Некоторые собаки, особенно живущие в условиях, где не соблюдаются строгие гигиенические протоколы, могут быть носителями MRSP более 12 месяцев (15).

Что делать с животными-носителями?

Животные-носители – это особи с колонизацией MRSP обычных мест носительства стафилококков (слизистая носа и рта, кожа перианальной области) при отсутствии активной инфекции в других частях тела. Носительство MRSP у собак может продолжаться долго, но носительство и выделение MRSA – лишь кратковременно (от нескольких дней до нескольких недель). У человека тестирование для выявления бессимптомных носителей MRSA не проводят, но в группах риска заражения (например, при подготовке к хирургическому вмешательству) по мере необходимости проводят тестирование и деколонизацию. Деколонизацию также проводят в домохозяйствах, где проживают лица из групп высокого риска или при рецидивирующей инфекции у кого-то из членов домохозяйства (16). В ветеринарии следует внедрить систему проактивного тестирования пациентов из группы риска инфекции MDRS и, как и в медицине человека, проводить тестирование и, при необходимости, деколонизацию всем пациентам, перенесшим сложные вмешательства (особенно операции по установке постоянных имплантатов). Иногда рутинное тестирование на статус носительства рекомендуют пациентам, выздоровевшим от инфекции MDRS; как отмечено выше, собаки могут выделять MRSP в течение года после разрешения инфекции. В странах с низкой распространенностью MRSP для снижения частоты носительства MRSP целесообразно сочетать меры контроля в окружающей среде и антимикробную обработку мест носительства до получения двух последовательных отрицательных анализов из этих мест (разумный интервал между анализами – 3 недели) (16).

Контроль инфицирования в клинике

В ряде исследований было установлено, что риск носительства как MRSA, так и MRSP у персонала ветеринарных клиник выше, чем среди населения в целом (17). Поэтому очень важно внедрение протоколов профилактики переноса инфекции и инфицирования MDRS среди персонала и пациентов. Для снижения как прямой, так и косвенной (через fomиты) передачи MDRS между пациентами и персоналом требуются несложные меры. Персонал может активно снижать распространение бактерий, обрабатывая руки утвержденным способом с мылом и водой или, если мытье рук невозможно, пользуясь дезинфицирующими средствами для рук на спиртовой основе (16).

Для уменьшения загрязнения окружающей среды MDRS необходимы уборка и дезинфекция. Из дезинфектантов в ветеринарной практике обычно используют средства с четвертичным аммонием и перекисью водорода; показано, что они уничтожают *Staphylococcus spp.* Перед использованием дезинфицирующих средств важно провести обычную уборку и чистку поверхностей, чтобы удалить с них все органические вещества, поскольку дезинфицирующие средства не способны проникать через органические остатки и биопленки, и в этих микросредах могут выживать MDRS.

Для снижения риска прямой передачи и загрязнения окружающей среды MDRS при работе с амбулаторными пациентами с активной формой инфекции и/или носителями MDRS можно использовать следующий протокол:

- Пациента необходимо осматривать в конце рабочего дня, причем дожидаться консультации он должен за пределами ветеринарной клиники.



«Виды стафилококков с множественной устойчивостью к противомикробным препаратам (MDRS) часто встречаются как в человеческой, так и в ветеринарной медицине и вызывают трудности как в отдельных случаях, так и на уровне общества... Профилактика колонизации и инфицирования MDRS важна для сохранения здоровья пациентов, ветеринарного персонала и населения в целом».

Элеонора К. Уайатт

- Инфицированные раны до входа в кабинет должны быть закрыты повязкой.
- Пациента следует сразу проводить в кабинет для консультаций, по возможности избегая зоны ожидания.
- Пациентов следует по возможности транспортировать на тележке-каталке (чтобы уменьшить вероятность загрязнения пола, который затем следует вымыть и продезинфицировать).
- Консультационный кабинет должен быть чистым и содержать только оборудование, необходимое для приема пациента.
- Помещение и тележка (если ее используют) сразу после консультации должны быть вымыты и продезинфицированы.

Все сотрудники, непосредственно контактирующие с пациентом, должны пользоваться соответствующими средствами индивидуальной защиты (СИЗ). К ним относятся перчатки, фартук/халат/комбинезон, защитные рукава (если в клинике не внедрено правило оголения рук ниже локтя), бахилы. Если сотрудник не полностью закрыт СИЗ, после контакта с больными инфекцией MDRS обязательно нужно сменить одежду. Во время транспортировки одежду следует поместить в пакет, стирать при температуре 60°C в течение 10 минут и по возможности сушить в сушильной машине [18]. Носить маски для профилактики респираторной инфекции не требуется, поскольку бактерии не передаются воздушно-капельным путем, но маски могут предотвращать прикосновения к лицу у персонала и, следовательно, снижать риск колонизации MDRS [16].

При необходимости госпитализации пациентов с инфекцией MDRS для минимизации риска передачи MDRS персоналу и другим пациентам и заражения окружающей среды можно предпринять следующие шаги.

- Место (места) инфекции пациента с MDRS должно быть закрыто непроницаемой повязкой.
- Пациенты должны быть размещены в изоляторе.
- С пациентом должно контактировать минимальное количество сотрудников, которые должны использовать СИЗ (как указано выше).
- Если пациента необходимо переместить, следует использовать тележку, чтобы избежать загрязнения пола.
- После снятия повязок с инфицированных ран перед наложением чистых повязок следует поменять перчатки.

Контроль инфекции в домашних условиях

Ведение пациентов с MDRS на дому сопряжено с рядом трудностей, поскольку и животное, и окружающая среда являются потенциальными резервуарами инфекции для контактирующих с ними людей и других животных. Кроме того, в домашних условиях, как правило, сложнее внедрить протоколы уборки и дезинфекции, используемые в ветеринарной клинике. Тем не менее лечение инфекции MDRS и естественная деколонизация в домашних условиях возможны и, как правило, более предпочтительны, чем госпитализация, поскольку при этом снижается риск передачи инфекции большему количеству людей и пациентам высокого риска.

Риск заражения здоровых людей MDRS невелик, однако повышен у лиц с иммуносупрессией, а также имеющих открытые или хирургические раны; им следует дать конкретные рекомендации по снижению риска и посоветовать проконсультироваться с врачом. По возможности следует предотвращать контакт пациента и его окружения со всеми лицами из группы высокого риска. Если это невозможно, следует попытаться предотвратить прямой контакт, разместив животное и человека из группы риска в разных частях помещения. Для минимизации передачи инфекции в доме можно предпринять следующие меры:

- Ежедневно стирать подстилку и игрушки; показано, что эти предметы связаны с инфицированием и носительством MDRS у домашних животных [16].
- Наносить спиртовой гель для рук и/или мыть руки после контакта с животным.
- Не позволять животному облизывать людей.
- Если в доме есть другие собаки, держите их на поводке и избегайте мест, где могут встретиться другие животные, например парков.
- Быстро удалять фекалии, после чего мыть руки.
- При работе с очагом инфекции следует пользоваться перчатками (и другими СИЗ).
- Часто убирать и дезинфицировать среду обитания животного – изолировать животное в легко обрабатываемой зоне дома.
- Не допускать, чтобы животное спало в постели владельца.



Варианты лечения инфекции MDRS

Лечение инфекции может быть осложнено ограниченным количеством вариантов противомикробной терапии и необходимостью строгого соблюдения протоколов контроля инфекции. Несмотря на это, прогноз выздоровления при инфекции MDRS по сравнению с инфекцией диким типом возбудителя одинаков, при условии что удастся излечить основное предрасполагающее к инфекции заболевание (например, атопический дерматит) [16]. Выбор антимикробного препарата зависит от тяжести (накожная, поверхностная или глубокая) и степени распространен-

Таблица 2. Выбор противомикробного препарата.

Накожная пиодермия	Местно
Поверхностная пиодермия	Местно При распространенной инфекции может потребоваться системная терапия
Глубокая пиодермия	Местно В большинстве случаев требуется системная терапия
Раны	Местно При хирургических ранах может потребоваться системная терапия
Наружный отит и неосложненный средний отит	Местно (при наличии среднего отита не применяют ототоксичные препараты) Системная терапия при среднем отите

ния (локализованная или распространенная) инфекции (Таблица 2). При всех кожных бактериальных инфекциях рассматривают проведение местной антимикробной терапии, поскольку она обеспечивает более высокие, чем системная, местные концентрации антимикробного препарата.

Местные методы лечения

Как и при любой поверхностной бактериальной инфекции кожи или уха, первая линия лечения инфекции MDRS – местные противомикробные препараты, например, 2-4%-ный раствор хлоргексидина, эффективный против MDRS *in vivo* [19]. В одном исследовании было показано, что купание собак с поверхностной пиодермией 2-3 раза в неделю с шампунем на основе 3%-ного хлоргексидина в течение 10 минут на протяжении 21 дня позволило достичь заметного улучшения клинических проявлений у семи из десяти животных [20]. Эта схема применима при поверхностной пиодермии с участием MDRS. Хлоргексидин для местного применения также выпускают в форме салфеток, пены/мусса и спрея; такие средства можно использовать ежедневно в дополнение к купанию, что может ускорить лечение инфекции; для некоторых владельцев их использование более удобно.

Еще один антисептик местного действия, эффективный против MDRS, – гипохлорит натрия (NaOCl), активный ингредиент хлорного отбеливателя. 6,15%-ный раствор гипохлорита натрия показал бактерицидное действие против MRSP *in vitro* в разведении от 1:32 до 1:265 [21]. После обычного мытья шампунем один-два раза в неделю животное можно ополаскивать раствором хлорной извести (бытового отбеливателя) без отдушки, например, разведя 5 мл 5%-ного гипохлорита натрия в 2 л воды. NaOCl – натриевая соль хлорноватистой кислоты (HOCl), окислитель, широко используемый в качестве дезинфицирующего средства и выпускаемый в виде спрея и гидрогеля для лечения кожных инфекций у животных. В пилотном исследовании *in vitro* HOCl оказался эффективен в отношении MRSP, *Escherichia coli*, производящей β-лактамазы расширенного спектра, *P. aeruginosa* с MDR [22].

Серьезные нежелательные эффекты при местной терапии развиваются редко и ограничиваются острыми реакциями гиперчувствительности и контактным дерматитом. Однако регулярное использование шампуня с хлоргексидином и/или ополаскиваний с NaOCl может вызвать чрезмерное высушивание кожи, что требует использования увлажняющего шампуня или спрея-кондиционера.

