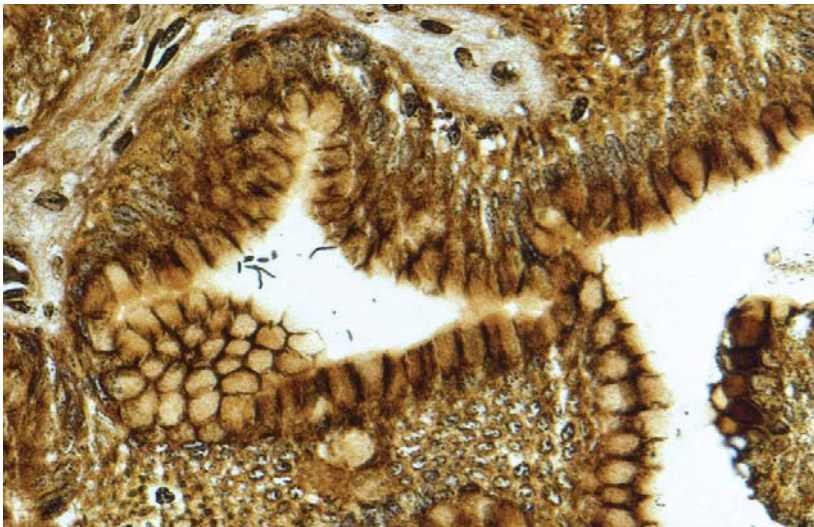


JSAP

JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE

<http://logospress.ru>

РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ



**Диагностический вклад
цитологических
образцов, изготовленных
из эндоскопических
биоптатов
желудочно-кишечного
тракта у собак и кошек**

Неврологические проявления у собак со спонтанной инвазией *Leishmania infantum*: описание 10 случаев и обзор литературы

Транслокация бактерий при тяжелых заболеваниях

Разработка протокола построения кривой внутриглазного давления у собак

Перенос хвостового позвонка: лечение несросшегося перелома локтевой и лучевой костей с сильным укорочением у собаки

Кистозное образование в каудальной части средостения у собаки

PET FLEX BANDAGE

АС-Маркет представляет

Бинты самофиксирующие

- Надёжная фиксация,
- Оптимальная защита
- Различная цветовая гамма
- Упаковано в отдельные блистеры



Сделано в Германии

По вопросам приобретения
обращайтесь:

ООО «АС-Маркет»,

тел: +7 495 916 916 4; www.as-market.ru

JSAP

JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE

РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ

Издание осуществляется с согласия и при содействии BSAVA (British Small Animal Veterinari Association) и Wiley Blackwell.

Цель издания — расширение возможности получения актуальной информации по важнейшим вопросам современной ветеринарной практики, новым технологиям организации ветеринарной помощи, диагностике, о консервативном и хирургическом лечении, а также профилактике заболеваний у домашних животных.

Политематический характер издания определяет интерес к нему специалистов различного профиля. Публикуемые в журнале статьи об особенностях клинической картины, информативных методах диагностики и прогнозирования, современных представлениях об этиологии и патогенезе, подходах к лечению и профилактике, по вопросам эпидемиологии и методологии научных исследований актуальны для широкого круга читателей, занимающихся ветеринарной практикой.

Российское издание JSAP — источник оперативной, актуальной и достоверной информации по ветеринарии мелких домашних животных.

Российская редакция

Издательство «Логос Пресс»

Директор: Гейне М.В.

Издатель: ИП Солодилов Е.В.

Главный редактор: Скаченко Е.В., к.в.н.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Дизайн и верстка: Быстрова Я.В.

Выпускающий редактор: Богданова Г.В.

Перевод: «LP-bureau»

Адрес редакции: 127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

http://logospress.ru

Тел.: +7/495/220-48-16,

факс: +7/495/689-85-16

Журнал «JSAP/Российское издание»

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57780

Журнал выходит 6 раз в год.

Содержание всех переводных материалов строго соответствует оригиналам.

Перепечатка материалов и фотографий из журнала «JSAP/Российское издание» возможна только по письменному согласованию с редакцией.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

ОБЗОР

Неврологические проявления у собак со спонтанной инвазией *Leishmania infantum*: описание 10 случаев и обзор литературы

A. P. Giannuzzi, M. Ricciardi,

A. De Simone and F. Gernone 4

Транслокация бактерий при тяжелых заболеваниях

T. Krentz and S. Allen 18

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Диагностический вклад цитологических образцов, изготовленных из эндоскопических биоптатов желудочно-кишечного тракта у собак и кошек

G. Ruiz, L. Verrot, E. Laloy, G. Benchekroun 28

Разработка протокола построения кривой внутриглазного давления у собак

R. F. Sanchez,

M. J. Vieira da Silva, C. Dawson 35

ВИЗУАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В ПРАКТИЧЕСКОЙ ВЕТЕРИНАРИИ МЕЛКИХ ЖИВОТНЫХ

Перенос хвостового позвонка: лечение несросшегося перелома локтевой и лучевой костей с сильным укорочением у собаки

A. Palumbo Piccionello,

A. Salvaggio and A. Volta 43

Кистозное образование в каудальной части средостения у собаки

C. Gremillion, A. Voges and J. Griffin 44

РОССИЙСКАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ ПРАКТИКА 45

Неврологические проявления у собак со спонтанной инвазией *Leishmania infantum*: описание 10 случаев и обзор литературы

Для оценки возможного поражения нервной системы собак при лейшманиозе мы ретроспективно изучили истории болезни собак с лейшманиозом и неврологическими симптомами, направленных в нашу клинику за 5-летний период. Рассмотрены истории болезни 10 собак. В зависимости от нейроанатомической локализации собак исследовали современными методами визуальной диагностики, делали анализ спинномозговой жидкости, проводили электродиагностическое и гистологическое исследования. Окончательные неврологические диагнозы были следующими: менингоэнцефалит (n = 2), геморрагический инсульт головного мозга (n = 1), геморрагический хориодит (n = 1), менингомиелит (n = 2), ишемическая миелопатия (n = 1), полимиозит (n = 2) и периферическая невропатия (n = 1). Это исследование подтверждает, что при лейшманиозе возможно поражение как центральной, так и периферической нервной системы, и дает обзор возможных этиологических и патогенетических механизмов. Кроме того, описаны результаты клинического осмотра и диагностических исследований, лечение и наблюдение пораженных собак.

A. P. Giannuzzi, M. Ricciardi, A. De Simone and F. Gernone¹

Journal of Small Animal Practice (2017) 58, 125–138

DOI: 10.1111/jsap.12650

Принято: 14 октября 2016 г.

Ветеринарная клиника Pingry, Бари, 70126, Италия

¹ Для переписки: flogernone@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Лейшманиоз собак (ЛС) — системное заболевание, вызываемое простейшим паразитом *Leishmania infantum* (син. *Leishmania chagasi*) [39], который в настоящее время считается эндемическим в южной Европе, Африке, Азии и Южной Америке [25, 32, 68]. Этиология, патогенез и клинические проявления ЛС подробно описаны в ветеринарной и медицинской литературе. После проникновения в кожу хозяина при укусе москита паразитические лейшмании фагоцитируются макрофагами и воспроизводятся в этих клетках в виде круглых неподвижных амастигот [3]. В конечном итоге это ведет к лизису макрофагов. Затем высвобождающиеся амастиготы захватываются другими макрофа-

гами, и инвазия распространяется по внутренним органам [3, 7]. Повреждения обусловлены воспалительными и дегенеративными реакциями на паразита в пораженных органах, а также формированием иммунных комплексов и отложений в некоторых тканях [47].

Нервная система (НС) тоже страдает от лейшманий [62], хотя специфической литературы на эту тему недостаточно, а неврологические проявления при лейшманиозе с точки зрения этиологии и патогенеза почти не объяснены.

Эта статья написана с целью обзора механизмов поражения НС при лейшманиозе, в том числе способов, которыми паразит достигает НС, реакции НС после проникновения лейшманий и обсуждения последствий, связанных с лечением. Кроме того, описаны неврологические проявления, лечение и прогноз у 10 больных собак по результатам ретроспективного анализа всех случаев ЛС за 5-летний период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный обзор историй болезни собак с неврологическими симптомами, связанными с диагнозом лейшманиоза, в ветеринарной клинике Pingry в Бари с января 2010 г. по июнь 2015 г.

Собак считали больными, если у них были клинико-патологические отклонения, характерные для лейшманиоза, связанные с одним или более из следующих лабораторных отклонений: высокое содержание антител при твердофазном иммуноферментном анализе (ИФА), обнаружение паразитов в окрашенных цитологических мазках аспиратов костного мозга или положительный результат исследования костного мозга при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

Собак с лейшманиозом и неврологическими симптомами на фоне инвазии выбирали по следующим критериям:

1. Обнаружение паразита или его ДНК в НС или спинномозговой жидкости (СМЖ).
2. Обнаружение поражений нервной системы в результате косвенного воздействия лейшманий (например, сосудистых, иммуноопосредованных осложнений, связанных с подавлением иммунитета) или предположительно связанных с лечением лейшманиоза.

Каждая собака прошла полное клиническое и лабораторное обследование, в том числе общий клинический анализ крови, биохимический анализ сыво-

Таблица 1. Порода, пол, возраст, анамнез, результаты клинического и неврологического обследований и неврологического исследования, дополнительных диагностических исследований, неврологический диагноз, лечение и данные последующего наблюдения собак с лейшманиозом и неврологическими симптомами

№	Порода, пол, возраст	Анамнез и клинический осмотр	Нейроанатомическая локализация	Дополнительные диагностические исследования	Неврологический диагноз	Лечение
1	Сука, 2 года, метис, 21 кг	Прогрессирующая слабость в течение 30 дней	Нарушение периферической нервной системы	Биопсия нерва и мышцы: негнойный миозит и тяжелая атрофия*	Полимиозит	N-метилглюкамина антимионат (50 мг/кг дважды в сутки) и аллопуринол (10 мг/кг дважды в сутки)
2	Кastr. сука, 7 лет, хаски, 21 кг	Прогрессирующая слабость в последние 10 месяцев. За 2 месяца до осмотра собака получила мультиферозин	Нарушение периферической нервной системы	Результаты электрофизиологического исследования: потенциалы фибрилляции и положительные острые волны во всех мышцах поясов конечностей. Нормальная скорость проведения по малоберцовому и локтевому двигательным нервам. Биопсия нерва и мышцы: диффузный рабдомиолиз, возможно, из-за хронического полимиозита*	Полимиозит	N-метилглюкамина антимионат (50 мг/кг дважды в сутки) и аллопуринол (10 мг/кг дважды в сутки)
3	Сука, 2 года, курцхаар, 22,8 кг	Нарушения поведения и движение кругами в течение 10 дней. Увеличение лимфатических узлов. Собака получила мелгумина антимионат 3 месяца назад и по-прежнему получает аллопуринол	Синдром многоочагового энцефалита	MRT головного мозга: диффузные очаги инфильтрации в мозжечке, стволе мозга и переднем мозге. СМЖ: умеренный смешанный плейоцитоз (50 клеток/мкл) с преобладанием мононуклеарных клеток. Положительный результат исследования СМЖ на лейшманию методом ПЦР*	Негнойный менингоэнцефалит	N-метилглюкамина антимионат (50 мг/кг дважды в сутки), аллопуринол (10 мг/кг дважды в сутки) и преднизолон (2 мг/кг/сут)
4	Кобель, 2 года, метис, 9,6 кг	Прогрессирующее затруднение движения передними конечностями в течение 12 дней	Сегменты спинного мозга С6-Т2 (синдром центрального паралича)	MRT спинного мозга: интрамедулярное изменение сигнала в сегментах С4-С7 с картиной инфильтрации. СМЖ: умеренный плейоцитоз с мононуклеарными клетками (60 клеток/мкл). Положительный результат исследования СМЖ на лейшманию методом ПЦР*	Негнойный менингомиелит	N-метилглюкамина антимионат (50 мг/кг дважды в сутки), аллопуринол (10 мг/кг дважды в сутки) и преднизолон (2 мг/кг/сут)
5	Кобель, 5 лет, немецкая овчарка, 31 кг	Потеря веса, носовое кровотечение и увеличение лимфатических узлов. Резкая потеря способности стоять за 1 день до обследования	Многоочаговое поражение спинного мозга	КТ спинного мозга: без выраженных измерений. СМЖ: в норме (5 клеток/мкл)*	Предположит. сосудистая многоочаговая миелопатия	N-метилглюкамина антимионат (50 мг/кг дважды в сутки), аллопуринол (10 мг/кг дважды в сутки) и преднизолон (2 мг/кг/сут)
6	Кобель, 2 года, стаффордшир-терьер, 33 кг	Резкое угнетение за 2 дня до обследования	Синдром правостороннего поражения переднего мозга	MRT головного мозга: поражение левой лобно-теменной доли, характерное для геморрагической энцефалопатии*	Предположит. кровоизлияние в мозг	N-метилглюкамина антимионат (50 мг/кг дважды в сутки), аллопуринол (10 мг/кг дважды в сутки)
7	Кобель, 2 года, метис, 8,5 кг	Прогрессирующее нарушение способности передвигаться до неспособности стоять и боль в шейном отделе в последние 10 дней. Получает преднизолон	Сегменты спинного мозга С1-С5	MRT спинного мозга: изменения интрамедулярного сигнала в сегментах С1-С3 с картиной инфильтрации. Инфильтрация мускулатуры спины справа, характерная для миозита. СМЖ: сильный нейтрофильный плейоцитоз (450 клеток/мкл)*	Гнойный менингомиелит с подозрением на миозит	Цефтриаксон (30 мг/кг дважды в сутки) и клиндамицин (10 мг/кг дважды в сутки). N-метилглюкамина антимионат (50 мг/кг дважды в сутки) и аллопуринол (10 мг/кг дважды в сутки)
8	Сука, 5 лет, английский сеттер, 15,5 кг	Прогрессирующая общая слабость до неспособности стоять за последние 3 дня. Получает аллопуринол	Нарушение периферической нервной системы	Результаты электрофизиологического исследования: потенциалы фибрилляции во всех мышцах поясов конечностей. Скорость проведения по большеберцовому нерву: 27,7 м/с; по локтевому двигательному нерву: 61,9 м/с. Биопсия нерва и мышцы: околосоудистая лимфоцитарная инфильтрация нерва и мышцы	Лимфоцитарная околосоудистая инфильтрация нервов и мышц	Лечение аллопуринолом отменили
9	Кобель 7 мес., немецкая овчарка, 28,3 кг	Потеря веса, боль в шейном отделе и угнетение в течение 2 недель. Резкий тетрапарез за 48 ч до обследования	Ствол мозга с поражением преимущественно слева	MRT головного мозга и шейного отдела спинного мозга: очаги инфильтрации и кровотечения в стволе мозга и слое мозговой оболочки на границе шейного отдела спинного мозга и головного мозга, а также четвертого желудочка. Гистологическое исследование (посмертно): кровоизлияние в ствол мозга и шейный отдел спинного мозга с хоридитом четвертого желудочка	Кровоизлияние в ствол мозга и краниальную часть шейного отдела спинного мозга	N-метилглюкамина антимионат (50 мг/кг дважды в сутки)
10	Кобель 5 лет, метис, 11 кг	Падения и дискоординированная походка на протяжении 15 дней	Синдром многоочагового энцефалита с преобладанием дисфункции мозжечка	MRT головного мозга: без заметных изменений. СМЖ: умеренный плейоцитоз с мононуклеарными клетками (80 клеток/мкл). Положительный результат исследования СМЖ на лейшманию методом ПЦР*	Негнойный менингоэнцефалит	N-метилглюкамина антимионат (50 мг/кг дважды в сутки), аллопуринол (10 мг/кг дважды в сутки) и преднизолон (2 мг/кг дважды в сутки)

MRT — магнитно-резонансная томография; СМЖ — спинномозговая жидкость; ПЦР — полимеразная цепная реакция; *отрицательный результат ПЦР на *Toxoplasma* и *Neospora*.

ротки, электрофорез сыворотки и анализ мочи. Кроме того, собакам с неврологическими симптомами из-за предположительного поражения центральной нервной системы (ЦНС) проводили визуальное исследование ЦНС [низкопольная магнитно-резонансная томография (МРТ) (ESAOTE VET-MR GRANDE, Esaote) или компьютерная томография с 4-канальным детектором (Philips MX-8000, Philips Medical Systems)]. Анализ СМЖ делали собакам с признака-

ми инфильтрации головного или спинного мозга на МРТ-снимках.

Чтобы убедиться в отсутствии загрязнения СМЖ кровью при отборе, данные собак с положительным результатом ПЦР-РВ на ДНК лейшманий в крови и СМЖ анализировали с помощью модифицированного индекса Линка-Тиббинга [33] по следующей формуле:

$$(\text{ПЦР-РВ}_{\text{СМЖ}} : \text{белок}_{\text{СМЖ}}) : (\text{ПЦР-РВ}_{\text{крови}} : \text{белок}_{\text{крови}}).$$

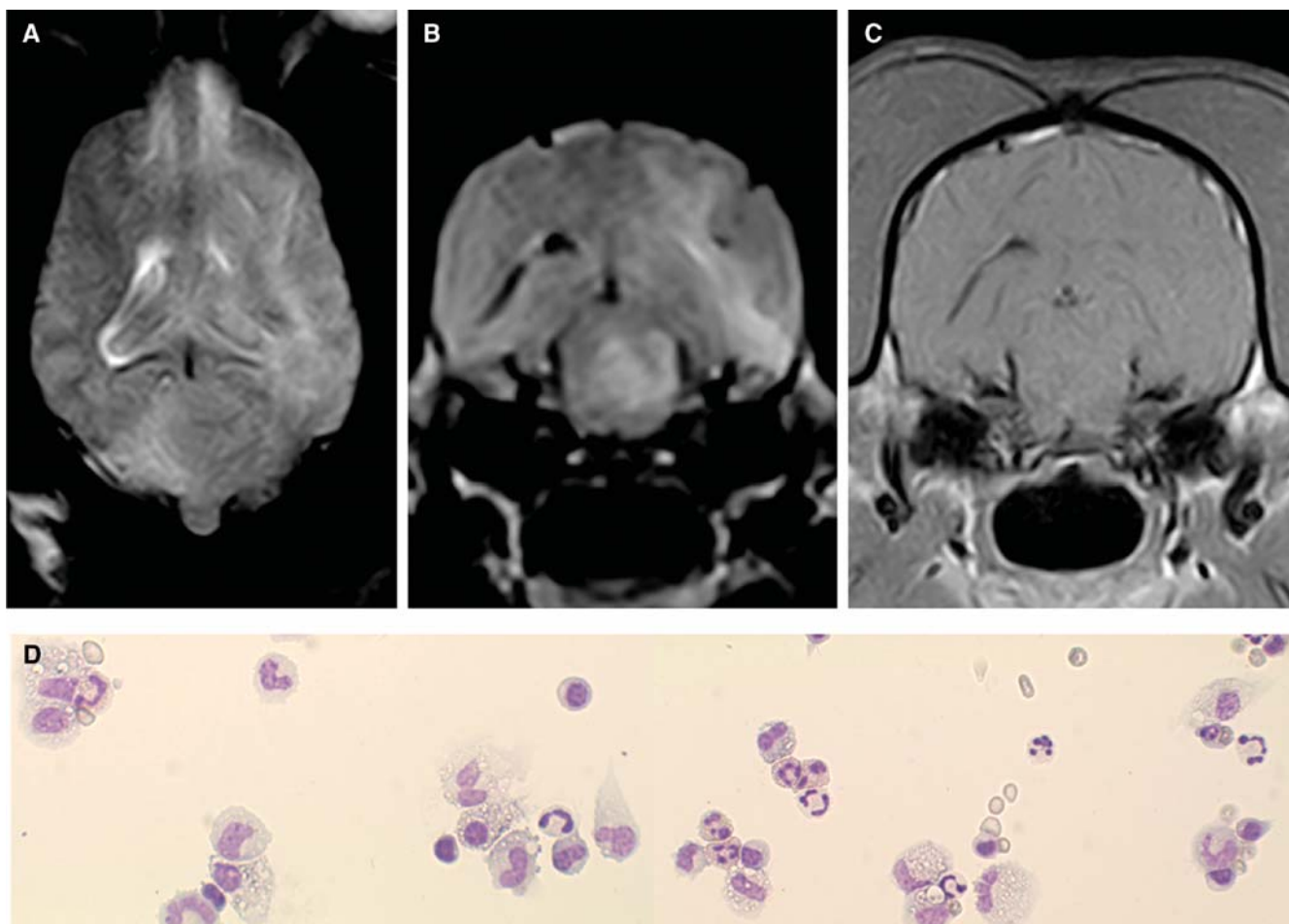


Рис. 1. Собака 3, 2-летний кобель курцхаара. Дорсальное T2-взвешенное (А), поперечное в режиме FLAIR (В) и поперечное T1-взвешенное изображение после введения гадолиния (С), полученные при МРТ головного мозга. На T2-взвешенном изображении и изображении в режиме FLAIR видна диффузная гиперинтенсивность белого вещества в левой половине конечного мозга, правой лобной доле, правой доле мозжечка и левой части покрышки среднего мозга. Все очаги выглядят изоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях и не усиливаются после введения гадолиния. (D) Микрофотография препарата спинномозговой жидкости, взятой из большой цистерны, после центрифугирования. Очевиден смешанный плеоцитоз с мононуклеарными клетками, что характерно для негнойного менингоэнцефалита (окрашивание красителем Diff-Quik. x40)

Результаты более 0,7 считали положительными и указывающими на наличие амастигот или ДНК лейшманий в СМЖ.