Системная терапия

При глубокой бактериальной пиодермии или инфекциях, не купируемых только при помощи местной терапии (например, при распространенной поверхностной бактериальной пиодермии у животного с иммуносупрессией), обычно показаны системные антимикробные препараты. Такая терапия оказывает давление отбора как на бактерии, вызывающие инфекцию, так и на микробиоту кожи и кишечника. Поэтому рекомендуется выбирать антимикробный препарат наиболее узкого спектра действия и применять его для устранения бактериальной инфекции минимально необходимый период времени – это поможет снизить риск развития и выделения новых микроорганизмов с MDR. При необходимости применения системных антимикробных препаратов их всегда выбирают по результатам анализа на чувствительность, а также



«Эффективные меры инфекционного контроля для уменьшения распространения MDRS в окружающую среду и снижения риска передачи другим животным и людям, наряду с соответствующим эффективным лечением для устранения инфекции, позволяют избежать развития устойчивости бактерий к противомикробным лекарственным препаратам».

Лора М. Багли

дополнительно назначают местные антимикробные препараты для ускорения разрешения инфекции и снижения потребности в системных препаратах. При необходимости, пока ожидаются результаты анализа на чувствительность, в качестве первой линии терапии можно назначить местные противомикробные препараты. В дополнение к противомикробным средствам, в некоторых случаях для разрешения кожных инфекций, особенно поражающих слуховой проход, могут быть полезны противовоспалительные препараты. При инфекциях, развившихся в результате воспаления кожи, и/или при выраженном воспалении на фоне хронического заболевания у животных с нормально функционирующим иммунитетом эффективны кратковременные курсы системных и/или местных кортикостероидов в противовоспалительных дозах. Данных о необходимой при инфекциях MDRS продолжительности лечения в настоящее время мало. Повторный посев с определением чувствительности к антибиотикам в местах носительства проводят по окончании курса лечения, чтобы проконтролировать ответ на терапию, причем не ранее чем через семь дней. Согласно современным рекомендациям, лечение поверхностной пиодермии длится три недели или одну неделю после клинического разрешения, а глубокой пиодермии – от четырех до шести недель или две недели после клинического разрешения [16].



Методы борьбы с биопленкой

Одним из многочисленных защитных механизмов стафилококков является способность к образованию биопленки. Это может серьезно затруднить лечение инфекций MDRS, особенно в складках кожи, слуховых проходах и хирургических имплантатах. Биопленки – это сообщество стафилококков, вырабатывающих защитный внеклеточный матрикс, который служит физическим барьером между бактериями и системными и местными антимикробными средствами. Количество бактерий внутри биопленки постоянно растет. В меди-



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

цине человека предпринят ряд инициатив по борьбе с биопленками, включая удаление имплантатов и инфицированных инородных тел, а также применение высоких доз местных и системных антимикробных препаратов. Решающее значение для устранения инфекции имеет физическое удаление биопленки путем мытья, вытирания или промывания под струей воды. В настоящее время также изучают несколько новых препаратов, включая хелаторы металлов, такие как этилендиаминтетраацетат (ЭДТА), ферменты, фитохимические вещества и бактериофаги, но требуются дальнейшие исследования [23]. Для разрушения биопленки как в ветеринарии, так и в медицине человека применяют N-ацетилцистин (НАС) местно; препарат выпускается в виде раствора с трис-ЭДТА и может использоваться для промывания кожи и ушей с целью разрушения биопленки перед применением антимикробных препаратов. НАС и трис-ЭДТА эффективны *in vitro* против биопленки, образованной *S. pseudintermedius* и *P. aeruginosa* [24].

Для долгосрочного лечения и профилактики инфекции MDRS требуется выявление и лечение всех первичных заболеваний, провоцирующих развитие бактериальной инфекции. Доказательных рекомендаций по профилактике инфекции MDRS антимикробными препаратами нет, но системное применение антимикробных препаратов может способствовать развитию инфекции MDRS, и без крайней необходимости его следует избегать. Хотя развитие устойчивости к местным противомикробным препаратам также возможно, регулярное применение таких средств может быть полезным для профилактики избыточного роста бактерий и развития инфекции у предрасположенных к этому животных. Долгосрочный эффект лечения неразрывно связан с устранением основной причины инфекции, и, если ее удастся выявить и успешно устранить, прогноз обычно благоприятный. Если вылечить первичное заболевание не получается, риск рецидива инфекции MDRS возрастает.



ЛИТЕРАТУРА

- Bannoehr J, Guardabassi L. *Staphylococcus pseudintermedius* in the dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. *Vet Dermatol* 2012;23:253-266.
- Fazakerley J, Nuttall Y, Schmidt V, et al. Staphylococcal colonization of mucosal and lesional skin sites in atopic and healthy dogs. *Vet Dermatol* 2009;20:179-184.
- Harris LG, Foster SJ, Richards RG. An introduction to *Staphylococcus aureus*, and techniques for identifying and quantifying *S. aureus* adhesins in relation to adhesion to biomaterials: a review. *Eur Cell Mater* 2020;4:39-60.
- Frank LA, Kania SA, Kirzeder EM, et al. Risk of colonization or gene transfer to owners of dogs with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet Dermatol* 2009;20:496-501.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan-drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-281.
- Weese JS, van Duijkeren E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet Microbiol* 2010;140:418-429.
- Ito T, Hiramatsu K. Acquisition of methicillin resistance and progression of multiantibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Yonsei Med J* 1998;39:526-533.
- Xie X, Bao Y, Ouyang N, et al. Molecular epidemiology and characteristic of virulence gene of community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou, Southern China. *BMC Inf Dis* 2016;16:339-348.
- Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, et al. Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. *Can Vet J* 2009;50:954-958.
- Chambers HF. Methicillin resistance in *Staphylococci*: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:781-791.
- Beck KM, Waisglass SE, Dick HLN, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from skin and carriage sites of dogs after treatment of their methicillin-resistant or methicillin-sensitive staphylococcal pyoderma. *Vet Dermatol* 2012;23:369-375.
- Iverson SA, Brazil AM, Ferguson JM, et al. Anatomical patterns of colonization of pets with staphylococcal species in homes of people with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin or soft tissue infection (SSTI). *Vet Microbiol* 2015;176:202-208.
- Grönthal T, Moodley A, Nykäsenoja S, et al. Large outbreak caused by methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71 in a Finnish veterinary teaching hospital – from outbreak control to outbreak prevention. *PLoS ONE* 2014;9:1-11.
- Pinchbeck LR, Cole LK, Hillier A, et al. Pulsed-field gel electrophoresis patterns and antimicrobial susceptibility phenotypes for coagulase-positive staphylococcal isolates from pustules and carriage sites in dogs with superficial bacterial folliculitis. *Am J Vet Res* 2007;68:535-542.
- Windahl U, Reimegård E, Holst BS, et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in dogs – a longitudinal study. *BMC Vet Res* 2012;8:34-41.
- Morris DO, Loeffler A, Davis MF, et al. Recommendations for approaches to methicillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures. *Vet Dermatol* 2017;28:304-330.
- Aklilu E, Zunita Z, Hassan L, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among veterinary students and personnel at a veterinary hospital in Malaysia. *Vet Microbiol* 2013;164:352-358.
- Lakdawala N, Pham J, Shah M, et al. Effectiveness of low-temperature domestic laundry on the decontamination of healthcare workers' uniforms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:1103-1108.
- Borio S, Colombo S, La Rosa G, et al. Effectiveness of a combined [4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution] protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic-controlled study. *Vet Dermatol* 2015;26: 339-344.
- Loeffler A, Cobb MA, Bond R. Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. *Vet Rec* 2011;169:248-252.
- Pariser M, Gard S, Gram D, et al. An *in vitro* study to determine the minimal bactericidal concentration of sodium hypochlorite (bleach) required to inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains isolated from canine skin. *Vet Dermatol* 2013;24:632-634.
- Uri M, Buckley LM, Marriage L, et al. A pilot study comparing *in vitro* efficacy of topical preparations against veterinary pathogens. *Vet Dermatol* 2016;27:152-159.
- Suresh MK, Biswas R, Biswas L. An update on recent developments in the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Indian J Med Microbiol* 2019;309:1-12.
- Chan WE, Hickey EE, Page SW, et al. Biofilm production by pathogens associated with canine otitis externa, and the antibiofilm activity of ionophores and antimicrobial adjuvants. *J Vet Pharmacol Ther* 2019;42:682-692.

ОБЗОР ДАННЫХ ПО НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ПИЩЕВЫМ РЕАКЦИЯМ У СОБАК



Элиза Майна,

DVM, PhD, дипл. ECVD, ветеринарный центр Medi-Vet, Лозанна, Швейцария

Доктор Майна – дипломант Европейской коллегии ветеринарных дерматологов, получила степень PhD за исследования в области иммунологии. В 2008 году окончила факультет ветеринарной медицины Миланского университета и продолжила изучение дерматологии в Европейской школе постдипломного ветеринарного образования, после чего прошла клиническую практику по дерматологии в Университете Флориды и ординатуру в Италии. В настоящее время она работает в специализированной клинике в Швейцарии, а также публикует статьи в ряде международных журналов, посвященных дерматологии, и возглавляет Комитет ECVD по присвоению ученых званий.

Нежелательные пищевые реакции могут мимикрировать под различные кожные заболевания, и ключевую роль в их успешном лечении играет хорошее знание основной патологии и возможностей диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Нежелательные пищевые реакции (НПР) – один из наиболее частых типов аллергии у собак, но его клинические признаки могут быть неотличимы от симптомов атопического дерматита собак.

Клинические признаки НПР могут быть как кожными, так и не связанными с поражением кожи либо сочетанными, но наиболее часто встречается генерализованный несезонный зуд.

Для постановки диагноза НПР необходимо учитывать различные факторы, но единственным точным методом диагностики остается пробная элиминационная диета с последующей диетической провокацией.

Прогноз НПР у собак весьма благоприятный, так как во многих случаях удается идентифицировать аллерген(ы) и обеспечить исключение контакта с ними, хотя в некоторых случаях может потребоваться симптоматическое лечение.



Введение

Термин «нежелательная пищевая реакция» (НПР) относится к любой патологической клинической реакции, возникающей в результате приема пищи или пищевых добавок; по происхождению НПР подразделяют на токсическую и нетоксическую (1, 2). Первый тип реакции вызывают естественные компоненты пищи или вещества, образующиеся при ее приготовлении либо вследствие ее контаминации; она может развиться у любого индивида, и степень выраженности зависит от количества аллергена. Нетоксические нежелательные пищевые реакции, напротив, зависят от чувствительности конкретного индивида; выделяют пищевую непереносимость (т. е. не иммуноопосредованная реакция) и пищевую аллергию (т. е. иммуноопосредованная реакция) (Рисунок 1).

Пищевая непереносимость, на которую (по крайней мере, у человека) приходится большинство случаев НПР,

включает ферментативные реакции и реакции, обусловленные фармакологическими свойствами пищи (1, 3). Пищевая аллергия – патологическая иммунологическая реакция на пищу, специфическая и воспроизводимая (4). У человека эти реакции могут быть IgE-опосредованными, не-IgE-опосредованными или смешанными. IgE-опосредованные реакции наиболее изучены (и лучше всего описаны в литературе). К ним относят крапивницу и ангионевротический отек, риноконъюнктивит, отек гортани, дисфонию, оральный аллергический синдром, желудочно-кишечные проявления, системную анафилаксию, анафилаксию при физической нагрузке (5). В группу не-IgE-опосредованных заболеваний входят герпетиформный дерматит, синдром энтероколита, колит, проктит, гастроэзофагеальный рефлюкс, целиакия, легочный гемосидероз. Категория смешанной гиперчувствительности включает атопический дерматит, эозинофильные заболевания пищевода и желудочно-кишечного тракта, а также астму. У собак провести такую

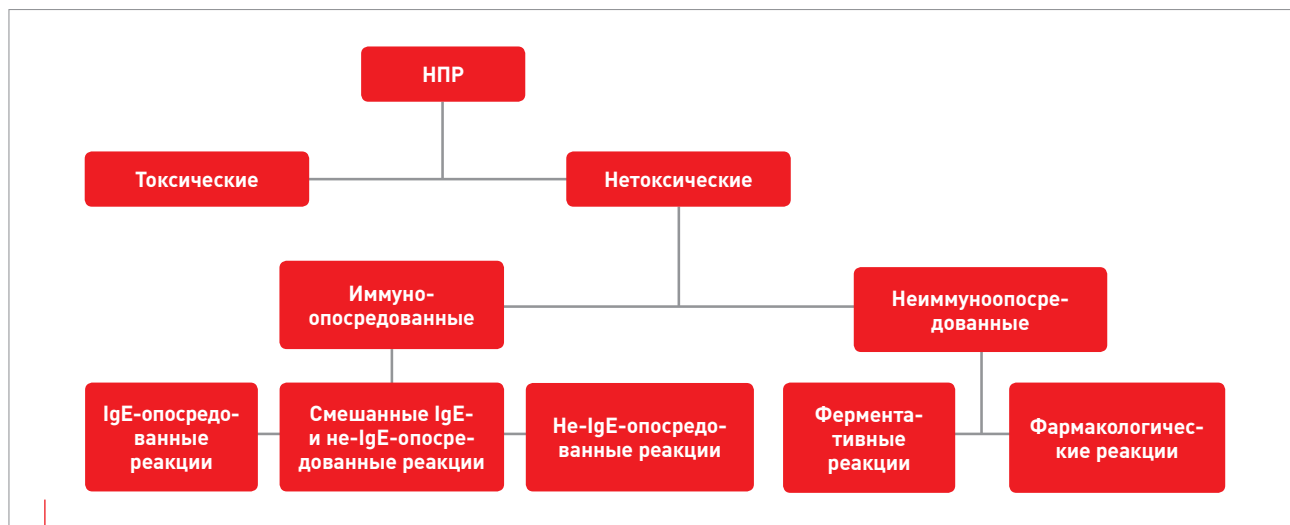


Рисунок 1. Классификация нежелательных пищевых реакций.

дифференциацию более сложно – как из-за недостаточного количества исследований патогенетических механизмов НПР, так и вследствие меньшей, чем у человека, гетерогенности клинических проявлений и нередкого наложения клинических проявлений друг на друга. Кроме того, не существует точного теста для их диагностики и дифференциации, поэтому для обозначения этой группы аллергий у собак используют более общий термин «нежелательные пищевые реакции».



Заблеваемость, распространенность и предрасположенность

У собак НПР – третья по распространенности кожная аллергическая реакция (после гиперчувствительности, вызванной укусами блох, (FBH) и атопического дерматита собак (CAD)). По оценкам, на изменения рациона при проведении элиминационной диеты реагируют примерно 25-30% собак, что подтверждает наличие у них нежелательной пищевой реакции. В недавнем систематическом обзоре было показано, что распространенность НПР варьируется в зависимости от типа диагноза: 1-2% при любом диагнозе; 0-24% при поражениях кожи; 9-40% при зуде; 8-62% при любых кожных аллергических заболеваниях; 9-50% у собак с поражением кожи, предполагающим атопический дерматит [6]. Однако диагноз «нежелательная кожная пищевая реакция» подтверждают только в том случае, если клинические проявления возобновляются после проведения провокационной пробы с кормом, вызвавшим эту реакцию. Провокационные пробы проводились не во всех исследованиях, поэтому диагностика НПР могла быть чрезмерной: клинические улучшения при переводе на элиминационную диету у многих животных могли быть вызваны новым более качественным кормом или сопутствующими лечебными мероприятиями (например, противопаразитарными обработками, антимикробным лечением или применением шампуней).



Патология и возможные триггеры

Патогенетические механизмы НПР до конца не изучены. Желудочно-кишечный тракт постоянно подвергается

воздействию чужеродных антигенов из компонентов пищи, микробиоты или патогенных микроорганизмов, и если некоторые из этих антигенов безвредны, то другие опасны и должны быть удалены. При нарушении барьерной функции слизистых развивается местное воспаление и усиливается взаимодействие антигена, находящегося в просвете органа, с иммунной системой слизистой. У здорового животного лимфоциты активируются только в том случае, если в контакт с иммунной системой вступает потенциально опасный аллерген. И наоборот, при захвате внешнего, но неопасного аллергена (например, пищевого) включаются различные механизмы, вызывающие толерантность. Механизм подавления активации лимфоцитов называется пероральной толерантностью, и в настоящее время выявлены несколько путей его развития, причем одним из основных факторов является доза вводимого антигена. Низкие дозы способствуют индукции регуляторных Т-клеток (Tregs), а более высокие – индукции реакции анергии или децелиции, хотя эти процессы не исключительные и могут перекрываться.

В популяции эти механизмы высокоэффективны, но в отдельных случаях индукция пероральной толерантности оказывается недостаточной или нарушается уже сформированная пероральная толерантность, из-за чего может развиваться сенсбилизация к пище [7]. Причина развития этих патологических реакций пока изучена не полностью, но ясно, что она многофакторная: в этот процесс вовлечены как факторы со стороны субъекта, так и факторы, связанные с пищей [8].



Распространенность в популяции

В недавнем исследовании были проанализированы данные о клинических проявлениях пищевой аллергии у 825 собак. Возраст начала заболевания составил от нескольких месяцев до 13 лет, в среднем 2,9 года [9]. У 22% собак начальные клинические проявления развились в первые 6 месяцев, а у 38% – в возрасте менее года. Из пород чаще отмечались немецкая овчарка (13%), вест-хайленд-уайт-терьер (11%), лабрадор и золотистый ретривер (19%), вместе составившие более 40% всех случаев. Лабрадоры и вест-хайленд-уайт-терьеры, учитывая их меньшую распространенность в нормальной популяции, признаны более предрасположенными к заболева-

нию. Определенной тенденции половой предрасположенности нет, и данные в разных исследованиях сильно варьируют, с медианным соотношением сук к кобелям, равным 0,9.



Клинические проявления

Нежелательные пищевые реакции бывает сложно диагностировать из-за отсутствия патогномичных признаков. Наиболее распространенным, а часто и первым клиническим признаком оказывается несезонный зуд. Зуд в основном локализуется в брюшной области, в частности в подмышечных впадинах, паху и на лапах (на пальмарных и/или плантарных поверхностях и в дорсальных межпальцевых областях). Также часто отмечается зуд в области ушей. В недавнем критическом обзоре дерматологических проявлений НПР у собак было показано, что примерно у 50% пораженных собак наблюдается генерализованный зуд (**Рисунок 2**), а раздражение в анальной области, хотя и возможно, но встречается редко (4-25%) (10).

Хотя зуд часто возникает в типичных областях, он не патогномичен, так как в тех же областях проявляются симптомы многих других кожных заболеваний, особенно других форм гиперчувствительности, таких как непищевой атопический дерматит и ФВН. Часто нежелательная пищевая реакция проявляется эритемой и папулами, распределенными в областях зуда (**Рисунок 3**); другие кожные признаки могут включать самотравмирование в виде расцарапывания или самовылизывания, коричневатое изменение цвета шерсти на лапах (**Рисунок 4**), гипотрихоз, алопецию, эксфолиацию, корочки. Со временем травмы кожи вызывают гиперпигментацию и лихенификацию и могут привести к вторичным инфекциям кожи (**Рисунки 5 и 6**). В отсутствие своевременного лечения вызванное бактериями и/или дрожжами воспаление закрепляется (**Рисунок 7**), усугубляя состояние собаки и создавая порочный круг, в котором зуд приводит к усилению расчесывания и ухудшению самотравмирования. В 13-100% случаев НПР может напоминать САД (т. е. проявляться воспалением и зудом кожи с характерными клиническими признаками), но может (в 11-70% случаев) также проявляться рецидивирующей поверхностной пиодермией. Часто встречается наружный отит (3-69%), который нередко сопровождается зудом (80%), но может быть и единственным симптомом (11, 12) (**Рисунок 8**). Также возможны пиотравматический дерматит (1-9%)



© Elisa Maina

Рисунок 3. Вентральная эритема и папулы у собаки с НПР.



© Elisa Maina

Рисунок 4. Признаком НПР может быть коричневатое изменение цвета шерсти на лапах, вызванное высохшей слюной.



© Elisa Maina

Рисунок 2. Собака с генерализованным зудом и вторичными поражениями кожи, вызванными самотравмацией.



© Elisa Maina

Рисунок 5. Хронические поражения легкой и средней степени тяжести (эритема и гиперпигментация) у собаки с НПР.



© Elisa Maina

Рисунок 6. Хронические тяжелые поражения (гиперпигментация, лихенификация и алопеция) у собаки с НПР.



© Elisa Maina

Рисунок 8. Церуминозный наружный отит.



© Elisa Maina

Рисунок 7. Вторичная бактериальная инфекция у собаки с НПР.

или – реже – малассезионный дерматит, крапивница, перианальные свищи. В редких случаях на фоне НПР развивались ангионевротический отек, уртикарный васкулит, нейтрофильный лейкоцитокластический васкулит, оральная аллергическая реакция, мультиформная эритема и межпальцевый фурункулез.