Кроме того, для исключения эрлихиоза, токсоплазмоза и неоспороза в качестве непосредственной причины воспаления ЦНС или сопутствующих заболеваний использовали реакцию иммунофлуоресценции (РИФ) и/или ПЦР-РВ. Собак с признаками поражения периферической нервной системы (ПНС) после неврологического обследования исследовали методами электродиагностики (электромиография — ЭМГ) и (или) биопсии нервов и мышц.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 8884 собак, обследованных за указанный период, 54 соответствовали критериям поражения лейшманиозом. Из них 10 собак полностью соответствовали критериям включения, имели неврологические

симптомы, связанные с висцеральным лейшманиозом, и были выбраны для исследования. В табл. 1 кратко представлены данные о породе, поле, возрасте, анамнезе, результатах клинического и неврологического обследований, дополнительных диагностических исследований, неврологической диагностики, лечения и последующего наблюдения каждой собаки из этой группы. В табл. 2 показаны основные лабораторные отклонения у каждой собаки. Отобранные случаи разделили на две группы по неврологическим симптомам: собаки с поражением ЦНС и собаки с нарушениями ПНС.

Собаки с нарушениями ЦНС

Поражение ЦНС обнаружено у 7 из 10 собак (табл. 2; собаки 3, 4, 5, 6, 7, 9 и 10).

У собаки 3 на протяжении 10 дней до обследования отмечались изменения поведения и движение кругами; ей диагностировали висцеральный лейшма-

Таблица 2. Лабораторные отклонения у собак с лейшманиозом и неврологическими симптомами

Показатель	Собака										Пределы нормы
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Эритроциты (млн/мкл)	5,48	6,22	4,57	3,78	4,58	5,32	4,77	5,94	4,20	5,01	5,70–8,56
Сегм. нейтрофилы (/мкл)	10 120	5478	4952	12 075	10 116	5022	6802	8524	7523	6254	3555–9314
Тромбоциты (10 ³ /мкл)	450	350	212	218	279	453	252	308	118	79	176–479
СРБ (мг/дл)	2,20	0,34	5,66	1,77	0,34	2,6	0,97	0,28	0,99	3,34	0,01–0,22
Ферритин (нг/мл)	н/и	62	1040	309	н/и	639	229	146	231	1521	85–286
Общий белок (г/дл)	7,5	8,2	7,9	11,4	11,6	9,5	11,2	6,8	9,8	7,2	5,7–7,1
Альбумин (г/дл)	1,7	2,5	2,7	2,1	2,3	2,9	2,3	3,0	2,4	1,4	2,7–3,6
Глобулин (г/дл)	5,8	5,7	5,2	9,3	9,3	6,6	8,9	3,8	7,4	5,8	2,6–3,9
Соотношение А/Г	0,29	0,44	0,52	0,23	0,25	0,44	0,26	0,79	0,32	0,24	0,79–1,35
Глобулин (%)	36,0	29,1	13,6	54,8	52,0	34,2	51,4	15,9	42,1	38,1	6,4–14,5
Б/К в моче	2,2	14,8	0,3	1,1	1,0	8,5	1,0	0,2	0,4	3,0	0,1–0,5
Диагностические исследования на лейшмании	(*)	(¹)	(¹)	(*)	(¹)	(¹)	(¹)	(¹)	(¹)	(¹)	

СРБ — С-реактивный белок; н/и — не исследовали; Б/К в моче — соотношение белка и креатинина в моче; ИФА — твердофазный иммуноферментный анализ; ПЦР — полимеразная цепная реакция.
^{*} Присутствие амастигот в окрашенных цитологических мазках аспиратов костного мозга
¹ Большое количество антител к лейшманиям при ИФА
[†] Положительный результат ПЦР крови
[‡] Положительный результат ПЦР костного мозга

ниоз, в связи с чем проводилось лечение меглумина антимоном на протяжении месяца. Клиническое обследование показало увеличение лимфатических узлов. При неврологическом обследовании обнаружен многоочаговый энцефалит, характеризовавшийся угнетением, движением кругами, наклоном головы вправо, изменением позотонических реакций на всех конечностях и двухсторонним отсутствием рефлекса угрозы. Основными лабораторными отклонениями были нерегенеративная анемия, повышение концентрации С-реактивного белка, ферритина и глобулина сыворотки (табл. 2). ИФА показал высокий титр антител к лейшманиям (192,3 %; стандартное значение высокого положительного титра: от 150 до 300 %). Кроме того, ПЦР-РВ образца крови дала положительный результат (табл. 2).

МРТ головного мозга показала множественные очаги инфильтрации в стволе мозга, мозжечке и переднем мозге. Поражения были характерны для воспаления или инфильтрирующего новообразования (рис. 1). Оценка СМЖ показала умеренный мононуклеарный плеиоцитоз (50 кл/мкл) и положительный результат исследования на ДНК кинетопласта лейшманий методом ПЦР. Было начато лечение N-метилглюкамина антимоном (50 мг/кг дважды в сутки), аллопуринолом (10 мг/кг дважды в сутки) и преднизолоном (2 мг/кг/сут). Дозу преднизолона снижали на 50 % каждые три недели. В течение трех недель функция нервной системы полностью восстановилась, собака выглядела нормально и не нуждалась в терапии через 6 месяцев после постановки диагноза.

Собаку 4 обследовали после появления прогрессирующих затруднений при движении, особенно грудными конечностями. Неврологическое обследование показало парез грудных конечностей с отсутствием рефлекса отдергивания. Собака могла передвигаться на тазовых конечностях лишь с незначительным

снижением позотонических реакций. Очаги у этой собаки располагались в сегментах спинного мозга от С6 до Т2 с преимущественным поражением серого вещества (синдром центрального паралича). Исследования крови и мочи показали нерегенеративную анемию, нейтрофилию, повышение концентрации С-реактивного белка и ферритина в сыворотке. Электрофорез показал выраженную гипергаммаглобулинемию, а в моче обнаружено повышенное соотношение белка и креатинина. В цитологических мазках аспирата костного мозга обнаружены амастиготы (табл. 2).

МРТ позвоночника показала диффузное и неоднородное изменение сигнала в спинном мозге на Т2-взвешенных изображениях в сегментах С4–Т1, что характерно для воспаления или инфильтрации (рис. 2). Анализ СМЖ показал умеренный мононуклеарный плеиоцитоз (60 кл/мкл) (рис. 2).

Исследование крови и СМЖ на ДНК лейшманий методом ПЦР-РВ дало положительный результат. Животному назначили лечение преднизолоном (2 мг/кг/сут), N-метилглюкамина антимоном (50 мг/кг дважды в сутки) и аллопуринолом (10 мг/кг дважды в сутки). Дозу преднизолона снижали на 50 % каждые три недели. Функция нервной системы восстановилась в течение месяца, а лабораторные отклонения исчезли в течение трех месяцев после начала лечения. Полное исчезновение сигнала в шейном отделе спинного мозга на МРТ-снимках отмечено 6 месяцев спустя (рис. 2D).

Собака 5 поступила по направлению в связи с новым кровотоком и внезапной неспособностью стоять, проявившимися за день до обследования в нашей клинике. Неврологическое обследование показало парез левой грудной конечности и проприоцептивные нарушения с отсутствием рефлекса отдергивания. Кроме того, обнаружен монопарез правой тазовой конечности с нарушением позотонической

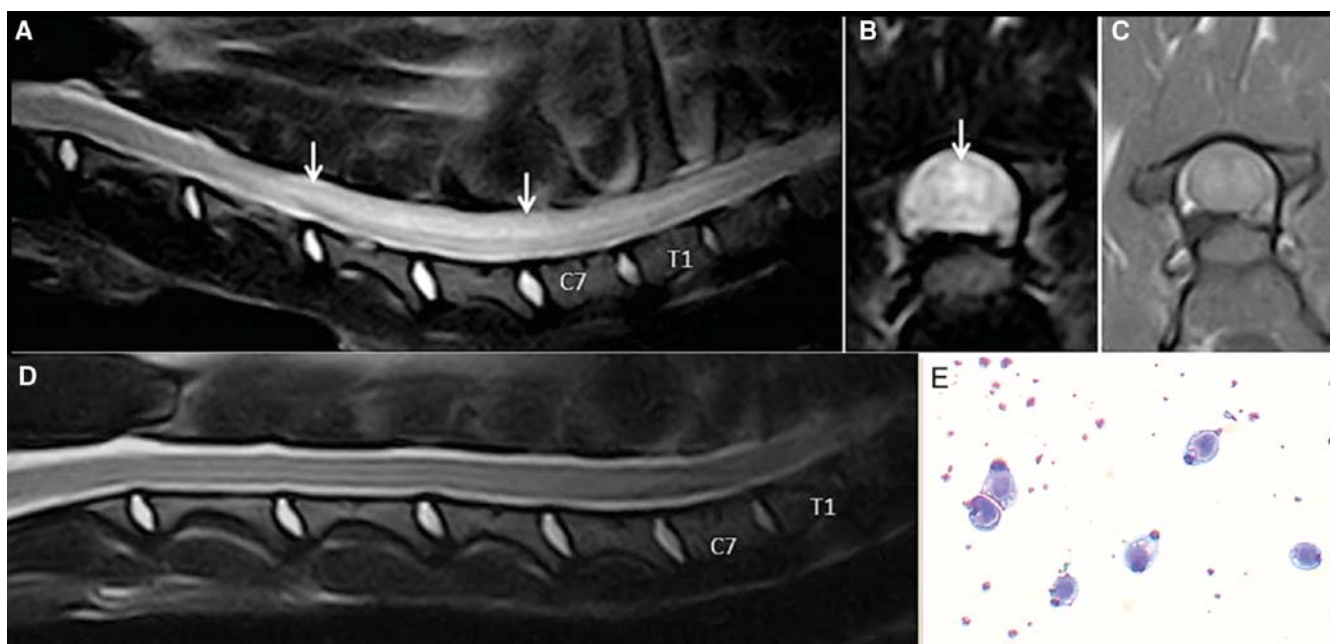


Рис. 2. Собака 4, 2-летний кобель-метис. T2-взвешенное магнитно-резонансное изображение шейного отдела спинного мозга в средне-сагиттальной проекции (A). Поперечные T2-взвешенное (B) и T1-взвешенное (C) МРТ-изображения на уровне каудальной части С6. Интрамедуллярный T2-гиперинтенсивный очаг простирается от С4 до Т1 без анатомической деформации спинного мозга (стрелки). Очаг выглядит изоинтенсивным на T1-взвешенных изображениях (C) и не усиливается после введения гадолиния (не показано). Картина при МРТ характерна для миелита. Инфильтрирующее интрамедуллярное новообразование оценивается как менее вероятное. T2-взвешенные изображения в средне-сагиттальной проекции (D) получены 6 месяцев спустя. Отклонения интрамедуллярного сигнала отсутствуют. (E) Микрофотография образца спинномозговой жидкости, взятой из большой цистерны, после центрифугирования. Очевиден легкий плеоцитоз с мононуклеарными клетками, говорящий о негнойном менингомиелите (окрашивание красителем Diff-Quik. x40)

реакции, а также отсутствие коленного рефлекса и рефлекса отдергивания. На левой тазовой конечности обнаружены легкие проприоцептивные нарушения при нормальных спинномозговых рефлексах. На основании этих клинических данных возникло подозрение на многоочаговое поражение спинного мозга. При анализе крови и мочи у собаки обнаружена нерегенеративная анемия, нейтрофилия, повышение концентрации С-реактивного белка, гипергаммаглобулинемия и протеинурия. Исследование костного мозга на ДНК лейшманий методом ПЦР-РВ подтвердило инвазию (табл. 2).

КТ всего спинного мозга и цитологическое исследование СМЖ не выявили отклонений (табл. 1). Через 4 дня отмечено спонтанное разрешение неврологических симптомов. На основании клинической картины, результатов визуальной диагностики и исследования СМЖ заподозрили ишемическую миелопатию.

Собаку 6 направили в связи с резким угнетением, появившимся за 24 часа до обследования. При неврологическом обследовании отмечено легкое угнетение, нормальная походка, проприоцептивные нарушения слева и отсутствие рефлекса угрозы на левом глазу. Заподозрили правостороннее поражение переднего мозга.

При исследовании крови и мочи собаки обнаружена нерегенеративная анемия, повышенная концент-

рация С-реактивного белка, ферритина, гамма-глобулина в сыворотке, а также протеинурия (табл. 2). ИФА показал высокую концентрацию антител к лейшманиям (218,8 %; высоким положительным результатом считается 150–300 %).

Результаты МРТ головного мозга были характерны для геморрагического инфаркта в области кровоснабжения правой средней мозговой артерией.

Было начато лечение N-метилглутамин антимонатом (50 мг/кг дважды в сутки) и аллопуринолом (10 мг/кг дважды в сутки). Через два месяца неврологические и лабораторные отклонения полностью исчезли, и на протяжении последующих двух лет собаке не требовалось какого-либо лечения.

Собаку 7 обследовали в связи с прогрессирующим нарушением движения и болью в шейном отделе позвоночника. Собака получала преднизон в связи с подозрением на артериит, поддающийся стероидной терапии. Основными отклонениями, обнаруженными при клиническом и неврологическом обследовании, были лихорадка, боль в шейном отделе, тетрапарез с невозможностью передвигаться, сильнее выраженный слева, гипертонус разгибательных мышц всех конечностей и поворот головы вправо. Это стало основанием для подозрения на левостороннее поражение краниальной части шейного отдела спинного мозга. Анализ крови и мочи показали нерегенеративную анемию, гипергаммаглобулинемию и про-

Таблица 3. Неврологические нарушения при лейшманиозе собак: обзор литературы

Число исследованных собак	Неврологическое обследование	Гистологические изменения	Источники
1	Угнетение, тетраплегия, отсутствие постуральных рефлексов, двухсторонний синдром Хорнера	Гранулематозный радикулоневрит, миелит и легкий менингоэнцефалит с амастиготами в тканях ПНС и ЦНС	<i>Leishmania amastigotes</i> in the central nervous system of a naturally infected dog [38]
1	Без особенностей	Хороидит с амастиготами в хороидном сплетении	Detection of <i>Leishmania infantum</i> amastigotes in canine choroid plexus [47]
44	Без особенностей	Лимфоцитарно-плазмоцитарный энцефалит, в основном хороидного сплетения	Choroid plexus involvement in dogs with visceral leishmaniasis: a histopathological investigation [45]
2	Без особенностей	Энцефалит с инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками и некоторым количеством нейтрофилов	Leukocyte entry into the CNS of <i>Leishmania chagasi</i> naturally infected dogs [45]
39	21 из 39 собак с неврологическими симптомами	Лимфоцитарно-плазмоцитарный менингоэнцефалит	Histological and immunohistochemical study of the central nervous system of dogs naturally infected by <i>Leishmania (Leishmania) chagasi</i> [28]
2	Вялость, парез, ригидность шеи	Гранулематозный менингит	Meningeal leishmaniasis induced by <i>Leishmania infantum</i> in naturally infected dogs [71]
1	Без особенностей	Негнойный менингоэнцефалит	Endemic canine leishmaniasis [5]
1	Параплегия	Васкулит спинного мозга	Acute paraplegia associated with vasculitis in a dog with leishmaniasis [22]
3	У 1 из 3 собак проявлялись судороги, тремор, изменения поведения и кома	Иммунологическое окрашивание на амастиготы показало небольшое количество макрофагов в мозговых оболочках и вокруг сосудов головного мозга	An immunohistochemical study in cases with usual and unusual clinicopathological findings of canine visceral leishmaniasis [66]
1	Парапарез	Экстрадуральная гранулема с большим количеством макрофагов, содержащих амастиготы	Paraparesis caused by vertebral canal leishmaniotic granuloma in a dog [13]
1	Правый гемипарез	Интрамедуллярная гранулема с положительным результатом ПЦР биоптата и СМЖ	Intramedullary spinal cord mass presumptively associated with leishmaniasis in a dog [30]
20	Без особенностей	Лимфоцитарный энцефалит, связанный с активацией глиальных клеток	Glial reactivity in dogs with visceral leishmaniasis: correlation with T-lymphocyte infiltration and with cerebrospinal fluid anti- <i>Leishmania</i> antibody titres [41]
2	Синдром многоочаговой энцефалопатии	Множественные предположительные инфаркты мозга (при МРТ)	Presumed brain infarctions in two dogs with systemic leishmaniasis [29]
15	Непереносимость физических нагрузок и мышечная атрофия	Миозит с инфильтрацией мононуклеарными клетками и фиброз с амастиготами	Canine inflammatory myopathy associated with <i>Leishmania infantum</i> infection [48]
24	Атрофия жевательных мышц	Миозит с инфильтрацией мононуклеарными клетками, некроз и фиброз	Masticatory and skeletal muscle myositis in canine leishmaniasis (<i>Leishmania infantum</i>) [69]
20	Без особенностей	Лимфоцитарно-плазмоцитарный энцефалит и положительный результат ПЦР ткани головного мозга	First detection of <i>Leishmania infantum</i> DNA within the brain of naturally infected dogs [26]
24	2 из 24 собак с мозжечковым синдромом	Положительный результат ПЦР с тканью головного мозга	Detection of <i>Ehrlichia canis</i> , <i>Babesia vogeli</i> and <i>Toxoplasma gondii</i> DNA in the brain of dogs naturally infected with <i>Leishmania infantum</i> [12]
19	Неизвестно	Околососудистая инфильтрация мононуклеарными клетками в области мягкой и паутинной оболочек головного мозга, хороидного сплетения и паренхимы мозга	Pro-inflammatory cytokines predominate in the brains of dogs with visceral leishmaniasis: a natural model of neuroinflammation during systemic parasitic infection [44]
2	Судороги	Не проводили	Seizures as a consequence of hyperviscosity syndrome in two dogs naturally infected with <i>Leishmania infantum</i> [54]

ЦНС — центральная нервная система; ПЦР — полимеразная цепная реакция; СМЖ — спинномозговая жидкость; МРТ — магнитно-резонансная томография.