В дополнение к дерматологическим признакам, НПР может также вызывать желудочно-кишечные симптомы, такие как хроническая диарея и/или рвота, мягкая консистенция стула или повышение частоты дефекации. Сообщалось также о боли и урчании в животе, метеоризме. Сопутствующие желудочно-кишечные и дерматологические признаки наблюдаются у 6-44% больных собак, но не считаются патогномоничными. Сообщалось и о других, значительно более редких энтеропатиях, связанных с НПР, которые характеризуются хронической перемежающейся или постоянной диареей с заметной реакцией на элиминационные диеты.

Наконец, НПР может сопровождаться конъюнктивитом и (редко) респираторными заболеваниями, включая бронхит, ринит и хроническую обструктивную болезнь легких, и даже судорогами.

●●●● Диагностические данные

НПР диагностируют по данным анамнеза, клиническим проявлениям, путем исключения других зудящих заболеваний и при помощи пробной диеты (**Рисунок 9**). Поскольку симптомы заболевания разнообразны и непатогномоничны, необходимо принимать во внимание другие дифференциальные диагнозы (паразитарные, инфекционные и аллергические). Эктопаразитарные инвазии (например, *Sarcoptes mangle*) и ФВН можно исключить с помощью кожных тестов и противопаразитарной обработки. Вторичные бактериальные и дрожжевые инфекции следует сначала подтвердить цитологически, а затем провести соответствующее лечение. Если после исключения этих причин симптомы все еще сохраняются, вероятно аллергическая этиология. Однако необходимо дифференцировать НПР от САД, так как клинические признаки этих заболеваний могут быть идентичными, а лабораторных тестов, позволяющих достоверно их различать, не существует. Диагноз НПР обычно устанавливают после проведения элиминационной диеты. Она предполагает перевод собаки либо на корм с незнакомым иммунной системе белком, либо на корм на основе гидролизованного белка. Следует отметить, что степень гидролиза белка в промышленных диетах может различаться, и врачу необходимо выбирать диету с осторожностью [13]. Некоторые авторы рекомендуют использовать не промышленные «гипоаллергенные» диеты, а домашние рационы, поскольку это снижает риск получения с кормом нежелательных компонентов, однако такие рационы могут быть несбалансированными, требуют много времени для приготовления и дорого стоят, особенно для собак крупных пород.

В промышленных гипоаллергенных диетах используют высокогидролизированный источник белка; хотя они могут содержать источники белка, обычно употребляемые собакой (например, курицу), эффективный метод обработки позволяет удалить аллергенные эпитопы, поэтому иммунная система не распознает вызывающий заболевание аллерген.

Восьминедельная пробная элиминационная диета позволяет диагностировать НПР в 90% случаев [14], хотя в недавнем исследовании было показано, что, если зуд и воспаление удастся купировать глюкокортикоидами в течение первых двух недель, пробную диету можно завершить быстрее; если у собаки после отмены глюкокортикоидов симптомы не рецидивируют, провокационную

пробу можно провести раньше, что сокращает общую продолжительность диагностического обследования (15). После достижения ответа на пробную диету собаке назначают прежний рацион или его отдельные компоненты (не менее 7-14 дней для каждого компонента корма), чтобы оценить возможное рецидивирование клинических проявлений. Обратите внимание, что у отдельных животных возможна аллергия на несколько белков, причем 40% собак реагируют на два ингредиента, а 20% – на три и более (16). Точный диагноз НПР устанавливают только собакам, состояние которых на фоне элиминационной диеты улучшается, а затем при повторном воздействии аллергена(ов) проявления обостряются.

Контроль и лечение

Лекарства от НПР не существует, и единственным способом предотвращения рецидивов остается строгое избегание пищевых аллергенов. Однако нередко аллерген попадает в организм случайно, и, хотя рецидивы не опасны для жизни, они неприятны и могут снижать качество жизни как собак, так и их владельцев, поэтому может потребоваться краткосрочное вмешательство. Назначают глюкокортикоиды: местно при локализованных поражениях или системно при генерализованных поражениях или зуде. Автор предпочитает оклацитиниб (0,4-0,6 мг/кг каждые 12 часов внутрь до купирования рецидива, затем отмена) либо преднизон или метилпреднизолон (0,5-1,0 мг/кг/сут внутрь один или два раза в день) (17-19), с постепенным снижением дозы до отмены после достижения ремиссии. Последний вариант, как правило, приводит к улучшению быстрее, чем циклоспорин.

Если не удастся выявить причинные аллергены или случайное воздействие аллергена происходит слишком часто, следует рекомендовать долгосрочную и более безопасную терапию. Обычно назначают оклацитиниб или циклоспорин внутрь, поскольку глюкокортикоидов в этом случае следует по возможности избегать. Оклацитиниб назначают в той же дозировке, что и при обострениях, дважды в день в течение 14 дней, а затем один раз в день. Циклоспорин назначают по 5 мг/кг каждые 24 часа до облегчения клинических проявлений, а затем снижают дозу до поддерживающей ремиссии. Недавно появилась альтернатива – локиветмаб, канинизированное (адаптированное для собак) моноклональное



«Нежелательные реакции на корм иногда трудно диагностировать из-за отсутствия патогномичных признаков. Наиболее распространенным, а часто и первым клиническим признаком оказывается несезонный зуд».

Элиза Майна



Рисунок 9. Схема дифференциальной диагностики НПР.

антитело (mAb) против IL-31 [20]. Его вводят однократно в инъекции один раз в месяц; показано, что это приводит к быстрому уменьшению клинических проявлений: зуд уменьшается в течение одного дня после введения, а поражения – в течение 7 дней [21].

Пероральный прием незаменимых жирных кислот (НЖК) при лечении обострений малоэффективен из-за длительности времени развития возможного положительного эффекта, хотя при длительном применении они позволяют снизить дозировку глюкокортикоидов. Другие препараты (например, мазитиниб, рекомбинантный интерферон-гамма собак), по-видимому, мало- или вообще не эффективны, но в любом случае их применение в данной ситуации, как правило, находится вне зарегистрированных показаний [22]. Применение пентоксифиллина в высоких дозах внутрь, метотрексата в низких дозах внутрь еженедельно, а также вспомогательных препаратов, включая витамин Е и антигистаминные препараты, подробно не изучено, и требуется дальнейшее подтверждение их эффективности.

При возникновении обострений также важно осматривать кожу и уши на наличие бактериальных и дрожжевых инфекций. Если они обнаружены, назначают противомикробные шампуни и спреи местного действия или, при необходимости, соответствующие местные и/или системные антибиотики в соответствии с национальными рекомендациями по противомикробному лечению [18, 23-24].

Наконец, недавно в качестве метода лечения НПР у собак была изучена сублингвальная иммунотерапия; по крайней мере в одном исследовании была показана возможность с ее помощью безопасно индуцировать клиническую десенсибилизацию [25], поэтому в будущем этот метод лечения может способствовать развитию толерантности, предотвращая случайный контакт собаки со специфичными аллергенами в корме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У собак часто развиваются нежелательные пищевые реакции (НПР); и хотя их клинические проявления могут быть типичными и развиваться в типичных участках тела, они, к сожалению, не патогномоничны, таким же образом могут проявляться и другие заболевания. Более того, болеющие собаки могут также страдать атопическим дерматитом, не связанным с пищей и повышенной чувствительностью к укусам блох, а НПР может вызывать и другие нарушения, которые могут как сопровождаться поражениями кожи, так и нет. Диагноз устанавливают на основании анамнеза, клинических признаков, исключения других дифференциальных диагнозов и проведения преральной элиминационной диеты. Строгое избегание пищевых аллергенов оказывает лечебное действие (хотя случайное воздействие может вызвать рецидив клинических признаков, который потребует симптоматического лечения), но, в случаях когда вызывающие обострение аллергены идентифицировать не удается, для предотвращения рецидива необходимы длительное медикаментозное лечение и соблюдение диеты.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995;50:623-635.
2. Cortinovis C, Caloni F. Household food items toxic to dogs and cats. *Front Vet Sci* 2016;22:3-26.
3. Hillier A, Griffin CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine dermatitis and cutaneous adverse food reactions? *Vet Immunol Immunopathol* 2001;81:227-231.
4. Boyce JA, Assa'ad A, Burks W, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2010;26:S1-58.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;117:S116-S125.
6. Olivry T, Mueller RS. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (3): prevalence of cutaneous food reactions in dogs and cats. *BMC Vet Res* 2017;13:51.
7. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int* 2018;67:3-11.
8. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol* 2012;5(3):232-239.
9. Mueller RS, Olivry T. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (4): can we diagnose adverse food reactions in dogs and cats with *in vivo* or *in vitro* tests? *BMC Vet Res* 2017;13:275.
10. Olivry T, Mueller RS. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (7): signalment and cutaneous manifestations of dogs and cats with adverse food reactions. *BMC Vet Res* 2019;15:140.
11. Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *J Small Anim Pract* 2002;43:203-207.
12. Harvey RG. Food allergy and dietary intolerance in dogs: a report of 25 cases. *J Small Anim Pract* 1993;34:175-179.
13. Bizikova P, Olivry T. A randomized, double-blinded crossover trial testing the benefit of two hydrolysed poultry-based commercial diets for dogs with spontaneous pruritic chicken allergy. *Vet Dermatol* 2016;27(4):e70.
14. Olivry T, Mueller RS, Prélaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. *BMC Vet Res* 2015;11:225.
15. Favrot C, Bizikova P, Fischer N, et al. The usefulness of short-course prednisolone during the initial phase of an elimination diet trial in dogs with food-induced atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2019;30:498-e149.
16. Mueller RS, Olivry T, Prélaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): common food allergen sources in dogs and cats. *BMC Vet Res* 2016;12:9.
17. Gadeyne C, Little P, King VL, et al. Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol* 2014;25:512-518.
18. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010;21:233-248.
19. Olivry T, Foster AP, Mueller RS, et al. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol* 2010;21:4-22.
20. Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, et al. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013;24:48-53.
21. Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2016;27:478-e129.
22. Olivry T, Bizikova P. A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008-2011 update. *Vet Dermatol* 2013;24:97-e26.
23. Beco L, Guaguere E, Lorente Mendez C, et al. Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2 – antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Vet Rec* 2013;172:156-160.
24. Hillier A, Lloyd DH, Weese JS, et al. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Vet Dermatol* 2014;25:163-175.
25. Maina E, Cox E. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy, quality of life and safety of food allergen-specific sublingual immunotherapy in client-owned dogs with adverse food reactions: a small pilot study. *Vet Dermatol* 2016;27:361-e91

ИЗОКСАЗОЛИНЫ ПРИ ДЕМОДЕКОЗЕ СОБАК



Винсент Э. Дефальк,

DVM, дипл. ACVD, Северо-Западная ветеринарная дерматологическая служба, Ванкувер, Канада

Доктор Дефальк окончил Университет Льежа в Бельгии в 2001 году и прошел стажировку по лечению мелких животных в компании VetAgro Sup во Франции, а также ординатуру по ветеринарной дерматологии в Мичиганском университете. В 2006 году он стал дипломантом Американской коллегии ветеринарных дерматологов (ACVD) и в настоящее время работает в частных клиниках Западной Канады. В прошлом президент Канадской академии ветеринарной дерматологии, он входит в комитет Всемирной ассоциации ветеринарной дерматологии (WAVD). В сферу его интересов входят дерматология кошек, диагностика и лечение заболеваний ушей у собак и кошек.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Изоксазолины – новый класс эктопаразитицидов, недавно появившийся на ветеринарном рынке; они эффективны, безопасны и редко вызывают нежелательные реакции.