теинурию (табл. 2). ИФА показал высокую концентрацию антител к лейшманиям (162,4 %; значение, соответствующее высокому положительному результату: от 150 до 300 %). При МРТ шейного отдела позвоночника обнаружены аномальные изменения сигнала в сегментах спинного мозга от С1 до С3 и в мускулатуре вдоль позвоночника справа. В список дифференциальных диагнозов были включены воспалительные или инфильтрирующие опухолевые очаги (рис. 3). При исследовании СМЖ обнаружен сильный нейтрофильный плейоцитоз (450 кл/мкл). На основании ухудшения симптомов при лечении преднизолоном и результатов исследования СМЖ возникло подозрение на бактериальный гнойный менингомиелит. Стероидную терапию прекратили и назначили цефтриаксон (30 мг/кг дважды в сутки) и клиндамицин (10 мг/кг дважды в сутки). Через 8 дней после начала антибиотикотерапии собака могла передвигаться. Далее назначили лечение N-мети-

лглюкамина антимономатом (50 мг/кг дважды в сутки) и аллопуринолом (10 мг/кг дважды в сутки). Через три недели функция нервной системы полностью восстановилась. Восемь месяцев спустя собака выглядела совершенно нормально, анализы крови, мочи и МРТ шейного отдела позвоночника не показали отклонений (рис. 3).

Собака 9 была направлена в связи с потерей веса, сильным угнетением, болью в шейном отделе и быстро прогрессирующей неспособностью стоять. При неврологическом обследовании обнаружено угнетение, ригидность шейного отдела, тетрапарез с неспособностью передвигаться, сильнее выраженный слева, и позиционный страбизм слева. На основании клинического обследования возникло подозрение на поражение ствола мозга слева. Основными лабораторными отклонениями были нерегенеративная анемия, тромбоцитопения, повышение концентрации С-реактивного белка, гипергаммаглобулине-

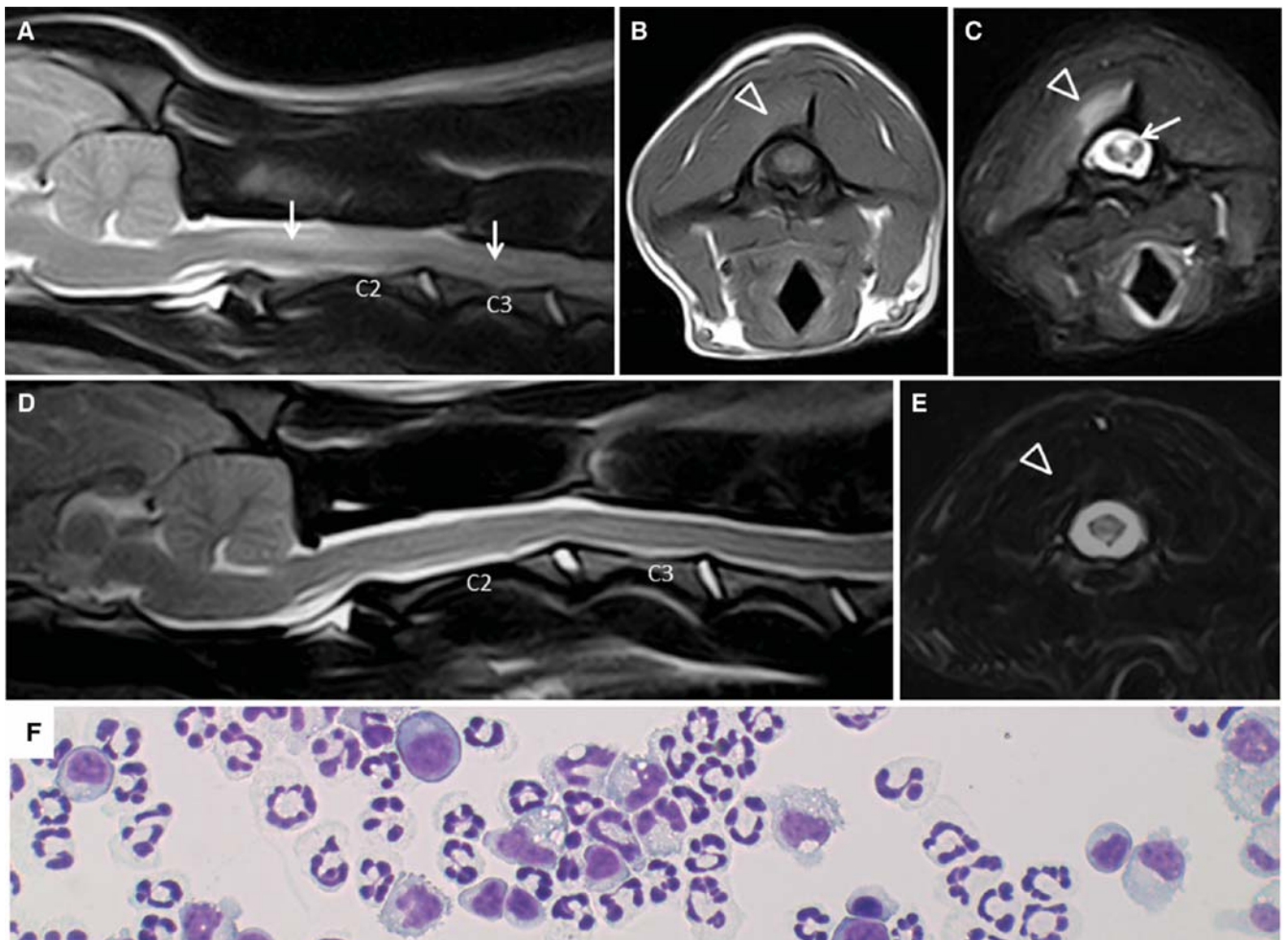


Рис. 3. Собака 7, 2-летний кобель-метис. T2-взвешенное магнитно-резонансное изображение краниальной части шейного отдела позвоночника в средне-сагитальной проекции (А). Поперечное T1-взвешенное изображение (В) и изображение в режиме инверсии-восстановления (STIR) (С) на уровне атлантоосевого сочленения. На T2-взвешенном изображении виден интрамедуллярный гиперинтенсивный очаг от С1 до С3 без анатомической деформации спинного мозга (стрелки). Очаг выглядит изоинтенсивным на T1-взвешенных изображениях (В) и не усиливается после введения гадолиния (не показано). В поперечной проекции виден аномальный гиперинтенсивный очаг на T2-взвешенном изображении и изображении в режиме STIR (С) в правой косой мышце головы (стрелки). Результаты МРТ характерны для миелита и миозита. T2-взвешенное изображение в средне-сагитальной проекции (D) и поперечное изображение в режиме STIR (E) 8 месяцев спустя. Аномальный сигнал в мозговом веществе и мышцах отсутствует. (F) Микрофотография препарата спинномозговой жидкости, взятой из большой цистерны, после центрифугирования. Виден сильный плеоцитоз, что характерно для бактериального менингита (окрашивание красителем Diff-Quik. x40)

мия и протеинурия. При ИФА обнаружена высокая концентрация антител к лейшманиям (181,8 %; значение, соответствующее высокому положительному результату: 150–300 %). Кроме того, ПЦР-РВ показала наличие ДНК лейшманий в крови. МРТ шейного отдела позвоночника показала обширные очаги инфильтрации как в паренхиме, так и в оболочках сегмента С1 спинного мозга и каудальной части продолговатого мозга (рис. 4). В качестве основных дифференциальных диагнозов рассматривались воспалительные и опухолевые заболевания. Было начато лечение N-метилглюкамина антимоном (50 мг/кг дважды в сутки) и преднизолом (2 мг/кг). Пять дней спустя собака умерла от остановки дыхания. Гистологическое исследование после вскрытия показало

обширное кровоизлияние в ствол мозга и краниальную часть шейного отдела спинного мозга, связанное с воспалением хороидного сплетения четвертого желудочка (рис. 4). Результат иммуногистохимического окрашивания хороидного сплетения на антиген лейшманий оказался отрицательным.

Собака 10 была направлена в связи с падениями и дискоординированной походкой на протяжении последних 15 дней. При клиническом осмотре обнаружено генерализованное увеличение лимфатических узлов. Неврологическое обследование показало легкую гиперметрию и падения на правую сторону, отсутствие рефлекса угрозы на обоих глазах, проприоцептивные нарушения всех четырех конечностей и иногда — тремор туловища и головы при произволь-

Таблица 4. Результаты ПЦР-РВ на к-ДНК лейшманий, концентрация белка и результаты определения модифицированного индекса Тиблинга-Линка у собак с негнойным менингоэнцефаломиелитом

		Собака 3	Собака 4	Собака 10
Кровь	ПЦР-РВ (к-ДНК, копий/мл)	1 390 000	7 070 000	1 390 000
	Общий белок (мг/мл)	7 900	11 400	7 900
Спинальная жидкость	ПЦР-РВ (к-ДНК, копий/мл)	10 500	274 000	147 000
	Общий белок (мг/мл)	66	50	34
Модифицированный индекс Линка-Тиблинга		0,9	8,8	24,5

ных движениях. Возникло подозрение на многоочаговый энцефалопатический синдром с преобладанием правосторонней дисфункции мозжечка. При анализе крови и мочи обнаружена нерегенеративная анемия, тромбоцитопения, повышенная концентрация С-реактивного белка, ферритина в сыворотке, гипергаммаглобулинемия и протеинурия. ИФА показал высокую концентрацию антител к лейшманиям (179,2 %; значение, соответствующее высокому положительному результату: от 150 до 300 %) (табл. 2). МРТ головного мозга не показала отклонений. Исследование СМЖ показало умеренный плеоцитоз с мононуклеарными клетками (80 кл/мкл). На основании результатов анализа СМЖ поставлен диагноз негнойного менингоэнцефалита. Результат исследования крови и СМЖ на ДНК кинетопласта лейшманий методом ПЦР-РВ оказался положительным. Через три месяца после лечения преднизолоном (2 мг/кг/сут), N-метилглюкамина антимоном (50 мг/кг дважды в сутки) и аллопуринолом (10 мг/кг дважды в сутки) физические и неврологические симптомы нормализовались, а лабораторные отклонения исчезли.

Собаки с дисфункцией ПНС

У трех собак (собаки 1, 2 и 8) проявлялись признаки поражения ПНС.

Собака 1 направлена в связи с прогрессирующей слабостью на протяжении последних 4 месяцев. Неврологическое обследование показало вялый тетрапарез с неспособностью передвигаться и отсутствием спинномозговых рефлексов, говорящий о диффузной нервно-мышечной дисфункции. Биопсия икроножной мышцы показала тяжелую мышечную атрофию с инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. С другой стороны, гистологическое исследование большеберцового нерва не показало значительных отклонений. Анализы крови и мочи показали нерегенеративную анемию, повышение концентрации С-реактивного белка, гипергаммаглобулинемию и протеинурию. Хотя результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) материала из мышц оказался отрицательным, цитологическое исследование костного мозга выявило амасцитоты. Рентгеновские снимки грудной и брюшной полостей не показали отклонений. На основании результатов клинического, гистологического исследо-

вания, визуальной диагностики и лабораторного исследования был поставлен диагноз полимиозита в результате лейшманиоза [52]. Собаке назначили N-метилглюкамина антимоном (50 мг/кг дважды в сутки) и аллопуринол (10 мг/кг дважды в сутки). Несмотря на улучшение лабораторных показателей, тетрапарез сохранился, и владелец предпочел эутаназию три месяца спустя.

Собака 2 была направлена в связи с генерализованной мышечной атрофией и непереносимостью физических нагрузок на протяжении 10 месяцев. За два месяца до осмотра в нашей клинике собака получала милтефозин. Неврологическое обследование показало тетрапарез с неспособностью передвигаться, генерализованную потерю рефлексов и мышечную атрофию. Клиническая картина была характерна для дисфункции периферической НС. Основные лабораторные отклонения заключались в гипергаммаглобулинемии и выраженной протеинурии (табл. 2). ИФА показал высокую концентрацию антител к лейшманиям (186 %; высоким положительным результатом считается значение от 150 до 300 %). УЗИ грудной и брюшной полостей не выявило отклонений. Результаты электромиографического исследования, измерения скорости проведения по большеберцовому и локтевому двигательному нерву, а также биопсия мышечной и нервной ткани (икроножной мышцы и большеберцового нерва) были характерны для полимиопатии (табл. 1). Гистологическое исследование биоптата мышцы показало диффузный рабдомиолиз, скудную инфильтрацию лимфоцитами и сильный фиброз, вероятно, из-за хронического полимиозита. Результаты ПЦР-РВ образца мышцы на ДНК лейшманий оказались отрицательными. На основании результатов клинического осмотра, гистологического исследования, визуальной диагностики и лабораторных исследований был поставлен диагноз полимиозита, связанного с лейшманиозом [52]. Через три месяца после начала лечения N-метилглюкамина антимоном (50 мг/кг дважды в сутки) и аллопуринолом (10 мг/кг дважды в сутки) наступила ремиссия лабораторных отклонений, однако неврологические отклонения остались стабильными.

У собаки 8 быстро развился тетрапарез. Через два месяца после нашего обследования был поставлен диагноз лейшманиоза и назначено лечение N-метилглюкамина антимоном (50 мг/кг дважды в сутки) и аллопуринолом (10 мг/кг дважды в сутки). На момент обследования в нашей клинике собака по-прежнему получала аллопуринол. Неврологическое обследование показало тетрапарез и генерализованное отсутствие рефлексов, что характерно для диффузной дисфункции ПНС. Электродиагностическое исследование показало положительные острые волны и потенциалы фибрилляции, связанные с замедлением проведения импульсов по большеберцовому и локтевому двигательным нервам.

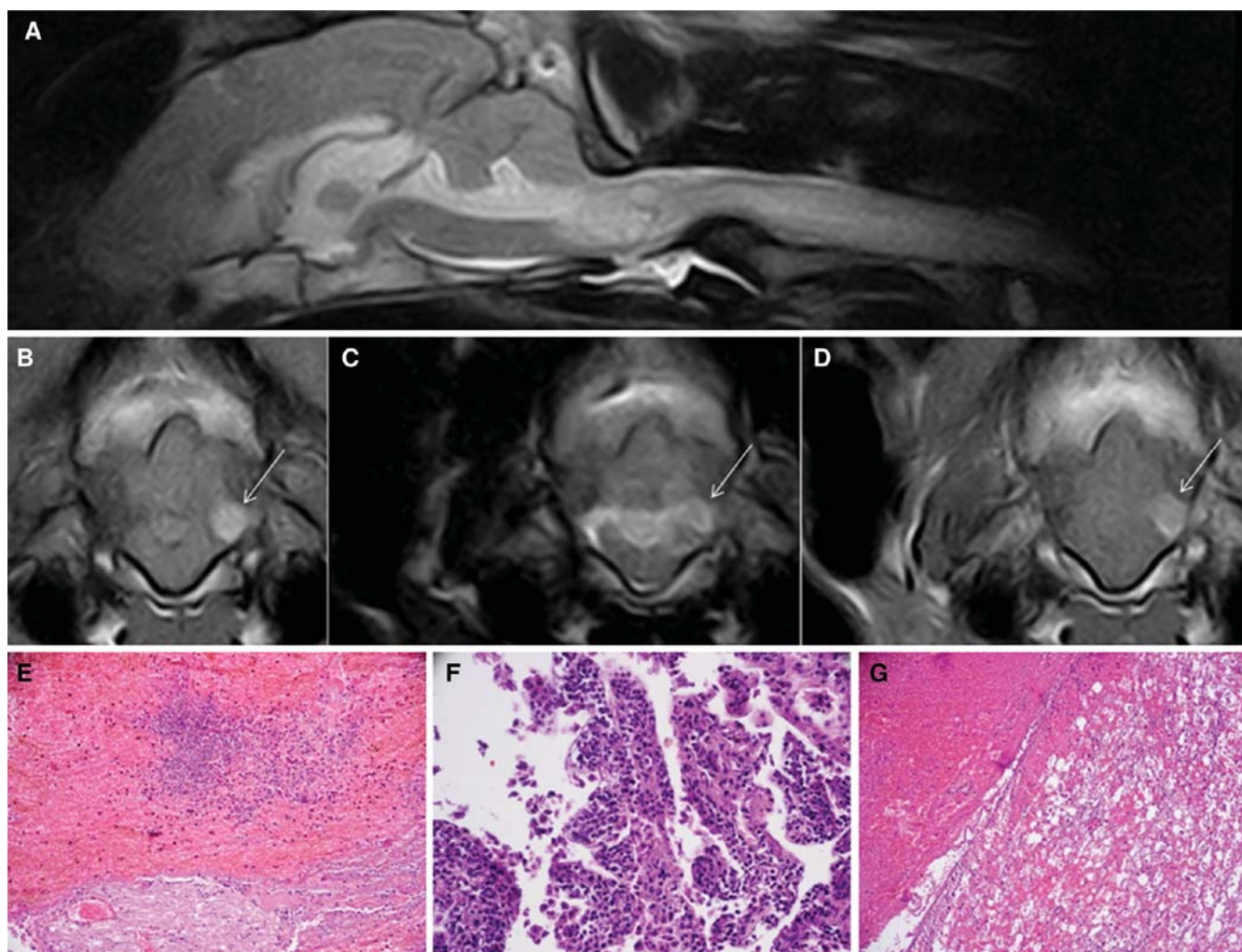


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга и краниальной части шейного отдела спинного мозга у собаки 9. (А) Т2-взвешенное изображение в средне-сагиттальной проекции. Поперечное Т1-взвешенное изображение без контраста (В), Т2-взвешенное изображение (С) и Т1-взвешенное изображение после введения контраста (D), сделанные на уровне четвертого желудочка. Четвертый желудочек выглядит расширенным с обширным округлым очагом, гиперинтенсивным на Т1-взвешенном и изоинтенсивным на Т2-взвешенном изображениях на уровне левого бокового кармана (стрелки). В целом изменения были характерны для инфильтрирующего поражения паренхимы, мозговых оболочек и желудочка с геморрагическим компонентом. (Е) Ствол мозга, гистологический препарат: тяжелое диффузное кровоизлияние и некроз мозга. Окрашивание гематоксилином и эозином. x50. (F) Ствол мозга, гистологический препарат: тяжелый отек и начальная демиелинизация аксонов в большом нервном стволе и обширное кровоизлияние в мозг (слева). (G) Хороидное сплетение, четвертый желудочек, гистологический препарат: тяжелый, хронический, диффузный лимфоцитарно-плазмоцитарный хороидит. Окрашивание гематоксилином и эозином. x250

Биопсия большеберцового нерва и икроножной мышцы показала лимфоцитарную околососудистую инфильтрацию нервов и сосудов мышц (рис. 5). Лечение аллопуринолом прекратили. Собака прошла интенсивную физиотерапию в течение месяца, и через 40 дней неврологические нарушения полностью исчезли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение НС при лейшманиозе редки как у людей, так и у собак [36, 62] (табл. 3). В недавней публикации на эту тему сообщается, что неврологические проявления при лейшманиозе «плохо описаны, возможно, недооценены и почти неизвестны врачам и ветерина-

рам» [36]. Данные о распространенности неврологических симптомов у пораженных собак скудны. В исследовании 215 собак с хронической инвазией в Бразилии всего у 4 % были неврологические отклонения [21].