1

Изоксазолины за последние несколько лет показали впечатляющий эффект в лечении демодекоза собак и, вероятно, в ближайшие годы станут основным средством его лечения.

2

В последние несколько лет для лечения эктопаразитозов собак был предложен ряд новых веществ; Винсент Дефальк рассматривает использование одной из наиболее перспективных категорий препаратов – изоксазолинов – для лечения демодекоза собак.

Введение

Новый класс эктопаразитицидов, изоксазолины, впервые появился в Канаде в 2014 году, причем таблетки афоксоланер и флуранланер первоначально были лицензированы только для обработки собак от блох и клещей. Вскоре появились единичные сообщения о том, что новые препараты эффективны и против других эктопаразитов, однако научные обоснования доказанной эффективности изоксазолинов при использовании не по официальному назначению у собак с другими паразитарными заболеваниями (например, демодекозом) появлялись медленно, хотя сейчас ситуация меняется. В статье предлагается краткий обзор нового класса препаратов и их эффективности против паразитирующих на собаках клещей *Demodex*.

Демодекоз собак

Демодекоз развивается при размножении клещей *Demodex spp.* и часто встречается у собак во всем мире. Существует множество способов его диагностики и лечения. Справочную информацию можно найти в Клиническом консенсусном руководстве WAVD¹, в котором представлена актуальная информация о патофизиологии, диагностике и лечении часто встречаю-

щихся дерматологических заболеваний [1]. До недавнего времени препаратом выбора при демодекозе многие клиницисты считали ивермектин, который, однако, в качестве терапии первой линии далеко не идеален. С появлением изоксазолинов ситуация изменилась. Каждый из нас может назвать несколько особенно запомнившихся пациентов; для меня это Кенни, 6-месячный интактный кобель австралийской овчарки, который поступил в сентябре 2015 года с тяжелыми дерматологическими симптомами; мы диагностировали демодекоз. Кожные поражения развились преимущественно на морде (**Рисунок 1**), хотя также имелась значительная вторичная бактериальная пиодермия, вызванная метициллин-резистентным *Staphylococcus pseudintermedius*. Из-за сильного зуда, вызванного пиодермией, Кенни был вынужден круглосуточно носить элизаветинский воротник, поскольку без воротника он самотравмировался до такой степени, что у него полностью выпала шерсть на морде и в окологлазничной области. Я сомневался, что однократного приема перорального препарата у собаки с демодекозом окажется достаточно для паразитологического и клинического излечения, ведь для достижения ремиссии обычно требуется несколько недель ежедневного приема ивермектина. Тем не менее, учитывая возраст пациента и – самое главное – породу, которая, как известно, чувствительна к ивермектину, в этом случае у меня появилась прекрасная возможность попытаться вылечить мой первый случай демодекоза у собаки с помощью однократ-

¹ <https://wavd.org/continuing-education/consensus-guidelines>



© Vincent E. Defalque

Рисунок 1. Кенни в день 0. На этом этапе однократно назначен флуранер перорально.



© Vincent E. Defalque

Рисунок 2. День 44; шерсть у Кенни полностью отросла.

ного перорального приема флуранера. При осмотре Кенни в динамике результаты были поразительными. К 44-му дню кожные поражения полностью разрешились (**Рисунок 2**), и в эффективности и хорошей переносимости препарата не оставалось никаких сомнений. В связи с этим возникли два важных вопроса. Возможно ли, наконец, оставить в прошлом использование ивермектина и его эпизодические, но тревожные побочные эффекты? Действительно ли изоксазолины могут изменить ситуацию в лечении демодекоза собак, особенно в приютах для животных и в сообществах с ограниченным доступом к ветеринарной помощи? На оба вопроса получен ответ, и он положительный – с тех пор эти препараты обеспечили впечатляющие результаты в борьбе с демодекозом собак, так что, вероятно, станут основным средством его лечения на долгие годы. Флакон ивермектина, который был у нас в аптеке, так и простоял на дальней полке, пока не вышел срок годности.

●●● Изоксазолины: новый класс препаратов

Этот новый класс эктопаразитицидов в настоящее время включает ряд соединений, в том числе афоксоланер, флуранер, лотиланер и сароланер (2). Эти вещества действуют по новому механизму, специфически блокируя связанные с лигандами хлорные каналы в клетках насекомых, в том числе клещей. Они действуют на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутаматные рецепторы, ингибируя регулируемое ГАМК и глутаматом всасывание хлорид-ионов, что приводит к избыточной стимуляции нейронов и быстрой гибели паразита (3). Изоксазолины в настоящее время представлены на рынке в виде пероральных препаратов или в форме spot-on, причем оригинальные препараты содержат один активный ингредиент. В большинстве стран эти препараты маркируются как предназначенные только для лечения, профилактики и борьбы с блохами и клещами, хотя в некоторых странах лицензированные показания включают и другие заболевания собак, такие как демодекоз, чесотка и отокариаз. Совсем недавно появились комбинированные препараты, содержащие изоксазолин

и макроциклический лактон (иногда также с пирантела эмбонатом), которые также маркированы для лечения и профилактики/контроля инфекации блохами и клещами, а также другими важными эндо- и эктопаразитами. Учитывая, что в большинстве стран теперь доступно несколько изоксазолинов, может быть полезен краткий обзор литературы о наиболее распространенных соединениях, используемых для лечения демодекоза собак. Мы рассмотрели 18 свежих исследований, в которых рассматриваются четыре доступных на рынке изоксазолина и показаны весьма обнадеживающие результаты по уничтожению клещей *Demodex spp.* Эффективность перорального афоксоланера была оценена на 253 собаках в семи исследованиях (4-10), а перорального и spot-on флуранера – на 371 собаке в восьми исследованиях (11-18); подробности приведены в **Таблицах 1 и 2** соответственно. Имеются также отчеты по двум другим препаратам этой группы. Пероральный препарат лотиланер был оценен в одном исследовании. Десять собак получали препарат трехкратно с интервалом в 28 дней (20 мг/кг внутрь), на 70-й день клещей обнаружено не было, при этом ни-



«Изоксазолины, кажется, действительно меняют правила игры в терапии демодекоза собак, позволяя отнести использование ивермектина и его случайные, но тревожные побочные эффекты к учебникам истории».

Винсент Дефальк

каких нежелательных эффектов не отмечено [19]. В двух контролируемых исследованиях также изучали эффективность перорального препарата сароланера. В одном исследовании 8 собак трехкратно с интервалом в 30 дней получали только сароланер (2 мг/кг внутрь), а еще 8 собак еженедельно обрабатывали spot-on формой препарата, содержащего имидаклоприд и моксидектин [20]. У всех собак на 44-й день клещей обнаружено не было, нежелательных эффектов не наблюдалось, но пероральный препарат сароланер оказался эффективнее spot-on формы. Во втором исследовании для оценки не меньшей эффективности сравнивали те же два препарата [21]; 53 собаки получали препараты с разницей в 30 дней (2-4 мг/кг внутрь), у всех собак на 150-й день клещей обнаружено не было, в то время как 28 собак еженедельно или ежемесячно обрабатывали spot-on формой имидаклоприда-моксидектина. При пероральном применении сароланера нежелательных эффектов не выявлено, и снова этот препарат оказался лучше spot-on формы.

●●● Рекомендации по лечению демодекоза

При назначении изоксазолина для лечения демодекоза необходимо всегда следовать указанной на этикетке препарата схеме дозирования для профилактики/контроля/лечения блошиной инвазии, а также соблюдать указанные требования по минимальному возрасту и массе тела. Биодоступность некоторых пероральных препаратов может снизиться, если давать препарат собаке натощак, поэтому флураланер и лотиланер следует давать с кормом; уровень афоксоланера и сароланера в плазме одинаков, независимо от того, дают препарат с кормом или без него. Я предпочитаю назначать собакам с демодекозом флураланер однократно внутрь или местно; по двум причинам. Во-первых, уровень доказательных данных по его эффективности выше, поскольку на сегодняшний день с этим препаратом проведено больше, чем с другими, контролируемых

Таблица 1. Исследования афоксоланера.

Тип исследования и ссылка	Протокол лечения и исход
Контролируемое исследование: 8 собак [4]	<ul style="list-style-type: none"> • 3 дозы с интервалом в 14 дней и четвертая доза через 28 дней ($\geq 2,5$ мг/кг внутрь) • 100% отсутствие клещей на 84-й день • Нет нежелательных эффектов • Другие 8 собак были обработаны spot-on формой, содержащей имидаклоприд и моксидектин (с теми же интервалами) • Изоксазолин оказался эффективнее spot-on формы
Серия клинических наблюдений: 4 собаки [5]	<ul style="list-style-type: none"> • 3 дозы с интервалом 28 дней ($\geq 2,5$ мг/кг внутрь) • 100% отсутствие клещей на 56-й день • Нежелательные эффекты не выявлены
Серия клинических наблюдений (неопубликованная): 102 собаки [6]	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение каждые 2-4 недели ($\geq 2,5$ мг/кг внутрь) • 100% отсутствие клещей на 90-й день • Нежелательные эффекты не выявлены
Серия клинических наблюдений: 6 собак [7]	<ul style="list-style-type: none"> • 1, 2 или 3 дозы; с интервалом в 21, 28, 35 или 42 дня (2,7-5,6 мг/кг внутрь) • 100% отсутствие клещей на 77-й день • Нет нежелательных эффектов
Серия клинических наблюдений: 15 собак [8]	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение комбинацией афоксоланер-мильбемицина оксим • 3 дозы с разницей в 28 дней (2,5-6,3 мг/кг внутрь) • Уменьшение количества клещей на 99,9% на 84-й день • Нет нежелательных эффектов
Серия клинических наблюдений: 50 собак [9]	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение афоксоланом (31 собака) или комбинацией афоксоланер и милбемицина оксим (19 собак) • 3 дозы с разницей в 28 дней (2,5-2,7 мг/кг внутрь) • Уменьшение количества клещей на 98% на 84-й день • Нежелательный эффект: рвота (1 собака)
Серия клинических наблюдений: 68 собак [10]	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение комбинацией афоксоланер-мильбемицина оксим • Разовая доза (2,50-5,36 мг/кг внутрь) • Уменьшение количества клещей на 82,4% на 28-й день • Нежелательные эффекты не выявлены

Таблица 2. Исследования флураланера.

Тип исследования и ссылка	Протокол лечения и исход
Контролируемое исследование: 8 собак [11]	<ul style="list-style-type: none"> • Разовая доза (≥ 25 мг/кг внутрь) • 100% отсутствие клещей на 56-й день • Нет нежелательных эффектов • Другие 8 собак получали препарат в spot-on форме, содержащей имидаклоприд и моксидектин (3 дозы с интервалом в 28 дней) • Пероральная форма флураланера оказалась эффективнее spot-on формы
Серия клинических наблюдений: 163 собаки [12]	<ul style="list-style-type: none"> • Разовая доза (≥ 25 мг/кг внутрь) • 100% отсутствие клещей на 60-й день • Нет нежелательных эффектов
Серия клинических наблюдений: 4 собаки [13]	<ul style="list-style-type: none"> • 2 дозы, с разницей в 60 дней (≥ 25 мг/кг внутрь) • Уменьшение количества клещей на 98% на 90-й день • Нежелательные эффекты не выявлены
Клиническое наблюдение: 1 собака [14]	<ul style="list-style-type: none"> • Однократный прием внутрь • 100% отсутствие клещей (<i>Demodex injai</i>) на 49-й день. • Нежелательные эффекты не выявлены
Серия клинических наблюдений: 67 собак [15]	<ul style="list-style-type: none"> • 1-3 дозы с интервалом в 84 дня (25-50 мг/кг внутрь) • 100% отсутствие клещей на 90-й день • Нет нежелательных эффектов
Серия клинических наблюдений: 20 собак [16]	<ul style="list-style-type: none"> • Однократно (25-56 мг/кг внутрь) • 100% отсутствие клещей на 56-й день • Нет нежелательных эффектов
Контролируемое исследование: 8 собак [17]	<ul style="list-style-type: none"> • Однократно наносимая spot-on форма (≥ 25 мг/кг) • 100% отсутствие клещей на 84-й день • Нет нежелательных эффектов • Другие 8 собак получали препарат в spot-on форме, содержащей имидаклоприд и моксидектин (с интервалом от недели до месяца в течение 84 дней) • Эффективность spot-on формы с флураланером оказалась выше, чем spot-on формы с имидаклопридом/моксидектином
Контролируемое исследование: 100 собак [18]	<ul style="list-style-type: none"> • Однократный прием внутрь или в виде spot-on формы (25-56 мг/кг) • 100% избавление от клещей на 84-й день (пероральная лекарственная форма) и 98% избавление от клещей на 84-й день (spot-on форма) • Нет нежелательных эффектов • Другие 24 собаки были обработаны препаратом в spot-on форме, содержащим имидаклоприд и моксидектин (с интервалом от недели до месяца в течение 84 дней) • Пероральная и местная spot-on форма флураланера оказалась эффективнее spot-on формы имидаклоприда/моксидектина

исследований. Во-вторых, продолжительность действия в 12 недель сопровождается более высокой, по сравнению с ежемесячным применением, вероятностью соблюдения владельцем правил лечения (22). Однако существуют альтернативы. Одна из них заключается в однократном пероральном приеме аfoxоланера (или комбинации аfoxоланера/мильбемицина оксим) один раз в месяц в течение трех месяцев. Эта схема также применима для сароланера (или комбинации сароланера/моксидектина/пирантела эмбонат) или лотиланера перорально. В большинстве случаев системного назначения антибиотиков не требуется; если нет тяжелой бактериальной инфекции, достаточно местной антибактериальной терапии в сочетании с хорошими митицидными средствами (1).

Тем не менее при лечении демодекоза этими препаратами следует проявлять некоторую осторожность. В разных регионах доступность и наличие лицензии на применение изоксазолинов у собак различаются, и врач должен при их назначении учитывать соответствующие региональные рекомендации.

Если изоксазолин назначен для лечения демодекоза у собаки не по утвержденным показаниям, некоторые национальные или региональные законы разрешают проводить такую терапию только в случаях, когда препарат, лицензированный для лечения демодекоза у собак, либо не помог, либо противопоказан (1). Кроме того, генерализованный демодекоз у взрослых может быть связан с иммуносупрессивным состоянием или одновременным лечением других заболеваний, поэтому независимо от применяемого препарата возможны рецидивы. При лечении генерализованного демодекоза животных осматривают и проводят микроскопию каждый месяц до получения второго отрицательного соскоба кожи, а после прекращения лечения необходимо наблюдение не менее 12 месяцев, прежде чем можно будет констатировать выздоровление (1). Наконец, хотя изоксазоли-

ны в целом обладают высокой безопасностью, иногда они могут вызывать побочные эффекты, включая рвоту, диарею, анорексию, вялость и судороги; в частности, при использовании препаратов этого класса у собак с судорогами в анамнезе или другими неврологическими нарушениями врач всегда должен действовать с осторожностью. По сути, изоксазолины следует использовать только у определенной группы пациентов и всегда под наблюдением ветеринарного врача.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недавнее внедрение изоксазолиновых эктопаразитицидов позволяет эффективно и безопасно лечить демодекоз у собак – заболевание, лечение которого ранее было трудным и не всегда удачным; с низкой частотой приема. Вероятно, от применения ивермектина в настоящее время можно отказаться, и врач может с большей уверенностью выбирать более эффективный препарат, хотя, учитывая возможность того, что национальные лицензии на применение этого класса препаратов при демодекозе существуют не во всех странах, при его назначении все же следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.



ЛИТЕРАТУРА

- Mueller RS, Rosenkrantz W, Bensignor E, et al. Diagnosis and treatment of demodicosis in dogs and cats. *Vet Dermatol* 2020;31:4-e2. <https://doi.org/10.1111/vde.12806>
- Weber T, Selzer PM. Isoxazolines: a novel chemotype highly effective on ectoparasites. *Chem Med Chem* 2016;11:270-276.
- Lahm GP, Cordova D, Barry JD, et al. 4-Azolyphenyl isoxazoline insecticides acting at the GABA gated chloride channel. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:3001-3006.
- Beugnet F, Halos L, Larsen D, et al. Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis. *Parasite* 2016;23:14.
- Chávez F. Case report of afoxolaner treatment for canine demodicosis in four dogs naturally infected with *Demodex canis*. *Int J Appl Res Vet Med* 2016;14(2):123-127.
- Mueller RS, Shipstone MA. Update on the diagnosis and treatment of canine demodicosis (workshop report). In: Torres SMF, Roudebush P (eds.) *Advances in Veterinary Dermatology*, Vol 8. Wiley Online Books 2017:206.
- Iijima Y, Itoh Naoyuki, Kimura Y. Efficacy of afoxolaner in six cases of canine demodicosis. *Jpn J Vet Dermatol* 2018;24:83-87.
- Murayama N, Oshima Y. Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis in Japan. *Vet Dermatol* 2018;29:269-270.
- Lebon W, Beccati M, Bourdeau P, et al. Efficacy of two formulations of afoxolaner (NexGard and NexGard Spectra) for the treatment of generalised demodicosis in dogs, in veterinary dermatology referral centers in Europe. *Parasit Vectors* 2018;11:506.
- Romero-Núñez C, Guiliana Bautista-Gómez L, Sheinberg G, et al. Efficacy of afoxolaner plus milbemycin oxime in the treatment of canine demodicosis. *IJARVM* 2019;17(1):35-41.
- Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG, et al. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate) against generalised demodicosis in dogs. *Parasit Vectors* 2015;8:187.
- Karas-Tecza J, Dawidowicz J. Efficacy of fluralaner for the treatment of canine demodicosis. *Vet Dermatol* 2015;26:307.
- Arias PT, Cordero AM. Effectiveness of fluralaner (Bravecto MSD) in treating generalized demodicosis in four dogs. *Vet Dermatol* 2016;27(S1):112.
- Benito MM, Sastre N, Ravera I. A case of demodicosis (*Demodex injai*) treated with a novel isoxazoline. In: *Proceedings, Southern European Veterinary Conference 2017* (abstract).
- Duangkaew L, Larsuprom L, Anukkul P, et al. A field trial in Thailand of the efficacy of oral fluralaner for the treatment of dogs with generalised demodicosis. *Vet Dermatol* 2018;29:208-e74.
- Djuric M, Milcic Matic N, Davitkov D, et al. Efficacy of oral fluralaner for the treatment of canine generalised demodicosis: a molecular-level confirmation. *Parasit Vectors* 2019;12(1):270.
- Fourie JJ, Meyer L, Thomas E. Efficacy of topically administered fluralaner or imidacloprid/moxidectin on dogs with generalised demodicosis. *Parasit Vectors* 2019;12:59.
- Petersen I, Chiummo R, Zschiesche E, et al. A European field assessment of the efficacy of fluralaner (Bravecto) chewable and spot-on formulations for treatment of dogs with generalised demodicosis. *Parasit Vectors* 2020;13(1):304.
- Snyder DE, Wiseman S, Liebenberg JE. Efficacy of lotilaner (Credelio), a novel oral isoxazoline against naturally occurring mange mite infestations in dogs caused by *Demodex* spp. *Parasit Vectors* 2017;10:532.
- Six RH, Becskei C, Mazaleski MM, et al. Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex* spp. and *Otodectes cynotis*. *Vet Parasitol* 2016;222:62-66.
- Becskei C, Cuppens O, Mahabir SP. Efficacy and safety of sarolaner against generalised demodicosis in dogs in European countries: a non-inferiority study. *Vet Dermatol* 2018;29:203-e72.
- Lavan R, Armstrong R, Tunceli K, et al. Dog owner flea/tick medication purchases in the USA. *Parasit Vectors* 2018;11:581.