У людей с лейшманиозом неврологические симптомы связаны в основном с ПНС [6, 19, 27, 31, 59, 69], в то время как поражение ЦНС описано в редких случаях [17, 53]. У животных наиболее частой патологией нервной системы является лимфоцитарно-плазмоцитарный менингоэнцефалит с преобладающим поражением хороидного сплетения и мягкой и паутинной оболочек, которые описаны у собак с лейшманиозом, симптоматическим и бессимптомным [5, 28, 41, 45, 47]. Кроме того, у собак описаны

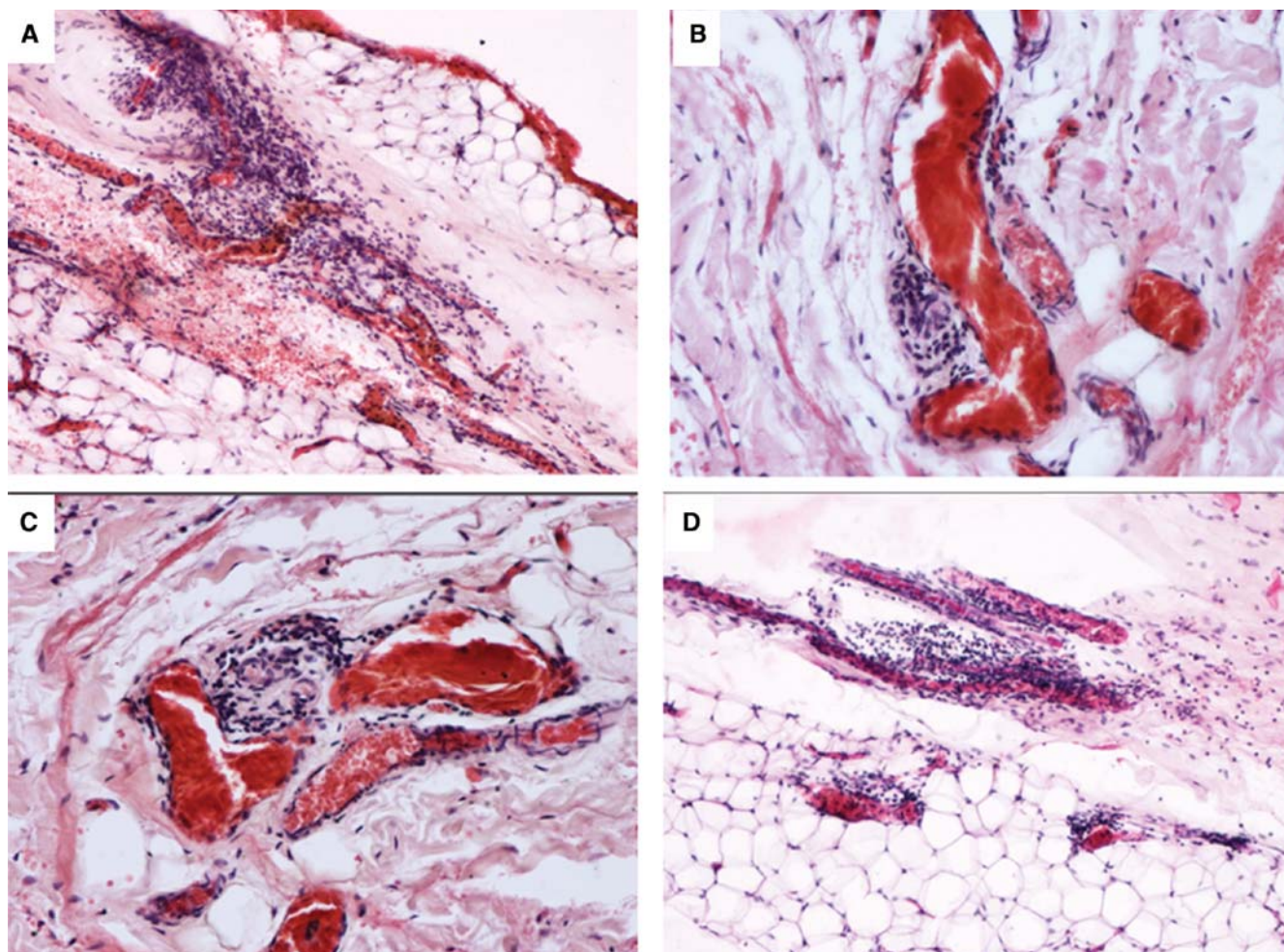


Рис. 5. Гистологические изменения в биоптатах нерва и мышцы собаки 8. (А, В) Большеберцовый нерв: миелиновая оболочка эпинеурия. Скопление лимфоцитов вокруг сосудов, особенно в жировой ткани эпинеурия. (ЕЕ. x10). (С, D) Икроножная мышца. Скопление лимфоцитов вокруг сосудов, особенно артериол эпимизия (ЕЕ. x20)

сосудистые осложнения, связанные главным образом с подтвержденным или предполагаемым васкулитом ЦНС [22, 29]. У двух собак с судорогами и моноклональной гаммапатией, связанной с лейшманиозом, описан синдром чрезмерной вязкости сыворотки [54]. Однако во многих из этих исследований не удалось обнаружить паразитов в головном мозге пораженных собак при исследовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, или иммуногистохимическом окрашивании, хотя ДНК лейшманий обнаруживается в ткани головного мозга собак со спонтанной инвазией [12, 26]. На основании нашего ретроспективного анализа, воспалительные повреждения и сосудистые осложнения представляются основными патологическими изменениями, ответственными за неврологические симптомы у собак с лейшманиозом.

Первая стадия с воспалением в нервной ткани, по-видимому, частично коррелирует с нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) под действием матриксных металлопротеиназ (ММП) [35, 37, 43, 44]. В литературе описана повышенная активность

ММП9 [37] и ММП2 в сыворотке [43], СМЖ [37, 44] у собак при инвазии [35]. При прогрессировании инвазии поврежденный ГЭБ, по-видимому, становится более проницаемым для циркулирующих иммунных комплексов [28], иммуноглобулинов [20], циркулирующих антигенов [24] и воспалительных клеток [45]. Все эти факторы, присутствующие в крови, предположительно играют роль в структурных изменениях ЦНС при лейшманиозе.

Кроме того, возможно, что глиальные клетки играют большую роль в патогенезе неврологических осложнений при висцеральном лейшманиозе. Описана выраженная активация астроцитов и микроглии в головном мозге собак с висцеральным лейшманиозом, а также отмечена положительная корреляция между CD3+Т-лимфоцитами и активацией микроглии [43]. Предполагалось, что присутствие антител к лейшманиям в ЦНС способно активировать глиальные клетки посредством рецепторов микроглии в Fc-области иммуноглобулина G [46, 56]. После активации микроглии и астроциты вырабатывают хемокины [42], усиливающие миграцию лейко-

цитов из капилляров в нервную ткань, переводя воспалительные стимулы в постоянную форму [64]. Эти данные дают основания полагать, что для инициации иммунологической реакции необязательно присутствие цельных паразитов в головном мозге [40, 42].

У 3 из 10 собак в нашем исследовании (собаки 3, 4 и 10) обнаружено негнойное воспаление ЦНС при положительном результате анализа крови и СМЖ на ДНК лейшманий методом ПЦР-РВ (табл. 1). Результаты цитологического анализа СМЖ согласуются с данными недавнего исследования [46]. Кроме того, чтобы убедиться в отсутствии загрязнения образца СМЖ кровью, результаты ПЦР-РВ анализировали при помощи модифицированного индекса Линка-Тибблинга [33]. Индекс Линка-Тибблинга считается надежным методом демонстрации интраклеточного синтеза специфических иммуноглобулинов как в медицине, так и в ветеринарии [16, 46, 65]. При этих обстоятельствах мы приняли во внимание содержание ДНК кинетопласта лейшманий (число копий к-ДНК/мл) и общего белка (мг/мл) в СМЖ и сравнили его с показателями крови, взятой в это же время. Модифицированный индекс Линка-Тибблинга более 0,7 [16] у всех исследованных собак доказывает наличие паразита (или его ДНК) в ЦНС (табл. 4). В небольшом числе работ описаны паразиты в ЦНС собак [38, 47, 71] и людей [53].

С другой стороны, при вскрытии собак без неврологических нарушений были обнаружены гистологические изменения головного мозга [5, 26, 40, 41, 45, 47].

В качестве объяснения гистологических изменений у собак без неврологических симптомов предполагалось, что клинический осмотр этих пациентов проводился на ранних стадиях заболевания. Фактически все эти исследования проводились в Бразилии, где региональные законы требуют эвтаназии любой собаки при диагнозе висцерального лейшманиоза. Вероятно, если бы за этими собаками наблюдали дольше, частота неврологических симптомов была бы выше [45]. С этим утверждением согласуется то, что у всех трех собак (собаки 3, 4 и 10) с воспалительными неврологическими изменениями была сильная гипергаммаглобулинемия (собаки 4 и 10) или клинические симптомы, присутствовавшие несколько месяцев (собаки 3 и 4); это дает основания полагать, что поражение ЦНС в большей степени характерно для хронического лейшманиоза.

Мнения по поводу иммуносупрессивной терапии при лейшманиозе противоречивы. Многие авторы не рекомендуют лечение преднизолоном, хотя в некоторых случаях возможно кратковременное применение в противовоспалительных дозах [61]. К сожалению, данных о выборе лечения для собак с менингоэнцефаломиелитом на фоне лейшманиоза нет. Судя по хорошим результатам у наших собак и сохранению неврологических симптомов в двух случаях (3 и 10) несмотря на препараты против лейшманий, при

негнойном менингоэнцефаломиелите на фоне лейшманиоза можно рекомендовать преднизон в иммуносупрессивных дозах.

В литературе хорошо описана хроническая воспалительная полимиопатия у собак с лейшманиозом [48, 69]. Нашим собакам с полимиозитом и сопутствующим лейшманиозом диагноз ставился по результатам лабораторных анализов (гипергаммаглобулинемия со снижением соотношения альбумина/глобулина), серологического (собака 2) или паразитологического (собака 1) исследования. Сопутствующие инфекционные заболевания исключили (исследование образцов мышечной ткани на *Toxoplasma* и *Neospora* методом ПЦР-РВ дало отрицательный результат). Рентгеновские снимки грудной клетки и УЗИ брюшной полости не показали выраженных отклонений. Кроме того, лабораторные отклонения исчезли после лечения лейшманиоза. У собак с лейшманиозом полимиозит проявляется как слабо-выраженная субклиническая и хроническая миопатия, ведущая только к атрофии мышц и непереносимости физических нагрузок [48, 69]. И наоборот, у собак с полимиозитом, связанным с лейшманиозом, в этой серии случаев обнаружены тяжелые неврологические нарушения в форме тетрапареза с неспособностью передвигаться. Кроме того, в ветеринарной литературе в настоящее время нет данных о прогнозе при ЛС. Наши собаки получали лечение N-метилглюкамина антимономатом и аллопурином, однако улучшения неврологических симптомов не произошло. Исход у этих пациентов дает основания предполагать неблагоприятный прогноз в случаях, когда лечение не начато немедленно, вероятно, в связи с тяжелой необратимой мышечной атрофией.

Сосудистые осложнения диагностированы у собак 5, 6 и 9. У этих собак клинические симптомы были связаны с предположительной сосудистой многоочаговой миелопатией (собака 5), предполагаемым кровоизлиянием в головной мозг (собака 6) и диффузными кровоизлияниями в ЦНС, подтвержденными гистологически (собака 9). Лимфоцитарная инфильтрация нервов и мышц у собаки 8 относится к невыясненной категории. Кроме лейшманиоза, к распространенным общим отклонениям у собак 5 и 6 относились сильная гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия и протеинурия. Все эти состояния могут вызвать повреждение сосудов и (или) ухудшить перфузию [50]. Описанные ранее случаи множественных инфарктов головного мозга при лейшманиозе собак дают основания предполагать, что васкулит в ЦНС является наиболее вероятной причиной ишемического инсульта [29]. Васкулит описан как распространенная особенность лейшманиоза [34, 55, 67] и обусловлен отложением иммунных комплексов в стенках кровеносных сосудов [1, 70]. У наших собак не было признаков системного васкулита. Тем не менее при лейшманиозе описаны неврологические симптомы на фоне воспаления сосудов ЦНС

без системного васкулита [58]. Кроме того, гипергаммаглобулинемия может повысить вязкость сыворотки и (или) уменьшить способность тромбоцитов к адгезии из-за покрывающего эффекта глобулинов [23, 63]. Интересно отметить, что у собаки 5 обнаружена сильная гипергаммаглобулинемия и носовое кровотечение в сочетании с острыми временными неврологическими симптомами, что дает основания предполагать нарушение тромбоцитов и (или) чрезмерную вязкость крови в качестве возможных причин. Такие патологические механизмы хорошо описаны у собак с лейшманиозом и носовыми кровотечениями, при этом склонность к кровотечениям приписывают главным образом нарушениям тромбоцитов под действием гиперглобулинемии и повышенной вязкости крови [50]. Тромбоцитопению и тромбоцитопатию, вызванную гиперглобулинемией, также можно рассматривать в качестве возможных причин, лежащих в основе геморрагической энцефаломиелопатии у собаки 9.

Собаке 8 поставлен окончательный гистологический диагноз околосоудистой лимфоцитарной инфильтрации сосудов нервов и мышц (рис. 5). Насколько нам известно, такие изменения нервов и мышц ранее не описаны у собак.

В медицине дифференцировать невропатии вследствие васкулита от неспецифического воспаления с околосоудистой воспалительной инфильтрацией нелегко [60]. Невропатии вследствие васкулита подразделяют на установленные и вероятные [9]. Околосоудистую воспалительную инфильтрацию мононуклеарными клетками без некроза или клеточной инфильтрации внутри стенки считают ранней и легкой стадией повреждения артерий, согласно Dusk *et al.* [18]. С другой стороны, некоторые авторы не считают это изменение достаточным критерием для постановки предположительного диагноза васкулита [10, 14, 15]. В настоящее время диагноз вероятного васкулита ставится при воспалительной инфильтрации тканей вокруг сосудов и стенок сосудов в сочетании с выраженной Уоллеровой дегенерацией, асимметричной гибелью нервных волокон или признаками повреждения сосудов в прошлом (отложения гемосидерина или закупорка фиброзной тканью с реканализацией или без [9].

У наших собак в нервной и мышечной тканях обнаружена лишь околосоудистая клеточная инфильтрация без описанных ранее дополнительных гистологических изменений. Кроме того, собака получала аллопуринол в течение трех месяцев, и через 45 дней после прекращения терапии отмечено полное восстановление. У людей, получающих аллопуринол, описаны реакции гиперчувствительности к препарату в форме васкулита и некротизирующего артериита как в ЦНС [57], так и в ПНС [49]. Кроме того, описан случай периферической нейропатии, вызванной аллопуринолом, у мужчины при длительном лечении, а после отмены препарата неврологические симптомы уменьшились [8]. В ветеринарной

литературе описан случай некротизирующего васкулита в спинном мозге собаки с лейшманиозом во время лечения аллопуринолом. Предполагали, что препарат играл роль в повреждении сосудов [22]. У собаки 8 подозрения на полинейропатию, вызванную аллопуринолом, хорошо обоснованы, хотя нельзя исключить заражение лейшманиями в прошлом.

Гнойный менингомиелит и бактериальный миозит у собаки 7, вероятно, развились из-за подавления иммунитета в результате лейшманиоза. При висцеральном лейшманиозе паразит выживает в организме собаки за счет ослабления иммунной системы и индукции подавления иммунитета [3, 4, 11, 51]. По-видимому, лейшманиоз приводит к подавлению как врожденного, так и специфического иммунитета. Таким образом, ослабление функции нейтрофилов, Т-лимфоцитов и макрофагов предрасполагает к сопутствующим инфекциям, особенно на более поздних стадиях лейшманиоза [2, 4, 11, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это исследование подтвердило возможность неврологических осложнений при лейшманиозе и дало сведения о лечении и прогнозе при специфических связанных неврологических синдромах. Кроме того, следует отметить, что дополнительные клинические симптомы, характерные для лейшманиоза, присутствовали всего у 4 из 10 собак, включенных в это исследование. Таким образом, на основании этих данных можно заключить, что включение лейшманиоза в список дифференциальных диагнозов при неврологических синдромах у собак обоснованно, даже при отсутствии данных анамнеза и (или) клинических признаков, указывающих на инвазию. Кроме того, результаты МРТ и анализа СМЖ собак с негнойным менингоэнцефаломиелитом, по-видимому, не очень специфичны для этой инвазии. Тем не менее у всех собак с негнойным менингоэнцефалитом анализ СМЖ на лейшманию методом ПЦР-РВ дал положительный результат, что говорит о высокой чувствительности этого диагностического метода.

В целом патологические изменения, обнаруженные у этих собак, дают основания предполагать пять основных вероятных и (или) известных патологических механизмов неврологических осложнений: (1) прямое воздействие паразитов на НС, (2) иммуноопосредованные повреждения, связанные с лейшманиозом, (3) сосудистые осложнения, вызванные косвенными эффектами лейшманий, (4) осложнения вследствие подавления иммунитета под действием лейшманий и (5) осложнения, предположительно связанные с медикаментозным лечением. Все патогенетические механизмы сложно включить в строгую классификацию; также возможно, что некоторые из них действуют на разных стадиях заболевания либо на момент обнаружения неврологических нарушений действует более одного механизма.

Благодарности

Авторы благодарят д-ра Марко Калдина, д-ра Томмазо Фурланелло и д-ра Марко Рондену из ветеринарной клиники Сан-Марко, Падуя, Италия, и д-ра Марию Терезу Мандара с факультета ветеринарии, Университет Перуджи, за неоценимую помощь.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Литература

- Affolter, V. K. (1997) Pathogenesis of vasculitis. Proceedings of the 14th Annual European Society of Veterinary Dermatologists/European College of Veterinary Dermatology Congress, September 5 to 7. Pisa, Italy, pp 147–150.
- Almeida, B. F. M., Narciso, L. G., Bosco, A. M., et al. (2013) Neutrophil dysfunction varies with the stage of canine visceral Leishmaniasis // *Veterinary Parasitology* 196, 6–12.
- Almeida, M. C., Vilhena, V., Barral, A., et al. (2003) Leishmanial infection: analysis of its first steps // *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 98, 861–870.
- Al Mofleh, I. A. (1987) A macrophage immunosuppression induced by *Leishmania major* in BALB/c mice // *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 38, 93–96.
- Anderson, D. C., Buckner, G., Glenn, L., et al. (1980) Endemic canine Leishmaniasis // *Veterinary Pathology* 17, 94–96.
- Attarian, S., Serratrice, J., Mazodier, C., et al. (2003) Guillan-barres syndrome revealing visceral Leishmaniasis in an immunocompetent women // *Revue Neurologique* 159, 1046–1048.
- Awasthi, A., Mathur, R. H. & Saha, B. (2004) Immune response to *Leishmania* infection // *The Indian Journal of Medical Research* 119, 238–258.
- Azulay, J. P., Blin, O., Valentin, P., et al. (1993) Regression of allopurinol-induced peripheral neuropathy after drug withdrawal // *European Neurology* 33, 193–194.
- Bennett, D. L. H., Gorves, M., Blake, J., et al. (2008) The use of nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitis: a 5 year retrospective study // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 79, 1376–1381.
- Blaes, F. (2015) Diagnosis and therapeutic options for peripheral vasculitic neuropathy // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 7, 45–55.
- Buchmuller-Rouiller, Y. & Manuel, J. (1987) Impairment of the oxidative metabolism of mouse peritoneal macrophages by intracellular *Leishmania* spp // *Infection and Immunity* 55, 587–593.
- Cardinot, C. B., Silva, J. E., Yamatogi, R. S., et al. (2016) Detection of *Ehrlichia canis*, *Babesia vogeli*, and *Toxoplasma gondii* DNA in the brain of dogs naturally infected with *Leishmania infantum* // *Journal of Parasitology* 102, 275–279.
- Cauduro, A., Favole, P., Lorenzo, V., et al. (2011) Paraparesis caused by vertebral canal leishmaniotic granuloma in a dog // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 398–399.
- Collins, M. P. & Periquet, M. I. (2008) Isolated vasculitis of the peripheral nervous system // *Clinic and Experimental Rheumatology* 26, 118–130.
- Collins, M. P., Dyck, P. J. B. & Gronseth, G. S. (2010) Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary // *Journal of the Peripheral Nervous System* 15, 176–184.
- Denes, E., Labachb, C., Duroxa, H., et al. (2010) Intrathecal synthesis of specific antibodies as a marker of herpes simplex encephalitis in patients with negative PCR // *Swiss Medical Weekly* 140, w13107.
- Diniz, L. M. O., Duani, H., Freita, C. R., et al. (2010) Neurological involvement in visceral Leishmaniasis: case report // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 43, 743–745.
- Dyck, P. J., Conn, D. L. & Okazaki, H. (1972) Necrotizing angiopathic neuropathy: three dimensional morphology of fiber degeneration related to sites of occluded vessels // *Mayo Clinics Proceedings* 47, 461–475.
- Elhassan, A. M., Ali, M. S., Zijlstra, E., et al. (1992) Post Kala-azar dermal leishmaniasis in the Sudan: peripheral neural involvement // *International Journal of Dermatology* 31, 400–403.
- Feitosa, M. M., Ikeda, F. A., Bonello, F. L., et al. (2005) Cerebrospinal fluid (CSF) evaluation in dogs naturally infected with visceral leishmaniasis, with and without neurological symptoms // *Veterinaria Noticias* 11, 61–69.
- Feitosa, M. M., Ikeda, F. A., Luvizotto, M. C., et al. (2000) Aspectos clinicos de caes com Leishmaniose visceral no municipio de Aracatuba — Sao Paulo (Brasil) // *La Clinica Veterinaria* 28, 36–44.
- Font, A., Mascort, J., Altimira, J., et al. (2004) Acute paraplegia associated with vasculitis in a dog with leishmaniasis // *Journal of Small Animal Practice* 45, 199–201.
- Forrester, S. D. & Rogers, K. S. (2000) Hyperviscosity syndrome. In: *Schalm's Veterinary Hematology*. Eds B. F. Feldman, J. G. Zinkl and N. C. Jain. Lippincot Williams & Wilkins, Baltimore, MD, USA, pp 929–931.
- Garcia-Alonso, M., Nieto, A. G., Blanc, A., et al. (1996) Presence of antibodies in the aqueous humour and cerebrospinal fluid during *Leishmania* infections in dogs. Pathological features at the central nervous system // *Parasite Immunology* 18, 539–546.
- Gradoni, L. (1999) Epizootiology of canine leishmaniasis in southern Europe. In: *Canine Leishmaniasis: An Update*. Ed R. Killick-Kendrick. Hoechst Roussel Vet, Wiesbaden, Germany, pp 32–39.
- Grano, F. G., Melo, G. D., Belinchon-Lorenzo, S., et al. (2014) First detection of *Leishmania infantum* DNA within the brain of naturally infected dogs // *Veterinary Parasitology* 204, 376–380.
- Hashim, F. A., Ahmed, A. E., el Hasan, M., et al. (1995) Neurologic changes in visceral leishmaniasis // *American Journal of Tropical Medicine* 52, 149–154.
- Ikeda, F. A., Laurenti, M. D., Corbett, C. E., et al. (2007) Histological and immunohistochemical study of the central nervous system of dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania chagasi)* // *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 44, 5–11.
- Jose-Lopez, R., De la Fuente, C. & Anor, S. (2012) Presumed brain infarctions in two dogs with systemic leishmaniasis // *Journal of Small Animal Practice* 53, 554–557.
- Jose-Lopez, R., De la Fuente, C., Pumarola, M., et al. (2014) Intramedullary spinal cord mass presumptively associated with leishmaniasis in a dog // *Journal of American Veterinary Medical Association* 244, 200–204.
- Kubba, R., el Hassa, A. M., Al-Gindan, Y., et al. (1987) Peripheral nerve involvement in cutaneous leishmaniasis (old world) // *International Journal of Dermatology* 26, 527–531.
- Lima, V. M. F., Goncalves, M. E., Ikeda, F. A., et al. (2003) Anti-Leishmania antibodies in cerebrospinal fluid from dogs with visceral leishmaniasis // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 36, 485–489.
- Link, H. & Tibbling, G. (1977) Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 37, 397–401.
- Lopez, R., Lucrena, R., Novales, M., et al. (1996) Circulating immune complexes and renal function in canine leishmaniasis // *Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe B* 43, 469–474.

35. Machado, G. F., Melo, G. D., Moraes, O. C., et al. (2010) Differential alterations in the activity of matrix metalloproteinases within the nervous tissue of dogs in distinct manifestations of visceral Leishmaniasis // *Veterinary Immunology and Immunopathology* 136, 340–345.
36. Maia, C. S. F., Monteiro, M. C., Gavioli, E. C., et al. (2015) Neurological disease in human and canine leishmaniasis-clinical features and immunopathogenesis // *Parasite Immunology* 37, 385–393.
37. Marangoni, N. M., Melo, G. D., Moraes, O. C., et al. (2011) Levels of matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 in the cerebrospinal fluid of dogs with visceral leishmaniasis // *Parasite Immunology* 33, 330–334.
38. Marquez, M., Pedregosa, J. R., Lopez, J. et al. (2013) *Leishmania amastigotes* in the central nervous system of a naturally infected dog // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 25, 142–146.
39. Mauricio, I. L., Stothard, J. R. & Miles, M. A. (2000) The strange case of *Leishmania chagasi* // *Parasitology Today* 16, 188–189.
40. Melo, G. D. & Machado, G. F. (2009) Choroid plexus involvement in dogs with spontaneous visceral Leishmaniasis: a histopathological investigation // *Brazilian Journal of Veterinary Pathology* 2, 69–74.
41. Melo, G. D. & Machado, G. F. (2011) Glial reactivity in dogs with visceral Leishmaniasis: correlation with T lymphocyte infiltration and with cerebrospinal fluid anti-*Leishmania* antibody titres // *Cell and Tissue Research* 346, 293–304.
42. Melo, G. D., Seraguci, T. F., Schweigert, A., et al. (2013) Pro-inflammatory cytokines predominate in the brains of dogs with visceral leishmaniasis: a natural model of neuroinflammation during systemic parasitic infection // *Veterinary Parasitology* 192, 57–66.
43. Melo, G. D., Marangoni, N. R., Marcondes, M., et al. (2011) High levels of serum matrix metalloproteinases in dogs with natural visceral leishmaniasis: a preliminary report // *Veterinary Journal* 188, 243–245.
44. Melo, G. D., Marcondes, M. & Machado, G. F. (2012) Canine cerebral Leishmaniasis: potential role of matrix metalloproteinase-2 in the development of neurological disease // *Veterinary Immunology and Immunopathology* 148, 260–266.
45. Melo, G. D., Marcondes, M., Vasconcelos, R. O., et al. (2009) Leucocytes entry into the CNS of *Leishmania chagasi* naturally infected dogs // *Veterinary Parasitology* 162, 248–256.
46. Melo, G. D., Grano, F. G., Silva, J. E. S., et al. (2015) Blood brain barrier disruption during spontaneous canine visceral Leishmaniasis // *Parasite Immunology* 37, 635–645.
47. Nieto, C. G., Vinuelas, J., Blaco, A., et al. (1996) Detection of *Leishmania infantum* amastigote in canine choroid plexus // *Veterinary Records* 139, 346–347.
48. Paciello, O., Oliva, G., Gradoni, L., et al. (2009) Canine inflammatory myopathy associated with *Leishmania infantum* infection // *Neuromuscular Disorders* 19, 124–130.
49. Pagnoux, C. & Guillevin, L. (2005) Peripheral neuropathy in systemic vasculitides // *Current Opinion in Rheumatology* 17, 41–48.
50. Petanides, T. A., Koutinas, A. F., Mylonakis, M. E., et al. (2008) Factors associated with the occurrence of epistaxis in natural canine Leishmaniasis (*Leishmania infantum*) // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 866–872.
51. Pinelli, E., Killick-Kendrick, R., Wagenaar, J., et al. (1994) Cellular and humoral immune in dogs experimentally and naturally infected with *Leishmania infantum* // *Infection and Immunity* 62, 229–235.
52. Podell, M. (2002) Inflammatory myopathies // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 32, 147–167.
53. Prasad, L. S. & Sen, S. (1996) Migration of *Leishmania donovani* amastigotes in the cerebrospinal fluid // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 55, 652–654.
54. Proverbio, D., Spada, E., Perego, R., et al. (2016) Seizures as a consequence of hyperviscosity syndrome in two dogs naturally infected with *Leishmania infantum* // *Journal of the American Animal Hospital Association* 52, 119–123.
55. Pumarola, M., Brevik, L., Badiola, J., et al. (1991) Canine leishmaniasis associated with systemic vasculitis in two dogs // *Journal of Comparative Pathology* 105, 279–286.
56. Rock, R. B., Gekka, G., Hu, S., et al. (2004) Role of microglia in CNS infections // *Clinical Microbiology Reviews* 17, 942–964.
57. Rothwell, P. M. & Grant, R. (1996) Cerebral vasculitis following allopurinol treatment // *Postgraduate Medical Journal* 72, 119–120.
58. Sanchez, D., Navalon I., Font A., et al. (2007) Central nervous system involvement induced by *Leishmania infantum* in a dog. Proceedings of the European Society of Veterinary Neurology, September 27 to 29. Bern, Switzerland, p 9.
59. Satti, M. B., El Hassan, A. M., Al-Gindan, Y., et al. (1989) Peripheral neural involvement in cutaneous Leishmaniasis. A pathologic study of human and experimental animal lesions // *International Journal of Dermatology* 28, 243–247.
60. Shin, J. O. (2014) Vasculitis. In: *Vasculitic neuropathy*. 2nd edn. Eds G. V. Ball and J. L. Bridges. Oxford University Press, New York, USA, p 162.
61. Slappendel, R. J. & Ferrer, L. (1998) Leishmaniasis. In: *Infectious diseases of the dog and the cat*. 2nd edn. Ed C. E. Green. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, pp 450–458.
62. Solano-Gallego, L., Kuotinas, A., Miro, G., et al. (2009) Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniasis // *Veterinary Parasitology* 165, 1–18.
63. Stockham, S. L. & Scott, M. A. (2002) Proteins. In: *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. Eds S. L. Stockham and M. A. Scott. Iowa State Press, Ames, Iowa, USA, pp 251–276.
64. Strack, A., Asensio, V. C., Campbell, I. L., et al. (2002) Chemokines are differentially expressed by astrocytes, microglia and inflammatory leukocytes in *Toxoplasma* encephalitis and critically regulated by interferon // *Acta Neuropathologica* 103, 458–468.
65. Tippold, A., Pfister, H., Zurbriggen, A., et al. (1994) Intrathecal synthesis of major immunoglobulin classes in inflammatory diseases of the canine CNS // *Veterinary Immunology and Immunopathology* 42, 149–159.
66. Toplu, N. & Aydogan, A. (2011) An immunohistochemical study in cases with usual and unusual clinicopathological findings of canine visceral leishmaniasis // *Parasitology Research* 109, 1051–1057.
67. Torrent, E., Leiva, M., Segale, J., et al. (2005) Myocarditis and generalized vasculitis associated with leishmaniasis in a dog // *Journal of Small Animal Practice* 46, 549–552.
68. Travi, B. L., Ferro, C., Cadena, H., et al. (2002) Canine visceral leishmaniasis: dog infectivity to sand flies from non-endemic areas // *Research in Veterinary Science* 72, 83–86.
69. Vamvakidis, C. D., Koutinas, A. F., Kanakoudis, G., et al. (2000) Masticatory and skeletal muscle myositis in canine leishmaniasis (*Leishmania infantum*) // *Veterinary Records* 146, 698–703.
70. Veress, B. & El Hassan, A. M. (1986) Vascular changes in human leishmaniasis: a light microscope and immunohistological study // *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 80, 183–188.
71. Vinuelas, J., Garca-Alonso, M., Ferrando, L., et al. (2001) Meningeal leishmaniasis induced by *Leishmania infantum* in naturally infected dogs // *Veterinary Parasitology* 101, 23–27.

Транслокация бактерий при тяжелых заболеваниях

Транслокация бактерий — переход кишечных бактерий в другие ткани, известный своей ролью в повышении заболеваемости и смертности при тяжелых заболеваниях. В этом обзоре описана патологическая физиология транслокации бактерий, механизмы защиты организма хозяина и обзоры доказательств в пользу способов клинического лечения тяжелобольных пациентов, направленных на максимальное снижение риска отрицательных исходов, связанных с бактериальной транслокацией.

T. Krentz¹ and S. Allen

Journal of Small Animal Practice (2017) 58, 191–198

DOI: 10.1111/jsap.12626

Принято: 8 ноября 2016 г.;

опубликовано онлайн: 10 февраля 2017 г.

Отделение неотложной помощи и критических состояний, специализированный ветеринарный госпиталь Массачусетса, Вобурн, 01801, США

¹ Для переписки: tkrentz@sagecenters.com

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация бактерий (ТБ) — это проникновение жизнеспособных бактерий или их продуктов из кишечника в другие ткани [46]. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) млекопитающих обитают триллионы микроорганизмов, большинство — в ободочной кишке [77]. Полагают, что снижение перфузии и ухудшение доставки кислорода в ЖКТ приводит к повышению проницаемости кишечника, что ведет к транслокации нормальной кишечной микрофлоры [66]. Путь ТБ исследован у людей и животных. Проводились исследования людей с травмами [89], в которых анализировались образцы крови из воротной вены (ВВ), взятые через катетер, на признаки транслокации бактерий или эндотоксина. Всего в 2 % образцов из ВВ при посеве обнаружен положительный рост, эндотоксин отсутствовал в крови из воротной вены или системном кровообращении. Эксперименты на грызунах для изучения пути транслокации дают основания полагать, что лимфа из брыжеечных сосудов — значимый путь ТБ [83]. При микробиологическом исследовании брыжеечных лимфатических узлов (БЛУ) обнаружено, что частота ТБ у людей при экстренной лапаротомии составляет от 14 до 21 % [84]. Ветеринарные исследования по оценке популяций собак показали частоту ТБ 52 % у здоровых собак при овариогистерэктомии (по результатам посева БЛУ) и 19 % у собак с геморрагическим гастроэнте-

ритом (ГГЭ) по результатам исследования образцов из ВВ [29, 120].

Методы подтверждения ТБ также являются темой активных исследований. Множество молекул оценивалось в качестве потенциальных биомаркеров ТБ, в том числе бактериальная ДНК, растворимый CD14, ЛПС/эндотоксин, белок, связывающий липополисахариды, кальпротектин и про-кальцитонин [72]. Каждый маркер имеет свои преимущества и недостатки, и ни один не признан более предпочтительным; необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью оценить возможности их применения для диагностики ТБ. Бактериальная ДНК и ЛПС представляют собой микробные компоненты, связанные с выраженной воспалительной реакцией вне кишечника, однако частота обнаружения обоих компонентов различается [52, 74]. Кальпротектин — белок, связывающий кальций, присутствующий в нейтрофилах, моноцитах и макрофагах и устойчивый к разрушению при перемещении по кишечнику [121]. Возможно, это самый многообещающий биомаркер, так как сильно коррелирует с ТБ и его легко определить при анализе кала [53].

Мнения по поводу клинической значимости ТБ и ее связи с сепсисом в результате выхода кишечного содержимого противоречивы, поскольку эти процессы могут происходить независимо друг от друга [33]. Тем не менее установлена взаимосвязь между нарушением моторики кишечника и чрезмерным ростом микрофлоры, который может предрасполагать к ТБ [97]. Застой содержимого кишечника в сочетании с омертвением кишечной стенки может резко повысить численность бактерий; за 6 часов непроницаемости кишечника количество бактерий возрастает с 10^2 – 10^4 /мл содержимого до 10^8 – 10^{11} /мл содержимого [102]. Хотя ТБ — клиническое явление, связанное с повышением частоты септических осложнений у людей [78], в ветеринарии эта зависимость пока не установлена. Недавнее ретроспективное исследование показало, что ни у всех пациентов с положительным диагнозом бактериемии развивались септические осложнения, и частота положительных результатов микробиологического посева составила 14,9 % у собак и 13,4 % у кошек [50]. Сходным образом не было обнаружено различий в частоте ТБ между пациентами с острой геморрагической диареей, получающими амоксициллин/клавулановую кислоту или плацебо, а также в тяжести клинических признаков, лабораторных отклонений, длительности госпитализации (ДГ) или смертности [119].

Основное опасение, связанное с ТБ, заключается в риске септических осложнений. Сепсис определяется как угрожающая жизни дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции ответа орга-

низма на инфекцию [109] и сопровождающаяся высокой смертностью животных — от 21 до 57 % [4, 27, 68].

Энтеропатогенные бактерии — источник ТБ после дисбиоза и нарушения барьерной функции [11]. Лечение, направленное на ограничение ТБ, включает восстановление кровоснабжения кишечника, раннее начало энтерального питания (ЭП), сохранение нормальной микрофлоры ЖКТ и защиту барьерной функции ЖКТ [3, 32, 81].

ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА

Основной механизм защиты от ТБ — предотвращение кишечного дисбактериоза и ограничение адгезии бактерий. Дисбактериоз представляет собой сдвиг в составе микробиоты со снижением числа полезных бактерий (анаэробов, таких как *Bacteroides* и *Fusobacterium*) и повышением числа потенциально патогенных бактерий (например, *Enterococcus*, *Staphylococcus* и *Escherichia coli*) [38]. Отношения между организмом и его микрофлорой симбиотические и дают хозяину много преимуществ [12]. Биомасса нормальных бактерий (комменсальная микрофлора, местная микробиота) противодействует патогенным бактериям за счет прямой конкуренции за источники питания и места прикрепления к эпителиальному барьеру. Кроме того, комменсалы образуют антимикробные факторы, в том числе молочную кислоту, короткоцепочечные жирные кислоты и бактериоцины, ограничивающие рост патогенных бактерий [42].

Кишечная лимфоидная ткань (КЛТ) — самая крупная лимфоидная система в организме, состоящая из Пейеровых бляшек тонкого кишечника, изолированных лимфоидных фолликулов, БЛУ и собственной пластинки слизистой оболочки. В собственной пластинке дендритные клетки служат антиген-представляющими клетками для Т-лимфоцитов БЛУ, в то время как макрофаги фагоцитируют бактерии и секретируют цитокины для поддержания местного иммунитета [51]. Плазматические клетки собственной пластинки секретируют IgA, который поступает в просвет кишечника путем транцитоза, ограничивая адгезию бактерий и их поступление в эпителий [2]. Эпителиальный барьер ЖКТ сам по себе защищает организм и служит физическим барьером против ТБ. Энтероциты соединены серией белков, образующих межклеточные плотные контакты, ограничивая проницаемость. Слизистый слой состоит из внутреннего водного слоя, эпителиального поверхностного слоя (фосфолипиды, гелеобразное покрытие и эпителиальные клетки), субэпителиальной соединительной ткани и эндотелия капилляров [41]. В сочетании с перистальтикой кишечника, выработка слизи ограничивает способность бактерий к адгезии, а плотные контакты ограничивают перемещения бактерий по клеткам [128].

Печень и ЖКТ имеют тесную анатомическую взаимосвязь, и печень получает 75 % своей крови через ВВ [79]. Повреждение эпителия ЖКТ может дать бактериям и эндотоксинам возможность проникнуть в печень через систему воротной вены [118]. Эндотелиальные клетки в стенке синусоидов печени, Купферовы клетки в области ворот и лимфоциты печени удаляют микроорганизмы и их продукты из крови в системе воротной вены [63].

Желчные кислоты (ЖК), синтезирующиеся в печени, влияют на микробиоту прямо или косвенно [91]. Активация ядерных рецепторов, активируемых внутриклеточными лигандами, таких как фарнезоидный X-рецептор (ФХР), запускает регуляторную функцию ЖК [34]. ФХР, присутствующий как в печени, так и в кишечнике, контролирует концентрацию ЖК, регулирует их синтез и кишечно-печеночную циркуляцию [85]. Показано, что активация ФХР снижает проницаемость эпителия и уменьшает потерю бокаловидных клеток в результате химически индуцированного воспаления кишечника, а также подавляет выработку воспалительных цитокинов в слизистой оболочке ободочной кишки [45]. ТБ напрямую влияет на целостность мембраны бактериальной клетки, растворяя фосфолипиды и вызывая диссоциацию мембранных белков, что приводит к вытеканию цитозоля. Косвенный эффект ТБ — экспрессия генов, защищающих кишечник, за счет активации выработки антимикробных пептидов, таких как кателицидин. Положительно заряженный кателицидин притягивается к отрицательно заряженной поверхности бактериальной мембраны, приводя к деформации искривления и нарушению гомеостаза мембраны [124]. И наконец, ЖК расщепляют эндотоксин на безвредные фрагменты за счет антитоксического детергентного действия на внешнюю структуру липопротеина [6]. Показано, что прием ЖК внутрь уменьшает чрезмерный рост микрофлоры, ТБ и эндотоксемию [82].

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

ТБ может быть нормальным физиологическим явлением без нежелательных последствий [29], однако способна привести к системному заболеванию при сопутствующем снижении перфузии внутренних органов и повреждению вследствие ишемии-реперфузии, нарушения иммунной системы и повышения проницаемости слизистой оболочки кишечника. Это называют «теорией трех ударов» ТБ [32]. Недостаточная перфузия кишечника ведет к выработке воспалительных факторов (первый удар). Последующее восстановление жизнеспособности ведет к восстановлению перфузии и повреждению (второй удар) с потерей барьерной функции кишечника и усилением иммунной реакции (третий удар).

Заболевания животных, способные привести к нарушению брыжеечного кровотока и ТБ, включают

расширение-заворот желудка, ущемление кишечной петли, портальную гипертензию и перекут брыжейки и ободочной кишки [13, 14, 65]. Эти состояния ведут к шоку, развивающемуся вторично на фоне слабой перфузии тканей и резкого снижения доставки кислорода, которого становится недостаточно для удовлетворения потребности [100]. Давление кислорода на кончике кишечных ворсинок ниже, чем в артериальной крови. Недостаточная перфузия приводит к снижению оксигенации тканей (гипоксии), что вызывает ацидоз слизистой оболочки [73]. Ацидоз приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки с выработкой реакционноспособных соединений кислорода (РСК), вызывая отсоединение энтероцитов от базальной мембраны и апоптоз [21]. По мере истощения резервов клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) существующий АТФ расщепляется ферментной системой гипоксантиноксантиноксидоредуктазы с конечным формированием гидроксильного радикала [86]. АТФ-зависимые мембранные насосы инактивируются, приводя к набуханию клеток в результате выхода калия и притока натрия, кальция и хлоридов. Неэффективность Na^+/K^+ -АТФазного насоса усиливает действие $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насоса, ускоряя перемещение кальция из саркоплазматической сети и внеклеточного пространства в цитозоль [18]. Кроме того, наблюдается значительный приток внутриклеточного кальция в каскад арахидоновой кислоты, что повышает активность фосфолипазы А2 и вызывает дальнейшее воспаление. Перемещение кальция из митохондрий в цитозоль приводит к дополнительному образованию реакционноспособных соединений кислорода за счет активации калпаина — фермента, превращающего ксантиндегидрогеназу в ксантинооксидазу [18].

Ишемия кишечника ведет к распаду слизи, что открывает ферментам поджелудочной железы доступ в эпителий и ведет к повышению проницаемости кишечной стенки [22]. Ферменты поджелудочной железы, такие как эластаза, липаза, трипсин и хемотрипсин, могут приводить к гибели клеток и активации лейкоцитов [122]. Даже при отсутствии ишемии разрушение муцина повышает проницаемость кишечника, а в присутствии ферментов поджелудочной железы может вызвать шок и усиление активации системных протеаз [70]. Ишемия кишечника, пищеварительные ферменты поджелудочной железы и бактерии/эндотоксины повышают проницаемость слизистой оболочки. Показано, что лигирование протока поджелудочной железы оказывает ограниченное защитное действие при экспериментальном моделировании геморрагического шока [24].

Высвобождение бактерий или эндотоксинов распознается врожденной иммунной системой посредством рецепторов распознавания структур (РРС), чаще всего толл-подобных рецепторов (ТЛР) [76]. Бактерии экспрессируют молекулярные структуры, связанные с патогенностью (РАМР), уникальные для

каждого патогенного микроорганизма, но имеющие сходные биохимические свойства. Алармины — эндогенные маркеры повреждения тканей, вместе составляющие более крупное семейство, называемое молекулярными структурами, связанными с повреждением (DAMP). Распознавание РАМР и DAMP приводит к высвобождению воспалительных цитокинов, прежде всего NF- κ B, ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 [8]. Противовоспалительные цитокины, включая ИЛ-10, образуются для поддержания баланса и ограничения воспаления в месте инфекции. Воспалительные и противовоспалительные каскады действуют одновременно, однако если воспалительный стимул сохраняется, возможна дезактивация врожденного иммунитета с апоптозом иммунных клеток, изменением функции нейтрофилов и ослаблением ответа при распознавании РАМР [123]. DAMP способствуют формированию внутрисосудистых тромбов за счет экспрессии тканевого фактора на моноцитах и ограничивают распространение бактерий [62]. Если оставить тромбоз иммунологической природы без контроля, может развиться диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), характеризующееся распространенным тромбозом мелких сосудов, истощением резервов факторов свертывания и тромбоцитов [96] и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН).

Распознавание бактерий или эндотоксина и возникающая в результате воспалительная реакция непосредственно влияют на кишечную моторику и микрофлору. Воспаление кишечника снижает моторику и приводит к ТБ за счет нарушения регуляции индуцируемой NO-синтазы и нейронной NO-синтазы [99]. Поддержание физиологических концентраций оксида азота (NO) путем введения нового донора NO позволяет восстановить моторику кишечника, тем самым предотвратив чрезмерный рост микрофлоры и ТБ [99]. Чрезмерный рост бактерий в тонком кишечнике может привести к вторичному снижению моторики желудочной кислоты, снижению моторики кишечника и нарушению регуляции иммунитета слизистых оболочек и системного иммунитета [72]. У пациентов с сопутствующими заболеваниями печени эти процессы могут протекать тяжелее, так как замедление удаления микробных патогенов печенью может стать причиной гибели гепатоцитов, усиления фиброза и накопления воспалительных клеток, что усиливает системную ТБ [12, 54].

Бактерии могут усиливать ТБ прямо или косвенно, за счет индукции системной воспалительной реакции. В то время как посредники воспаления и выработка реакционноспособных соединений кислорода могут непосредственно влиять на проницаемость слизистой оболочки, энтеропатогенные бактерии образуют эндотоксины, специфически воздействующие на белки плотных межклеточных контактов в ЖКТ [55]. Защитные механизмы организма отвечают повышением проницаемости око-

локлеточного пространства для миграции нейтрофилов через эпителиальные барьеры. ФНО дополнительно снижает барьерную функцию, непосредственно индуцируя апоптоз энтероцитов, а также фосфорилирование легких цепей миозина в энтероцитах, что приводит к перестройке цитоскелета и снижению экспрессии белков плотных контактов [106]. Транспорт бактерий и эндотоксинов сквозь клетки опосредуется формированием «липидных плотов», представляющих собой мембранные микродомены, активирующиеся рецепторными молекулами (CD14, TLR4) после стимуляции ЛПС [117]. Это позволяет проникать бактериям и эндотоксинам без нарушения плотных контактов, при этом патогены проникают в эпителиальные клетки, мигрируют сквозь цитоплазму и выходят с противоположной стороны [113]. Обнаружено, что транслокация через клетки уменьшается после удаления TLR4 и маркера липидного плотика кавеолина-1 [23]. После разрыва эпителиального барьера бактерии и эндотоксины проникают в кровь и запускают реакцию врожденной иммунной системы. Воспаление на фоне образования эндогенных цитокинов связано с патогенезом синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и ухудшает прогноз [47, 116, 129].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

Лечение, направленное на максимальное снижение отрицательных последствий ТБ, включает внутривенное введение растворов и сосудосуживающих средств для восстановления эффективного объема циркулирующей крови и перфузии кишечника, раннее начало энтерального питания (ЭП) для сохранения нормальной микрофлоры ЖКТ и препараты, поддерживающие моторику ЖКТ и барьерную функцию. Следующие сведения представляют собой научную основу, которая поможет клиницистам выбрать лечение для снижения риска ТБ и ее последствий. Существуют подробные исследования и обзорные статьи по каждой из этих терапевтических целей, однако данный обзор служит основой, с помощью которой практикующий врач сможет подобрать лечение.

Инфузионная терапия

Основные цели при попытках ограничить ТБ при тяжелом заболевании включают поддержание перфузии кишечника, чтобы уменьшить повреждения вследствие ишемии-реперфузии, и обеспечение целостности эпителиального барьера и слизистого слоя. Внутривенное введение кристаллоидных, коллоидных растворов и сосудосуживающих средств применяют для увеличения эффективного объема циркулирующей крови и обеспечения достаточной перфузии конечных органов [19]. Жидкости следует вводить осмотрительно для ограничения отека кишечника и непроходимости [105]. Показано, что целенаправленная терапия сокращает послеоперационную непроходимость и снижает тошноту и рвоту

у людей после абдоминальных операций [49]. Для восполнения объема крови на основании оценки гиповолемии можно вводить кристаллоидные растворы внутривенно (90 мл/кг собакам, 60 мл/кг кошкам) с последовательным увеличением дозы на четверть и при оценке параметров перфузии каждые 15 минут [39]. Их можно дополнить гипертоническими растворами и синтетическими коллоидами (7,5 % гипертонический солевой раствор 4 мл/кг, 6 % гидроксипропилкрахмал 5 мл/кг), чтобы свести к минимуму экстравазацию жидкости в интерстиций [56]. Мнения по поводу использования кристаллоидных растворов в сравнении с коллоидными противоречивы, так как исследования на людях не показали улучшения исхода при применении искусственных коллоидов [19]. Гидроксипропилкрахмал потенциально способен вызвать острое повреждение почек, как полагают, в результате накопления лизосом в проксимальных канальцах из-за пиноцитоза коллоидных частиц, что приводит к набуханию канальцев и интенстициальному воспалению [58]. Применение синтетических коллоидов способствует коагулопатии за счет снижения концентрации фактора фон Виллебранда (ФФВ) и фактора VIII (фVIII), а также снижения экспрессии/активации интегрин тромбоцитов $\alpha_{IIb}\beta_3$ [90, 110]. Инфузионную терапию следует продолжать до достижения традиционных конечных результатов реанимации, в том числе до нормализации частоты сердечных сокращений, артериального давления и выделения мочи. Исследования показали возможность использования дополнительных маркеров, таких как лактат, избыток оснований и насыщение кислородом центральной венозной крови ($S_{cv}O_2$), для обнаружения и лечения общей скрытой гипоксии тканей [101]. Если при помощи только внутривенных инфузий не удастся достичь желаемых результатов, можно применять сосудосуживающие препараты для повышения артериального давления и улучшения перфузии. Вопрос об идеальном сосудосуживающем средстве для поддержания артериального давления при сохранении кровоснабжения ЖКТ у тяжелобольных пациентов обсуждается. Показано, что вазопрессин, нейрофизиологический гормон, не относящийся к катехоламинам, вызывает перераспределение кровотока от кожи и ЖКТ к головному мозгу, печени и почкам [60]. Катехоламины, такие как норэпинефрин, связаны с повышением концентрации белка, связывающего жирные кислоты, в кишечнике (I-FABP), который является маркером ишемии кишечника [98]. Снижение перфузии внутренних органов в результате применения катехоламинов может усилить ТБ [75]. Так как целью инфузионной терапии является восстановление капиллярной перфузии, сосудосуживающие средства при гипотензии, не поддающейся инфузионной терапии, следует применять с осторожностью и после введения достаточного объема жидкости.

Питание

Преимущества раннего энтерального питания включают снижение проницаемости кишечника, снижение частоты бактериемии, ослабление реакции острой фазы, улучшение иммунологического статуса и сохранение положительного баланса энергии [88]. Показано, что раннее начало энтерального питания снижает длительность стационарного лечения тяжелобольных собак за счет поддержания барьерной функции ЖКТ и улучшения кровоснабжения внутренних органов [81]. Энтеральное питание возможно через носожелудочный зонд малоинвазивным способом. Из-за малого диаметра носопищеводного зонда таким образом можно давать только жидкие диеты [57]. Возможен более агрессивный режим кормления при помощи эзофагостомии или желудочного зонда, однако обе эти процедуры требуют наркоза.

Вопрос об оптимальной диете, максимально снижающей риск ТБ, обсуждается. Исследования показали, что добавление глутамин, аргинина и омега-3 жирных кислот способно усилить барьерную функцию кишечника и предотвратить ТБ [26, 36, 107]. Глутамин, условно-незаменимая аминокислота, является предпочтительным «топливом» для энтероцитов, и недавнее исследование показало, что добавление пищевого глутамин предотвращает повышение проницаемости кишечной стенки и ТБ в экспериментах с тепловым шоком у грызунов [111]. Еще одно исследование показало снижение ТБ под действием специфической комбинированной диеты с высоким содержанием белка, L-лейцином, рыбьим жиром и специфическими олигосахаридами у мышей, получавших химиотерапевтические препараты [40]. Идеальная диета должна содержать много белка, умеренное количество жира и смешанную клетчатку для поддержания нормальной микрофлоры ЖКТ и моторики кишечника [69]. Короткоцепочечные жирные кислоты — предпочтительное «топливо» для эпителии ободочной кишки и образуются при сбраживании неперевариваемых углеводов. Нерастворимая клетчатка защищает кишечный эпителий, способствуя выработке слизи, стимулируя рост эпителия и сохраняя микрофлору [108].

Существуют опасения, что добавление n3-полиненасыщенных жирных кислот и α -линоленовой кислоты к рациону может усилить воспаление кишечника, однако при этом не отмечено изменений фекальной микробиоты или ТБ [132]. Энергетическую потребность животного в покое (ЭПП) можно вычислить по формуле ЭПП = 70 (МТ_{кг})^{0,75}. Burger & Johnson [15] показали, что уникальные размеры собак разных пород затрудняют оценку метаболизма в зависимости от размера с помощью степенной функции, и предложили вместо этого формулу [ЭПП = 30 (МТ_{кг}) + 70], которая легче в применении для практикующих врачей. Однако при этом возможна переоценка потребности в питании для животных массами

менее 3 кг или более 25 кг [20]. Обычно в первые 24 часа вводят количество, соответствующее одной трети ЭПП, а при нормальной переносимости энтерального питания объем можно увеличить до 100 % от суточной ЭПП в последующие 1–2 дня [87].

Недавнее исследование не показало различий в процентном количестве назначенного питания, поступившего в организм, или частоте осложнений со стороны ЖКТ, при непрерывном или болюсном введении питания через носопищеводные зонды [17].

Антибиотики и препараты для защиты слизистой желудка

Селективная деконтаминация ЖКТ (СДЖКТ) заключается в применении местных невсасывающихся и парентеральных антибиотиков для уменьшения количества патогенных грамотрицательных бактерий за счет комменсальных анаэробов [43]. Полагают, что СДЖКТ уменьшает частоту инфекций и снижает смертность, однако опасения по поводу развития устойчивости к антибиотикам у микроорганизмов ограничивают ее применение [92]. Два недавних метаанализа СДЖКТ в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) у людей не показали различий в распространенности колонизации или инфекции бактериями, устойчивыми к антибиотикам. Степень устойчивости к антибиотикам при СДЖКТ была низкой, однако различий в смертности между группой СДЖКТ и контрольной не обнаружено [30, 93]. Результаты, полученные Unterer *et al.* [120], не показали снижения тяжести заболевания, длительности стационарного лечения или смертности у собак, получавших ампициллин-клавуланат или плацебо. Применение антибиотиков не влияло на ТБ в сравнении с плацебо. Также показано, что введение антибиотиков вызывает транслокацию нативных комменсальных бактерий и усиливает воспалительную реакцию [71]. Метронидазол — нитроимидазольное антибактериальное и антипротозойное соединение, стандартно применяющееся для лечения лямблиоза, инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами, и воспалительных заболеваний кишечника [39]. Исследования показали снижение количества бактерий в ободочной кишке при его оральном или парентеральном применении [35]. При даче внутрь метронидазол уменьшает воспаление кишечника, подавляя клеточный иммунитет, хотя точный механизм этого действия все еще требует изучения [9]. Метронидазол следует применять с осторожностью, так как недавнее исследование показало значительное снижение количества аэробных и анаэробных бактерий в 12-перстной кишке здоровых кошек с появлением *Streptococcus* и *Corynebacterium*, т.е. изменение комменсальной микрофлоры [64].