ЛЕЧЕНИЕ РАН С ПОМОЩЬЮ ХОЛОДНОПЛАЗМЕННОЙ ТЕРАПИИ



Кристоф Клингер,

Dr. med. vet., ветеринарная клиника Tierklinik Stuttgart Plieningen, Штутгарт, Германия

Доктор Клингер окончил университет в 2011 году и затем работал в клинике для мелких животных Мюнхенского университета, после чего прошел годичную стажировку по лечению мелких животных. В 2016 году он защитил докторскую диссертацию, а затем прошел четырехлетнюю ординатуру по дерматологии в Мюнхене, признанную ECVD и ACVD. В настоящее время он возглавляет отделение дерматологии и аллергологии в специализированной ветеринарной клинике в Штутгарте.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Холодноплазменная терапия – простой и безболезненный метод лечения, уничтожающий возбудителей инфекций и ускоряющий заживление ран.

1

Хотя CAPP может быть очень эффективной для борьбы с бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, она не устраняет причину заболевания, и ее применение не отменяет необходимости проведения клинической диагностики.

2

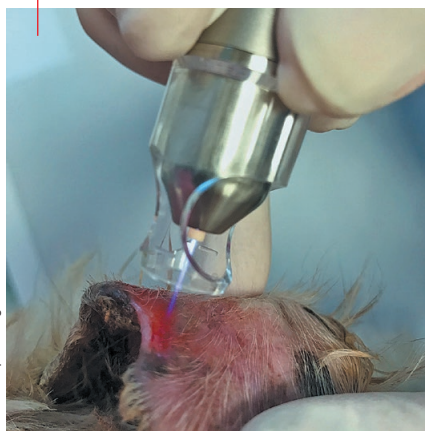
Терапию низкотемпературной атмосферной плазмой (CAPP) в ветеринарии начали применять недавно; в статье описаны общие сведения об этом новом методе и рассмотрены возможности его применения у собак.

Введение

В мире растет число лекарственно-устойчивых бактериальных и грибковых инфекций, поэтому все большее значение приобретает разработка альтернативных вариантов уничтожения их возбудителей. Все более важным представляется создание устойчивых физических или иных методов, позволяющих устранить таких проблемных возбудителей. К подобным методам относится терапия низкотемпературной атмосферной плазмой (CAPP), обладающая подтвержденной эффектив-

ностью лечения антибиотикорезистентных бактериальных, вирусных и грибковых инфекций [1-5]. Этот метод также корректирует и повышает уровень ряда факторов, способствующих заживлению и ускоряющих его, что может быть особенно эффективно при нарушениях заживления ран [6, 7]. Первоначально CAPP применяли в медицине человека, но в настоящее время она получает все более широкое признание в ветеринарии, отчасти благодаря безболезненности и возможности применять ее без седации [8], хотя исследований на животных в настоящее время недостаточно, поскольку метод малоизучен. В статье представлены общие данные об этом методе терапии и несколько практических примеров его эффективного применения в клиниках для мелких животных (Рисунок 1).

Рисунок 1. Применение CAPP с использованием ручки для холодноплазменной терапии аргонным газом при лечении язвы на ушной раковине собаки.



© Christoph Klingner

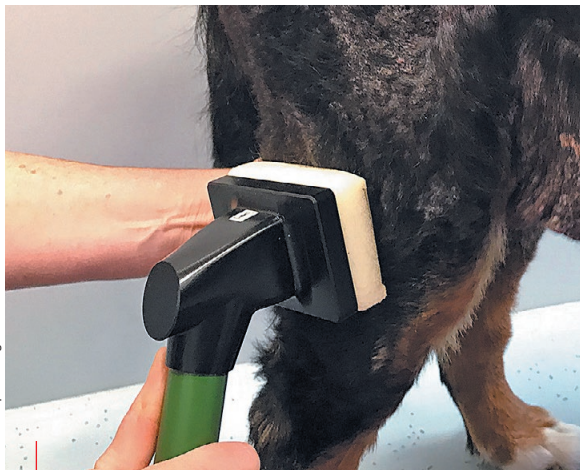
Основные физические принципы и принцип действия

Плазму иногда называют «четвертым агрегатным состоянием материи» (после твердого, жидкого и газообразного); по сути, это газообразная смесь свободных ионов или электронов в ограниченном пространстве [9]. Природные примеры этого явления включают молнии и солнечные вспышки, но плазма может быть получена и искусственно при комнатной температуре и нормальном атмосферном давлении, например путем ускорения



© Christoph Klingner

Рисунок 2. Портативная ручка для холодноплазменной терапии, в которой в качестве анода для генерации плазмы используют кожу. Видны небольшие вспышки света между устройством и очагом поражения.



© Christoph Klingner

Рисунок 3. В некоторых устройствах для обеспечения большой площади поверхности используется пена, что идеально для лечения крупных поражений.

заряженных газообразных частиц электромагнитным полем. Показано, что САРР-терапия ускоряет процесс заживления и уменьшает образование рубцов. Механизм ее действия пока изучен не полностью, хотя известно, что САРР активно влияет на определенные факторы роста (например, FGF-7 для миграции кератиноцитов), противовоспалительные сигнальные молекулы (например, TGF- β) и воспалительные сигнальные пути [6-11].

Изначально метод САРР предназначался для дезинфекции ран и ускорения заживления у людей, пострадавших от ожогов, но сейчас показания к его использованию расширены на многие другие клинические ситуации. Он эффективен при лечении как простых, так и осложненных кожных инфекций (особенно вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью), а также при различных других нарушениях заживления ран, например при диабете [1, 3, 6]. По многочисленным

данным, эта терапия высокоэффективна при борьбе с бактериальными, вирусными и грибковыми возбудителями, даже при наличии биопленок [2, 3, 5, 9], а ее физический механизм действия означает, что любая устойчивость возбудителей к антибиотикам, антимикотикам или противовирусным препаратам не имеет значения. Исследования показали, что САРР обладает отличным бактериостатическим эффектом в отношении метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* spp (MRSA), *S. pseudintermedius* (MRSP) и *Pseudomonas aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью (MRPA), одних из самых распространенных бактериальных возбудителей кожных инфекций в ветеринарии [1-4].

●●● Конструкция и применение устройств

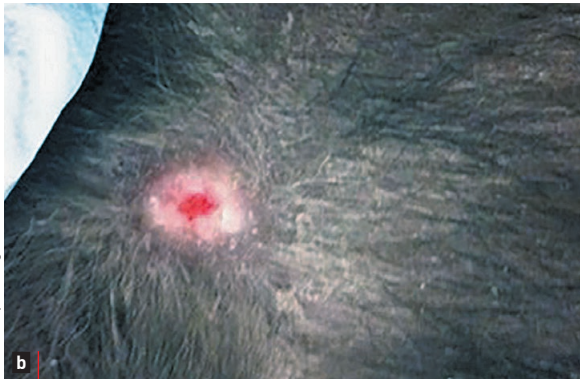
В настоящее время существует три основных типа устройств, каждый из которых имеет определенные преимущества и недостатки. Все они предполагают создание низкотемпературной плазмы путем ионизации газа до состояния плазмы: обычно атмосферного воздуха (т. е. кислорода и азота) либо инертного газа (например, аргона).

1. Наиболее простой и дешевый тип (от 2000 евро) создает электрический заряд на катоде устройства и использует в качестве анода кожу, при этом плазма генерируется в узком пространстве между ними (**Рисунок 2**). Его основными преимуществами (помимо стоимости) являются легкость использования и сравнительно простая конструкция, позволяющая питать устройство от батарей. Однако некоторые пациенты реагируют на шум или ощущение «покалывания», выраженность которого зависит от силы тока.
2. Второй тип устройств использует промежуточную среду (например, пену), помещенную между катодом и кожей в качестве проводника электричества. Это уменьшает или устраняет ощущение покалывания (**Рисунок 3**), хотя прямой контакт с раной все еще может восприниматься некоторыми пациентами как неприятный. Этот метод позволяет обрабатывать относительно большую площадь поверхности и экономит время при лечении



«По многочисленным данным, САРР высокоэффективна при борьбе с бактериальными, вирусными и грибковыми возбудителями, даже при наличии биопленок, а ее физический механизм действия означает, что любая устойчивость возбудителей к антибиотикам, антимикотикам или противовирусным препаратам не имеет значения».

Кристоф Клингер



© Christoph Klingner

Рисунок 4. Внутренняя сторона ушной раковины у четырехлетнего лабрадора с лейшманиозом с изъязвлением до хряща в дни 0 (a) и 28 (b) терапии CAPP.

крупных ран или крупных собак. Однако у небольших пациентов, при лечении небольших ран или при поражении кожных складок пелену трудно разместить правильно, что может затруднить применение устройства. Кроме того, для каждого пациента требуются новые подушечки и, хотя устройства портативные, для их работы требуется питание от сети.

- Третий тип устройств генерирует плазму из инертного газа, такого как аргон, и затем выпускает через кончик ручки в виде небольшой струи пламени (Рисунок 1). Струю проводят по поверхности кожи круговыми движениями, близко, но не касаясь самой раны. Такая конструкция позволяет проводить выборочную «точечную» обработку, даже в глубоких складках кожи или раневых полостях, и обеспечивает быстрое высушивание мокнущих и гнойных ран с минимальным раздражением или шумом. Недостаток заключается в высокой стоимости (до 15 000 евро), потреблении газа и весьма ограниченной портативности устройства.

Все три устройства просты в использовании и могут применяться ассистентами после краткого инструктажа, что позволяет удобно интегрировать терапию CAPP в ежедневную практику в условиях нестерильного консультационного кабинета либо в асептической операционной. Поскольку терапия безболезненна, седация или анестезия пациенту требуются редко, хотя эффективность лечения, безусловно, зависит от выявления первопричины заболевания (6, 7). Продолжительность и частоту применения подбирают в зависимости от технических характеристик устройства (глубина проникновения составляет от нанометров до несколь-

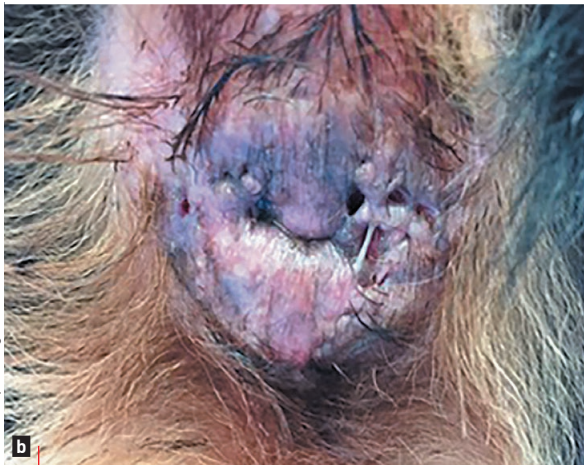


© Christoph Klingner

Рисунок 5. Некротизирующий фасциит у восьмилетней собаки породы бернский зенненхунд, страдающей иммуносупрессией и получающей лечение CAPP. Показаны раны в дни 0 (a), 7 (b) и 11 (c).