Мнения по поводу роли препаратов для защиты слизистой оболочки желудка в предотвращении ТБ противоречивы. Блокаторы рецептора гистамина-2 (БРГ2) и ингибиторы протонного насоса (ИПН), нап-

пример 0,5 мг/кг фамотидина внутривенно/внутри дважды в сутки и 0,5 мг/кг омепразола внутрь раз в сутки, повышают рН в желудке [5]. Доказано, что ингибиторы протонного насоса эффективнее БРГ2 для повышения рН в желудке [114]. Инъекционный пантопразол, бензодиазепиновый ИПН в дозе 1 мг/кг раз в сутки, по эффективности повышения рН равен комбинированной терапии пантопразолом с фамотидином [115]. Эти препараты часто применяются для эмпирической терапии при рвоте, гастродуодените, эзофагите или для предотвращения язв желудка, однако полагают, что они приносят больше вреда, чем пользы [95]. Высокий рН в желудке может создать благоприятные условия для колонизации верхних отделов ЖКТ грамотрицательными бактериями [80]. Недавний метаанализ по сравнению БРГ2 (ранитидина и симетидина) и сукралфата у людей показал более высокую частоту колонизации желудка и пневмонии, связанной с ИВЛ, при применении БРГ2 [61]. Дисбактериоз у людей, вызванный ингибиторами протонного насоса, считается типом чрезмерного роста микрофлоры тонкого кишечника [44].

Сукралфат, цитопротектор, защищает слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки за счет формирования нерастворимого поверхностного слоя, препятствующего обратной диффузии ионов водорода, инактивирующего пепсин и поглощающего ЖК, повреждающие желудок [59]. Доза сукралфата 0,5–1 г внутрь трижды в сутки стимулирует простагландины и факторы роста, усиливающие кровоток в слизистой оболочке и секрецию муцина и бикарбоната. Сукралфат подавляет ТБ за счет сохранения барьерной функции кишечника, а также ограничивает ТБ в БЛУ и поджелудочную железу по сравнению с контролями при экспериментальном моделировании панкреатита [25]. Akman *et al.* [1] показали отсутствие значимых различий в частоте ТБ между исследуемыми группами, в том числе при применении сукралфата в сравнении с гентамицином и сукралфата в сочетании с гентамицином у мышей. Таким образом, автор утверждает, что сукралфат лучше СДЖКТ за счет сохранения комменсальной микрофлоры.

Моторика ЖКТ и дополнительное лечение

Метоклопрамид, центральное противорвотное и усиливающее моторику средство, действует как агонист рецептора 5-гидрокситриптамина (5ГТ4) и ускоряет опорожнение желудка у животных [127]. Парез желудка предрасполагает к дуодено-желудочному и желудочно-пищеводному рефлюксу, связанному с повышением частоты ТБ [31]. Метоклопрамид (1–2 мг/кг/сут, 0,2–0,4 внутрь или подкожно трижды в сутки) повышает тонус желудочно-пищеводного сфинктера собак в покое, тем самым снижая риск желудочно-пищеводного рефлюкса при пренебрежимо малых гемодинамических эффектах, даже при более высокой дозе (1 мг/кг/ч), по сравнению с описанным ранее [126].

Цисаприд — более мощный антагонист рецептора 5ГТ₄, чем метоклопрамид, и значительно усиливает моторику [130]. Полагают, что механизм действия заключается в усиленном высвобождении ацетилхолина в мышечно-кишечном сплетении с усилением моторики кишечника [67]. Цисаприд сокращает время прохождения содержимого по кишечнику и снижает проницаемость кишечника, ограничивая чрезмерный рост микрофлоры и ТБ [94, 133].

Эритромицин, макролидный антибиотик, способен усилить моторику желудка, действуя на рецепторы мотилина в гладкомышечных клетках желудка [127]. Исследования на людях показали, что эритромицин помогает предотвратить замедление опорожнения желудка при наркозе, а также снижает кислотность и остаточный объем жидкости [28]. Эритромицин в низких дозах (0,5–1 мг/кг трижды в сутки) не оказывает антимикробного действия [10]. Возможные будущие направления исследований включают применение пробиотиков и пребиотиков. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые, при поступлении в ЖКТ в адекватных количествах, оздоравливают организм за счет прямого подавления колонизации патогенными микроорганизмами, а также усиления иммунитета в кишечной лимфоидной ткани [16]. Ветеринарные исследования пока не показали постоянного благоприятного эффекта пробиотиков, однако нежелательные явления не отмечены [103]. Пребиотики представляют собой ферментируемые пищевые волокна, ведущие к специфическим изменениям состава и активности кишечной микрофлоры, благоприятным для организма [131]. Как и при ветеринарных исследованиях пробиотиков, результаты при выделении полезных родов, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, непостоянны, а воздействия на *Clostridium* или *E. coli* не отмечено [125]. Более новое исследование показало положительный эффект пробиотиков у кошек [7]. Синбиотиками называют пищевые добавки, сочетающие в себе пробиотики и пребиотики, действующие синергически [104]. Исследования на людях показали меньшую проницаемость кишечника и меньшую частоту инфекционных осложнений при применении пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков [48, 112].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТБ связана с повышением частоты септических осложнений у тяжелобольных людей, однако в ветеринарии эта связь всё еще требует изучения. Хотя ТБ у животных описана в литературе, ее роль при тяжелых заболеваниях, а также в развитии синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности всё еще предстоит установить. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы доказать наличие ТБ, а также повышенный риск септических осложнений у таких пациентов. Несмотря на неопре-

деленную клиническую значимость у животных, можно предпринять некоторые шаги для максимального снижения отрицательных последствий ТБ. В определенных популяциях пациентов с высоким риском ТБ можно рассмотреть возможность применения антибиотиков или СДЖКТ. Вероятно, сукралфат предпочтительнее других средств для защиты желудка, так как способствует сохранению барьерной функции кишечника и комменсальной микрофлоры, в то время как раннее начало энтерального питания и средства, усиливающие моторику, дополнительно усиливают кишечный барьер и ограничивают адгезию бактерий.

Конфликт интересов

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

Литература

- Akman, M., Akbla, H., Emir, H., et al. (2000) The effects of sucralfate and selective intestinal decontamination on bacterial translocation // *Pediatric Surgery International* 16, 91–93.
- Allenspach, K. (2011) Clinical immunology and immunopathology of the canine and feline intestine // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41, 345–360.
- Assalia, A., Bitterman, H., Hirsh, T. M., et al. (2001) Influence of hypertonic saline on bacterial translocation in controlled hemorrhagic shock // *Shock* 15, 307–311.
- Bentley, A. M., Otto, C. M. & Shofer, F. S. (2007) Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988-1993 versus 1999-2003 // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 17, 391–398.
- Bersenas, A. M. E., Matthews, K. A., Allen, D. G., et al. (2005) Effects of ranitidine, famotidine, pantoprazole and omeprazole on intragastric pH in dogs // *American Journal of Veterinary Research* 66, 425–431.
- Bertok, L. (2004) Bile acids in physico-chemical host defense // *Pathophysiology* 11, 139–145.
- Biagi, G. B., Cipollini, I., Bonaldo, A., et al. (2013) Effect of feeding a selected combination of galacto-oligosaccharides and a strain of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* on the intestinal microbiota of cats // *American Journal of Veterinary Research* 74, 90–95.
- Bianchi, M. E. (2007) DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // *Journal of Leukocyte Biology* 81, 1–5.
- Bijarnason, I., Hayllar, J., Smethurst, P., et al. (1992) Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy // *Gut* 33, 1204–1208.
- Boothe, D. M. (2012) Gastrointestinal pharmacology // In: *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2nd edn. Saunders, St. Louis, MO, USA, pp 672–744.
- Brandl, K. & Schnabi, B. (2015) Is intestinal inflammation linking dysbiosis to gut barrier dysfunction during liver disease? // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 9, 1069–1076.
- Brenchley, J. M. & Douek, D. C. (2012) Microbial translocation across the GI tract // *Annual Review of Immunology* 30, 149–173.
- Bruchim, Y., Itay, S., Shira, B. H., et al. (2012) Evaluation of lidocaine treatment on frequency of cardiac arrhythmias, acute kidney injury, and hospitalization time in dogs with gastric dilatation volvulus // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22, 419–427.
- Buob, S., Johnston, A. N. & Webster, C. R. L. (2011) Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 169–186.
- Burger, I. H. & Johnson, J. V. (1991) Dogs large and small: the allometry of energy requirements within a single species // *Journal of Nutrition* 121, S18–S21.
- Bybee, S. N., Scorza, A. V. & Lappin, M. R. (2011) Effect of the probiotic enterococcus faecium SF68 on presence of diarrhea in cats and dogs housed in an animal shelter // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 856–860.
- Campbell, J. A., Jutkowitz, L. A., Santoro, K. A., et al. (2010) Continuous versus intermittent delivery of nutrition via nasogastric feeding tubes in hospitalized canine and feline patients: 91 patients (2002–2007) // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20, 232–236.
- Cassutto, B. H. & Gfeller, R. W. (2003) Use of intravenous lidocaine to prevent reperfusion injury and subsequent multiple organ dysfunction syndrome // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 13, 137–148.
- Cazzoli, D. & Prittie, J. (2015) The crystalloid-colloid debate: consequences of resuscitation fluid selection in veterinary critical care // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 25, 6–19.
- Chan, D. L. & Freeman, L. M. (2006) Nutrition in critical illness // *Veterinary Clinics of North America* 36, 1225–1241.
- Chang, J. X., Chen, S., Ma, L. P., et al. (2005) Functional and morphological changes of the gut barrier during the restitution process after hemorrhagic shock // *World Journal of Gastroenterology* 11, 5485–5491.
- Chang, M., Alsaigh, T., Kistler, E. B., et al. (2012) Breakdown of mucin as barrier to digestive enzymes in the ischemic rat small intestine // *PLoS One* 7, e40087.
- Chassin, C., Virmont, S., Cluzeaud, F., et al. (2008) TLR4 facilitates translocation of bacteria across renal collecting duct cells // *Journal of the American Society of Nephrology* 19, 2364–2374.
- Cohen, D. B., Magnotti, L. J., Lu, Q., et al. (2004) Pancreatic duct ligation reduces lung injury following trauma and hemorrhagic shock // *Annals of Surgery* 240, 885–891.
- Colak, T., Ipek, T., Paksoy, M., et al. (2001) The effects of cefepim, G-CSF, and sucralfate on bacterial translocation in experimentally induced acute pancreatitis // *Surgery Today* 31, 502–506.
- Costa, K. A., Soares, A. N. D., Wanner, S. P., et al. (2014) L-Arginine supplementation prevents increases in intestinal permeability and bacterial translocation in male swiss mice subjected to physical exercise under environmental heat stress // *Journal of Nutrition* 144, 218–223.
- Craft, E. M. & Powell, L. L. (2012) The use of canine-specific albumin in dogs with septic peritonitis // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22, 631–639.
- Czarnetzki, C., Elia, N., Frossard, J. L., et al. (2015) Erythromycin for gastric emptying in patients undergoing general anesthesia for emergency surgery: a randomized clinical trial // *JAMA Surgery* 150, 730–737.
- Dahlinger, J., Marks, S. L. & Hirsh, D. C. (1997) Prevalence and identity of translocating bacteria in healthy dogs // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11, 319–322.
- Daneman, N., Sarwar, S., Fowler, R. A., et al. (2013) Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Infectious Diseases* 13, 328–341.

31. Deane, A. M., Fraser, R. J. & Chapman, M. J. (2009) Prokinetic drugs for feed intolerance in critical illness: current and potential therapies // *Critical Care and Resuscitation* 11, 132–143.
32. Deitch, E. A. (2002) Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? // *Surgery* 131, 241–244.
33. Deitch, E. A. (2012) Gut-origin sepsis; evolution of a concept // *The Surgeon* 10, 350–356.
34. Ding, L., Yang, L., Wang, Z., et al. (2015) Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases // *Acta Pharmaceutica Sinica B* 5, 135–144.
35. Dion, Y. M., Richards, G. K., Prentis, J. J., et al. (1980) The influence of oral versus parenteral preoperative metronidazole on sepsis following colon surgery // *Annals of Surgery* 192, 221–226.
36. Dombrowsky, H., Lautenschlager, I., Zehethofer, N., et al. (2011) Ingestion of (n-3) fatty acids augments basal and platelet activating factor-induced permeability to dextran in the rat mesenteric vascular bed // *Journal of Nutrition* 141, 1635–1642.
37. Driessen, B. & Brainard, B. (2006) Fluid therapy for the traumatized patient // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 16, 276–299.
38. Ducatelle, R., Eeckhaut, V., Haesebrouck, F., et al. (2015) A review on prebiotics and probiotics for the control of dysbiosis: present status and future perspectives // *Animal* 9, 43–48.
39. Evans, J., Levesque, D., Knowles, K., et al. (2003) Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: a retrospective study of 21 cases // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 304–310.
40. Faber, J., van Limpt, K., Kegler, D., et al. (2011) Bacterial translocation is reduced by a specific nutritional combination in mice with chemotherapy-induced neutropenia // *Journal of Nutrition* 141, 1292–1298.
41. Faderl, M., Noti, M., Corazza, N., et al. (2015) Keeping bugs in check: the mucus layer as a critical component in maintaining intestinal homeostasis // *IUBMB Life* 67, 275–285.
42. Fagarassan, S., Muramatsu, M., Suzuki, K., et al. (2002) Critical roles of activation induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora // *Science* 298, 1424–1427.
43. Francis, J. J., Duncan, E. M., Prior, M. E., et al. (2014) Selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients treated in intensive care units: a mixed-methods feasibility study (the SuDDICU study) // *Health Technology Assessment* 18, 1–170.
44. Fujimori, S. (2015) What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? // *World Journal of Gastroenterology* 21, 6817–6819.
45. Gadaleta, R. M., van Erpecum, K. J., Oldenburg, B., et al. (2011) Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease // *Gut* 60, 463–472.
46. Gatt, M., Reddy, B. S. & MacFie, J. (2007) Bacterial translocation in the critically ill — evidence and methods of prevention // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 25, 741–757.
47. Gebhardt, C., Hirschberger, J., Rau, S., et al. (2009) Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19, 450–458.
48. Giamarellos-Bourboulis, E. J., Bengmark, S., Kanellakopoulou, K., et al. (2009) Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries // *Journal of Trauma* 67, 815–821.
49. Gomez-Izquierdo, J. C., Feldman, L. S., Carli, F., et al. (2015) Meta-analysis of the effect of goal-directed therapy on bowel function after abdominal surgery // *British Journal of Surgery* 102, 577–589.
50. Greiner, M., Wolf, G. & Hartmann, K. (2008) A retrospective study of the clinical presentation of 140 dogs and 39 cats with bacteraemia // *Journal of Small Animal Practice* 49, 378–383.
51. Gross, M., Salame, T. M. & Jung, S. (2015) Guardians of the gut-murine intestinal macrophages and dendritic cells // *Frontiers in Immunology* 6, 254.
52. Guarnier, C., Gonzalez-Navajas, J. M., Sanchez, E., et al. (2006) The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl4-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation // *Hepatology* 44, 633–639.
53. Gundling, F., Schmidtler, F., Hapfelmeier, A., et al. (2011) Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis // *Liver International* 31, 1406–1415.
54. Gunnarsdottir, S. A., Sadik, R., Shev, S., et al. (2003) Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension // *American Journal of Gastroenterology* 98, 1362–1370.
55. Guttman, A. J. & Finlay, B. B. (2009) Tight junctions as targets of infectious agents // *Biochimica et Biophysica Acta* 1788, 832–841.
56. Hammond, T. N., Holm, J. L. & Sharp, C. R. (2014) A pilot comparison of limited versus large fluid volume resuscitation in canine spontaneous hemoperitoneum // *Journal of the American Animal Hospital Association* 50, 159–166.
57. Han, E. (2004) Esophageal and gastric feeding tubes in ICU patients // *Topics in Companion Animal Medicine* 19, 22–31.
58. Hayes, G., Benedicenti, L. & Matthews, K. (2016) Retrospective cohort study on the incidence of acute kidney injury and death following hydroxyethyl starch (HES 10 % 250/0.5/5:1) administration in dogs (2007–2010) // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 26, 35–40.
59. Henderson, A. K. & Webster, C. R. L. (2006) The use of gastroprotectants in treating gastric ulceration in dogs // *Compendium* 28, 358–372.
60. Holt, D. B., Delaney, R. R. & Uyehara, C. F. (2011) Effects of combination dobutamine and vasopressin therapy on microcirculatory blood flow in a porcine model of severe endotoxic shock // *Journal of Surgical Research* 17, 191–198.
61. Huang, J., Cao, Y., Liao, C., et al. (2010) Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials // *Critical Care* 14, R194.
62. Ito, T., Kawahara, K., Nakamura, T., et al. (2007) High-mobility group box 1 protein promotes development of microvascular thrombosis in rats // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 5, 109–116.
63. Jenne, G. N. & Kubes, P. (2013) Immune surveillance by the liver // *Nature Immunology* 14, 996–1006.
64. Johnston, K. L., Lamport, A. I., Balleve, O. P., et al. (2000) Effects of oral administration of metronidazole on small intestinal bacteria and nutrients of cats // *American Journal of Veterinary Research* 61, 1106–1112.
65. Junius, G., Appeldoorn, A. M. & Schrauwen, E. (2004) Mesenteric volvulus in the dog: a retrospective study of 12 cases // *Journal of Small Animal Practice* 45, 104–107.
66. Kellum, J. A., Song, M. & Li, J. (2004) Science review: extracellular acidosis and the immune response, clinical and physiologic implications // *Critical Care* 8, 331–336.
67. Kempf, J., Lewis, F., Reusch, C. E., et al. (2014) High-resolution manometric evaluation of the effects of cisapride and metoclopramide hydrochloride administered orally on lower esophageal sphincter pres-