ких миллиметров], а также от типа, глубины и характера поражения. Как правило, пораженный участок обрабатывают каждые 2-3 дня в течение двух недель, а затем один раз в неделю.

На сегодняшний день побочные эффекты у CAPP минимальные, за исключением незначительного раздражения кожи при длительном контакте с ней (8). Несмотря на то, что сравнительных исследований эффективности различных устройств немного (12), автор считает, что переносимость пациентами и скорость заживления лучше у третьей конструкции. В любом случае владельцы животных, как правило, очень довольны результатами применения любого из устройств CAPP и готовы нести дополнительные расходы, связанные с этой терапией.



© Christoph Klingner

Рисунок 6. Перианальные свищи у трехлетней немецкой овчарки до (a) и на 18-й день лечения (b). Обратите внимание, что методом CAPP лечили только левую половину заднего прохода.



© Christoph Klingner

Рисунок 7. Тяжелый ятрогенный кальциноз кожи у четырехлетней собаки породы бернский зенненхунд с листовидной пузырчаткой (a). Та же собака на 28-й день после лечения CAPP (b).

●●● Возможное применение в ветеринарной медицине

В настоящее время все устройства предназначены в основном для местного применения, и наиболее важным и инновационным аспектом CAPP-терапии являются возможность физической дезинфекции практически любого участка тела с бактериальным, вирусным или грибковым поражением (1, 4, 5) и высокая эффективность в отношении как нерезистентных, так и устойчивых штаммов бактерий (1, 12). Учитывая ограниченное проникновение в ткани, идеальной областью применения этого метода представляются открытые неглубокие раны; его положительный эффект в труднодоступных участках тела (например, межпальцевые промежутки, полости тела, слуховые проходы, глубокие раны) более сомнителен. По крайней мере в настоящее время многое зависит от конструкции устройства и типа обрабатываемого поражения, поэтому некоторые устройства CAPP могут быть применимы для лечения пододерматита или наружного отита, в то время как другие более эффективны для использования на больших поверхностях.

Помимо дезинфекции, у этого метода терапии есть и другие преимущества. Его все чаще используют при васкулитах, например при лейшманиозе. На **Рисунке 4**

показано поражение у лабрадора, ранее получившего четырехнедельный курс терапии меглумина антимином, милтефозином и аллопуринолом. Хотя клинические показатели и титры антител показывали хороший ответ на лечение, сопутствующий васкулит привел к постепенному утяжелению изъязвления с внутренней стороны шиловидного отростка и к обнажению хряща. В течение 28 дней терапии CAPP удалось добиться почти полной ремиссии, хотя через шесть месяцев из-за сопутствующего лейшманиоза проявления заболевания развились вновь.

Важно отметить, что, хотя CAPP способствует заживлению раны, если не лечить основное заболевание, например, у пациентов с иммуносупрессией, возможен ранний рецидив (13). На **Рисунке 5** показана восьмилетняя собака породы бернский зенненхунд, у которой из-за некротизирующей непроходимости кишечника вследствие инородного тела развилась септицемия. У собаки ранее был диагностирован гипoadренокортицизм, и в течение нескольких лет она получала лечение дезоксикортикостероном. В результате септицемии у нее развились несколько очагов некротизирующего фасциита на боковых поверхностях тела, слабо ответивших на тройную антибиотикотерапию, предположительно вследствие лечения кортикостероидами. Однако применение CAPP привело к быстрому улучшению

в течение трех недель, и, хотя за это время у собаки появились дополнительные очаги фасциита, они также были успешно вылечены, и через 24 дня после лечения все поражения купировались без дальнейших рецидивов.

Метод CAPP также оказался полезен при ряде иммуноопосредованных заболеваний. Это показано на **Рисунке 6**, где изображена трехлетняя немецкая овчарка с перианальными свищами. Собака получала лечение комбинацией CAPP, циклоспорина и такролимуса местно, но для сравнения обработали CAPP только левую половину заднего прохода, а правую во время сеансов холодноплазменной терапии закрывали бумагой. Через 18 дней стало видно, что, несмотря на эффективность медикаментозного лечения, рана с левой стороны закрылась значительно быстрее, а рубцов осталось меньше, чем на другой стороне.

Другой актуальной темой является благоприятное влияние холодноплазменной терапии на фиброз [11]. На **Рисунке 7** показана четырехлетняя собака породы бернский зенненхунд с тяжелым кальцинозом кожи, вызванным ятрогенным гипернадпочечным гиперадренокортицизмом в результате лечения листовидной пузырчатки. Возможности лечения пузырчатки в таких случаях очень ограничены и в основном включают местную противовоспалительную терапию (например, ДМСО) и переход с глюкокортикоидов на альтернативные препараты, такие как циклоспорин. Подкожный кальциноз часто может привести к значительному рубцеванию, но в данном случае лечение CAPP привело к очень быстрой реакции: 90% кожи полностью зажило без рубцов в течение четырех недель, шерсть впоследствии полностью отросла.

Наконец, на данный момент CAPP может найти применение и в других областях. Уже проводят исследования применения этого метода внутри полостей организма с помощью минимально инвазивных вмешательств

(например, эндоскопии) [14]. Его использование в хирургии все еще спорно; он может быть полезен для дезинфекции послеоперационной раны и предотвращения образования рубцов, но возможность его интраоперационного использования не определена. Метод может снизить бактериальную нагрузку после операции, но длительное время применения и увеличение продолжительности операции может привести к потере жидкости из тканей, что приведет к ухудшению заживления [11, 15].



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия низкотемпературной атмосферной плазмой (CAPP) – несложный физический метод лечения, позволяющий значительно ускорить заживление многих кожных ран. Метод эффективно уничтожает возбудителей инфекции независимо от наличия лекарственной устойчивости и ускоряет выздоровление пациента, особенно при наличии факторов, замедляющих заживление. Поскольку применение препарата быстрое, безболезненное и несложное, он удобен для ежедневного использования в ветеринарной практике, хотя окончательная объективная оценка его эффективности пока отсутствует. Важно отметить, что CAPP-терапия не должна заменять тщательную ветеринарную диагностику, поскольку не позволяет излечить основное заболевание.



ЛИТЕРАТУРА

1. Daeschlein G, Napp M, von Podewils S, et al. In vitro susceptibility of multidrug resistant skin and wound pathogens against low temperature atmospheric pressure plasma jet (APPJ) and dielectric barrier discharge plasma (DBD). *Plasma Process Polym* 2014;11(2):175-183.
2. Hufner A, Steffen H, Holtfreter B, et al. Effects of non-thermal atmospheric pressure plasma and sodium hypochlorite solution on *Enterococcus faecalis* biofilm: an investigation in extracted teeth. *Plasma Process Polym* 2017;14(3):1600064.
3. Koban I, Matthes R, Hübner N-O, et al. Treatment of *Candida albicans* biofilms with low-temperature plasma induced by dielectric barrier discharge and atmospheric pressure plasma jet. *NJP* 2010;12(7):073039.
4. Kondeti VSK, Phan CQ, Wende K, et al. Long-lived and short-lived reactive species produced by a cold atmospheric pressure plasma jet for the inactivation of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Free Radic Biol Med* 2018;124:275-287.
5. Sun P, Sun Y, Wu H, et al. Atmospheric pressure cold plasma as an antifungal therapy. *Appl Phys Lett* 2011;98(2):021501.
6. Hasse S, Duong Tran T, Hahn O, et al. Induction of proliferation of basal epidermal keratinocytes by cold atmospheric pressure plasma. *Clin Exp Dermatol* 2016;41(2):202-209.
7. Schmidt A, Bekeschus S, Wende K, et al. A cold plasma jet accelerates wound healing in a murine model of full-thickness skin wounds. *Exp Dermatol* 2017;26(2):156-162.
8. Daeschlein G, Scholz S, Ahmed R, et al. Cold plasma is well-tolerated and does not disturb skin barrier or reduce skin moisture. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(7):509-515.
9. Filipić A, Gutierrez-Aguirre I, Primc G, et al. Cold plasma, a new hope in the field of virus inactivation. *Trends Biotechnol* 2020;38(11):1278-1291.
10. Haertel B, Eiden K, Deuter A, et al. Differential effect of non-thermal atmospheric-pressure plasma on angiogenesis. *Lett Appl NanoBioScience* 2014;3(2):159-166.
11. Metelmann HR, Vu TT, Do HT, et al. Scar formation of laser skin lesions after cold atmospheric pressure plasma (CAP) treatment: a clinical long-term observation. *Clin Plasma Med* 2013;1(1):30-35.
12. Arndt S, Schmidt A, Karrer S, et al. Comparing two different plasma devices kINPen and Adtec SteriPlas regarding their molecular and cellular effects on wound healing. *Clin Plasma Med* 2018;9(10):1016.
13. Classen J, Dengler B, Klinger CJ, et al. Cutaneous alternariosis in an immunocompromised dog successfully treated with cold plasma and cessation of immunosuppressive medication. *Tierärztl Prax K* 2017;45(05):337-343.
14. Winter J, Nishime TM, Bansemer R, et al. Enhanced atmospheric pressure plasma jet setup for endoscopic applications. *J Phys Appl Phys* 2018;52(2):024005.
15. Nolff MC, Winter S, Reese S, et al. Comparison of polyhexanide, cold atmospheric plasma and saline in the treatment of canine bite wounds. *J Small Anim Pract* 2019;60(6):348-355.



КОМПЛЕКСНЫЙ ДИЕТОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Аллергический дерматит сложен для диагностики и может вызывать чувство безысходности у владельцев.

Благодаря более чем 50-летнему опыту научных исследований, внимательного наблюдения и сотрудничества с ветеринарными специалистами мы знаем, что специализированное питание может использоваться на всех этапах ведения пациента, начиная с диагностики и заканчивая диетотерапией в долгосрочной перспективе.

Именно поэтому мы разработали широкую гамму диетологических решений, предназначенных для применения на каждом этапе терапии, включая **ANALLERGENIC*** – продукт первого выбора для диагностики НПР** (элиминационная диета).



© ROYAL CANIN® SAS 2018. Все права защищены.



¹Дерматология

*АНАЛЛЕРДЖЕНИК
**Нежелательные пищевые реакции