- sure in awake dogs // *American Journal of Veterinary Research* 75, 361–366.
68. Kenney, E. M., Rozanski, E. A., Rush, J. E., et al. (2010) Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236, 83–87.
69. Kerl, M. E. & Johnson, P. A. (2004) Nutritional plan: matching diet to disease // *Topics in Companion Animal Medicine* 19, 9–21.
70. Kistler, E. B., Alsaigh, T., Chang, M., et al. (2012) Impaired small-bowel barrier integrity in the presence of luminal pancreatic digestive enzymes leads to circulatory shock // *Shock* 38, 262–267.
71. Knoop, K. A., McDonald, K. G., Kulkarni, D. H., et al. (2015) Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria // *Gut* 65, 1100–1109.
72. Koutsounas, I., Kaltsa, G., Siakavellas, S., et al. (2015) Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease // *World Journal of Hepatology* 7, 2264–2273.
73. Lardner, A. (2001) The effects of extracellular pH on immune function // *Journal of Leukocyte Biology* 69, 522–530.
74. Le Roy, D., Di Padova, F., Adachi, Y., et al. (2001) Critical role of lipopolysaccharide-binding protein and CD14 in immune responses against gram-negative bacteria // *Journal of Immunology* 167, 2759–2765.
75. Levy, B., Bollaert, P. E., Charpentier, C., et al. (1997) Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study // *Intensive Care Medicine* 23, 282–287.
76. Lewis, D. H. (2012) The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 457–482.
77. Ley, R. E., Hamady, M., Lozupone, C., et al. (2008) Evolution of mammals and their gut microbes // *Science* 320, 1647–1651.
78. Li, Q., Wang, C., Tang, C., et al. (2013) Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-based techniques // *Critical Care Medicine* 41, 1938–1950.
79. Lin, R., Zhou, L., Zhang, J., et al. (2015) Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8, 5153–5160.
80. Litton, E., Eastwood, G. M., Bellomo, R., et al. (2014) A multicentre feasibility study evaluating stress ulcer prophylaxis using hospital-based registry data // *Critical Care and Resuscitation* 16, 158–163.
81. Liu, D. T., Brown, D. C. & Silverstein, D. C. (2012) Early nutritional support is associated with decreased length of hospitalization in dogs with septic peritonitis: a retrospective study of 45 cases (2000–2009) // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22, 453–459.
82. Lorenzo-Zuniga, V., Bartoli, R., Planas, R., et al. (2003) Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats // *Hepatology* 37, 551–557.
83. MacFie, J., O'Boyle, C. & Mitchell, C. J. (1999) Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity // *Gut* 45, 223–228.
84. MacFie, J., Reddy, B. S., Gatt, M., et al. (2006) Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years // *British Journal of Surgery* 93, 87–93.
85. Matsubara, T., Li, F. & Gonzalez, F. J. (2013) FXR signaling in the enterohepatic system // *Molecular and Cellular Endocrinology* 368, 17–29.
86. McMichael, M. & Moore, R. M. (2004) Ischemia-reperfusion injury pathophysiology, part I // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 14, 231–241.
87. Michel, K. E. & Higgins, C. (2006) Investigation of the percentage of prescribed enteral nutrition actually delivered to hospitalized companion animals // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 16, S2–S6.
88. Mohr, A. J., Leisewitz, A. L., Jacobson, L. S., et al. (2003) Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 791–798.
89. Moore, F. A., Moore, E. E., Poggetti, R., et al. (1991) Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma // *Journal of Trauma* 31, 629–636.
90. Morris, B. R., deLaforcade, A., Lee, J., et al. (2016) Effects of in vitro hemodilution with crystalloids, colloids, and plasma on canine whole blood coagulation as determined by kaolin-activated thromboelastography // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 26, 58–63.
91. Nie, Y. F., Hu, J. & Yan, X. (2015) Cross-talk between bile acids and intestinal microbiota in host metabolism and health // *Journal of Zhejiang University (Science)* 16, 436–446.
92. Oostdijk, E. A., de Smet, A. M., Blok, H. E., et al. (2010) Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 181, 452–457.
93. Oostdijk, E. A., Kesecioglu, J., Schultz, M. J., et al. (2014) Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs // *Journal of the American Medical Association* 312, 1429–1437.
94. Pardo, A., Bartoli, R., Lorenzo-Zuniga, V., et al. (2000) // *Hepatology* 31, 858–863.
95. Parente, N. L., Bari Olivier, N., Refsal, K. R., et al. (2014) Serum concentrations of gastrin after famotidine and omeprazole administration to dogs // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1465–1470.
96. Pawlinski, R., Pedersen, B., Schabbauer, G., et al. (2004) Role of tissue factor and protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia // *Blood* 103, 1342–1347.
97. Penalva, J. C., Martinez, J., Laveda, R., et al. (2004) A study of intestinal permeability in relation to the inflammatory response and plasma endocab IgM levels in patients with acute pancreatitis // *Journal of Clinical Gastroenterology* 38, 512–517.
98. Piton, G. P., Cypriani, B., Regnard, J., et al. (2015) Catecholamine use is associated with enterocyte damage in critically ill patients // *Shock* 43, 437–442.
99. Porras, M., Martin, M. T., Teran, E., et al. (2008) The nitric oxide donor LA-419 [S-(6-Nitro-oxi-hexahydro-furo[3,2-b]furan-3-1-il)thioacetate] prevents intestinal dysmotility, bacterial translocation, and inflammation in a rat model of enteritis // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 324, 740–748.
100. Porter, A. E., Rozanski, E. A., Sharp, C. R., et al. (2013) Evaluation of the shock index in dogs presenting as emergencies // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23, 538–544.
101. Prittie, J. (2006) Optimal endpoints of resuscitation and early goal-directed therapy // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 16, 329–339.
102. Radlinsky, M. G. (2013) Surgery of the small intestines. In: *Small Animal Surgery*. 4th edn. Ed T. W. Fossum. Mosby, Inc, St. Louis, MO, USA, p 500.

103. Schmitz, S., Glanemann, B., Garden, O. A., et al. (2015) A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled pilot study on the effect of enterococcus faecium on clinical activity and intestinal gene expression in canine foodresponsive chronic enteropathy // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 533–543.
104. Serban, D. E. (2015) Microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis and therapy: is it all about diet? // *Nutrition in Clinical Practice* 30, 760–779.
105. Shah, S. K., Uray, K. S., Stewart, R. H., et al. (2011) Resuscitation-induced intestinal edema and related dysfunction: state of the science // *Journal of Surgical Research* 166, 120–130.
106. Shen, L. (2012) Tight junctions on the move: molecular mechanisms for epithelial barrier regulation // *Annals of the New York Academy of Sciences* 1258, 9–18.
107. Shu, X. L., Yo, T. T., Zhong, J. X., et al. (2014) Effect of glutamine on intestinal barrier function following liver transplantation in rats // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 18, 2058–2064.
108. Simpson, H. L. & Campbell, B. J. (2015) Review article: dietary fibre-microbiota interactions // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 42, 158–179.
109. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., et al. (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock // *Journal of the American Medical Association* 315, 801–810.
110. Smart, L., Jandrey, K. E., Kass, P. H., et al. (2009) The effect of Hetastarch (670/0.75) in vivo on platelet closure time in the dog // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19, 444–449.
111. Soares, A. D., Costa, K. A., Wanner, S. P., et al. (2014) Dietary glutamine prevents the loss of intestinal barrier function and attenuates the increase in core body temperature induced by acute heat exposure // *British Journal of Nutrition* 112, 1601–1610.
112. Spindler-Vesel, A., Bengmark, S., Vovk, I., et al. (2007) Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 31, 119–126.
113. Taniguchi, T., Yamazaki, W., Saeki, Y., et al. (2016) The pathogenic potential of *Helicobacter cinaedi* isolated from non-human sources: adherence, invasion and translocation ability in polarized intestinal epithelial Caco-2 cells in vitro // *Journal of Veterinary Medical Science* 78, 627–632 DOI: 10.1292/jvms.15-0595.
114. Tolbert, K., Bisset, S., King, A., et al. (2010) Efficacy of oral famotidine and 2 omeprazole formulations for the control of intragastric pH in dogs // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 47–54.
115. Tolbert, M. K., Odunayo, A., Howell, R. S., et al. (2015) Efficacy of intravenous administration of combined acid suppressants in healthy dogs // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 556–560.
116. Torrente, C., Manzanilla, E. G., Bosch, L., et al. (2015) Plasma iron, C-reactive protein, albumin, and plasma fibrinogen concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 25, 611–619.
117. Triantafyllou, M., Miyake, K. & Golenbock, D. T. (2002) Mediators of innate immune recognition of bacteria concentrate in lipid rafts and facilitate lipopolysaccharide-induced cell activation // *Journal of Cell Science* 115, 2603–2611.
118. Tsiaoussis, G. I., Assimakopoulos, S. F., Tsamandas, A. C., et al. (2015) Intestinal barrier dysfunction in cirrhosis: current concepts in pathophysiology and clinical implications // *World Journal of Hepatology* 7, 2058–2068.
119. Unterer, S., Lechner, E., Mueller, R. S., et al. (2015) Prospective study of bacteraemia in acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in dogs // *Veterinary Record* 176, 309.
120. Unterer, S., Strohmeyer, K., Kruse, B. D., et al. (2011) Treatment of aseptic dogs with hemorrhagic gastroenteritis with amoxicillin/clavulanic acid: a prospective blinded study // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 973–979.
121. Von Arnim, U., Wex, T., Ganzert, C., et al. (2016) Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome // *Clinical and Experimental Gastroenterology* 21, 97–103.
122. Waldo, S. W., Rosario, H. S., Penn, A. H., et al. (2003) Pancreatic digestive enzymes are potent generators of mediators for leukocyte activation and mortality // *Shock* 20, 138–143.
123. Ward, N. S., Casserly, B., Avala, A., et al. (2008) The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients // *Clinics in Chest Medicine* 29, 617–625.
124. Wei, R. & Christakos, S. (2015) Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D // *Nutrients* 7, 8251–8260.
125. Willard, M. D., Simpson, R. B., Cohen, N. D., et al. (2000) Effects of dietary fructooligosaccharide on selected bacterial populations in feces of dogs // *American Journal of Veterinary Research* 61, 820–825.
126. Wilson, D. V., Evans, T. & Mauer, W. A. (2006) Influence of metoclopramide on gastroesophageal reflux in anesthetized dogs // *American Journal of Veterinary Research* 67, 26–31.
127. Woosley, K. P. (2004) The problem of gastric atony // *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 19, 43–48.
128. Yandrapu, H. & Sarosiek, J. (2015) Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an overview // *Current Gastroenterology Report* 17, 452.
129. Yu, D. H., Nho, D. H., Song, R. H., et al. (2010) High-mobility group box 1 as a surrogate prognostic marker in dogs with systemic inflammatory response syndrome // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20, 298–302.
130. Zacuto, A. C., Marks, S. L., Osborn, J., et al. (2012) The influence of esomeprazole and cisapride on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 518–525.
131. Zaman, M. K., Chin, K. F., Rai, V., et al. (2015) Fiber and prebiotic supplementation in enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis // *World Journal of Gastroenterology* 21, 5372–5381.
132. Zarepoor, L., Lu, J. T., Zhang, C., et al. (2014) Dietary flaxseed intake exacerbates acute colonic mucosal injury and inflammation induced by dextran sodium sulfate // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 306, G1042–G1055.
133. Zhang, S. C., Wang, W., Ren, W. Y., et al. (2003) Effect of cisapride on intestinal bacterial and endotoxin translocation in cirrhosis // *World Journal of Gastroenterology* 9, 534–538.

Диагностический вклад цитологических образцов, изготовленных из эндоскопических биоптатов желудочно-кишечного тракта у собак и кошек

Цели: это исследование проведено с целью сравнения цитологических препаратов, изготовленных из биоптатов по технике мазков-отпечатков и давленных препаратов, а также оценки возможного значения цитологического исследования по сравнению с гистологическим для постановки диагноза.

Материалы и методы: в исследование последовательно включили 18 собак и 5 кошек, которым проводилась эндоскопия в связи с хроническими желудочно-кишечными симптомами. Из биоптатов изготавливали мазки-отпечатки и давленные препараты, которые затем анализировали. Для сравнения между цитологическим и гистологическим исследованием использовали к-коэффициент Козна.

Результаты: подходящие образцы для цитологического исследования чаще получались при помощи техники давленных препаратов (96 % случаев в сравнении с 68 % для мазков-отпечатков). Сравнили диагнозы, поставленные с помощью цитологического и гистологического исследования, которое считается «золотым стандартом». При применении техники давленных препаратов диагноз был одинаковым в 65 % случаев. Кроме того, цитологическое исследование дополняет гистологическое, позволяя выявить желудочные спиралевидные микроорганизмы и тучные клетки.

Клиническая значимость: результаты дают основания полагать, что давленные препараты, изготовленные из эндоскопических биоптатов ЖКТ собак и кошек, дают значимую информацию, дополняющую данные гистологического исследования.

G. Ruiz^{*†1}, L. Verrot^{*}, E. Laloy[†] and G. Benchekroun^{*}

Journal of Small Animal Practice (2017) 58, 17-22

DOI: 10.1111/jsap.12597

Принято: 4 августа 2016 г.;

опубликовано онлайн: 9 ноября 2016 г.

^{*} Университет Париж-Эст, ветеринарная школа Альфорта, кафедра внутренних болезней, Maisons-Alfort Cedex 94704, Франция

[†] Университет Париж-Эст, ветеринарная школа Альфорта, кафедра патологии, Maisons-Alfort Cedex 94704, Франция

¹ Для переписки: g.ruiz@bristol.ac.uk

ВВЕДЕНИЕ

Эндоскопия часто применяется в ветеринарной гастроэнтерологии для оценки макроскопических изменений слизистой оболочки и взятия образцов [16], хотя гистологическое исследование остается «золотым стандартом» для постановки окончательного диагноза при инфильтрирующих и структурных заболеваниях. Однако гистологические результаты обычно становятся доступны только через несколько рабочих дней после эндоскопии в связи с тем, что на лабораторную обработку проб требуется время. Кроме того, некоторые структуры, например микроорганизмы в поверхностной слизи, могут утратиться в этом процессе, и, следовательно, диагноз останется незамеченным [9].

Цитологическое исследование часто применяется в ветеринарии, описаны разные техники [2, 3, 5]. Однако легкость отделения клеток в пораженных очагах варьирует, что становится причиной расхождения результатов при взятии материала из мест с легко отделяющимися клетками (что часто позволяет поставить достоверный цитологический диагноз) в сравнении с участками, где клетки прочно закреплены (в таких случаях поставить диагноз цитологическими методами нелегко) [5]. Проведено лишь несколько исследований, посвященных диагностическому вкладу цитологических образцов из пищеварительного тракта собак и кошек [3, 9, 11, 14, 15]. Цели этого проспективного исследования — сравнить возможности техник «мазка-отпечатка» и «давленного препарата» для изготовления подходящих цитологических препаратов из эндоскопических биоптатов ЖКТ у собак и кошек, а также оценить потенциальную значимость цитологии по сравнению с гистологией для постановки окончательного диагноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В это проспективное исследование вошли собаки и кошки, поступившие с желудочно-кишечными симптомами и перенесшие эндоскопию ЖКТ с марта 2012 г. по март 2013 г. в ветеринарной клинике при ветеринарной школе Альфорта (CHUVA). Включали только случаи, в которых были доступны биоптаты, мазки-

Таблица 1. Система классификации, применявшаяся для цитологического анализа (на основе работ Jergens et al. [9] and Andreasen et al. [1])

Категории	Описание	Определение используемой классификации	
Воспалительные клетки	Нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки	0 баллов: клетки отсутствуют; 1: 1 клетка; 2: 2 клетки; 7: > 7 клеток	В поле зрения с объективом x40
Атипичные/опухолевые клетки			
Спиралевидные желудочные микроорганизмы		0 баллов: клетки отсутствуют; 1–2: малое количество; 3–4: умеренное количество; 5–7: заметное количество	
Бактериальная флора	Палочки и кокки		
Кровоизлияние	Присутствие периферической крови		
Органический материал / содержимое	Растительный материал, темно окрашенные частицы		В поле зрения с объективом x10
Слизь	Диффузно базофильный слизистый материал или округлые слизистые шарики		
Скопления эпителиальных клеток		0 баллов: нет; 1: 1–2 скопления; 2: 3–4 скопления; 3: 4–5 скоплений; 4: 6–7 скоплений; 5: 7–8 скоплений; 6: 9–10 скоплений; 7: > 10 скоплений	

Таблица 2. Диагностические категории цитологического и гистологического анализа, дающие возможность сравнения техник

Норма	
Воспаление (определяемое по преобладающей клеточной популяции)	лимфоцитарно-плазматическое эозинофильное нейтрофильное гистиоцитарное
Невоспалительный фиброз	
Новообразования	лимфоидные эпителиальные мезенхимные нейроэндокринные

отпечатки и давленные препараты, изготовленные одновременно, и окончательный отчет о гистологическом исследовании. Записывали породу, пол, возраст и клинические признаки.

Эндоскопию проводили под наркозом с помощью гастроскопа GIF-160 Olympus, биоптаты отбирали биопсийными щипцами FB-240K. Образцы отбирали по меньшей мере из пяти областей интереса [(т.е. желудка и проксимальной части 12-перстной кишки (верхних отделов пищеварительного тракта), а также дистальной части подвздошной кишки и ободочной кишки (нижних отделов пищеварительного тракта)] в отдельные кассеты, фиксировали в 10 % формалине и обрабатывали обычным способом для гистологического анализа. Дополнительные биоптаты использовали для изготовления цитологических образцов по двум техникам. Сначала получали мазки-отпечатки, прижимая биоптат к стеклу несколько раз, осторожно удерживая его иглой 25G. Затем изготавливали давленные препараты, раздавливая биоптат между двумя стеклами и затем раздвигая их без размазывания материала. Стекла отправляли в лабораторию для цитологического анализа отдельно от емкостей с формалином.

Биоптаты окрашивали гематоксилином, эозином и шафраном (ГЭШ), что является стандартным сочетанием красителей для всех биоптатов в нашей лаборатории. Препараты рассматривали сертифицированные патологи с кафедры патологии Ветеринарной школы Альфорта и интерпретировали согласно современным рекомендациям Международной группы по стандартизации исследований желудочно-кишечного тракта WSAVA (IGSG), описанных в литературе

[6]. Также отмечали наличие возбудителей инфекций. Биоптаты менее 3 мм без собственной пластинки считали образцами недостаточного качества и исключали из исследования.

Цитологические препараты окрашивали по Май-Грюнвальду-Гимзе. Все стекла рассматривал один специалист, дипломант ECVP (EL), слепым способом после завершения набора животных для исследования. Он имел доступ к сопроводительным документам (с описанием анамнеза и клинических признаков), но результаты гистологического исследования ему не сообщали. Цитологические образцы анализировали способом, описанным Jergens *et al.* [9] and Andreasen *et al.* [1], с изменениями. Были найдены следующие категории: воспалительные клетки, атипичные и опухолевые клетки, скопления эпителиальных клеток, спиралевидные желудочные микроорганизмы, бактериальная флора, кровоизлияние, разрушенный органический материал/содержимое ЖКТ и слизь. В каждой категории вычисляли среднее количество клеток не менее чем в 10 полях зрения в зонах мазка с хорошим распределением материала и классифицировали по системе классификации, сходной с описанной Jergens *et al.* [9] (табл. 1). Образцы с оценкой скоплений эпителиальных клеток 2 или менее считали непредставительными для органа и, таким образом, классифицировали как «недиагностические». Образцы с плохой сохранностью или большим количеством артефактов, мешающих интерпретации, таких как клеточные скопления, также исключали из дальнейшего анализа.

В каждом случае диагностические заключения по результатам цитологического и гистологического анализа подразделяли на категории, описанные в табл. 2, на основании преобладающих гистологических особенностей, чтобы можно было сравнить цитологический и гистологический диагноз. Цитологический диагноз, поставленный по результатам исследования мазков-отпечатков или давленных препаратов, сравнивали с результатами гистологического анализа (который считается золотым стандартом) и оценивали с помощью статистического анализа. Согласие между цитологическим и гистологическим

Таблица 3. Согласие между цитологической и гистологической техниками для разных отделов желудочно-кишечного тракта

Орган	Техника	Число образцов	Число диагностических образцов*	Число согласующихся результатов цитологии и гистологии [†]	Значение κ
Желудок	Мазок-отпечаток	24	13	7	0,42 [0,18; 0,65]
	Давленный препарат	24	23	12	0,37 [0,18; 0,56]
Тонкий кишечник	Мазок-отпечаток	17 [‡]	15	10	0,04 [-0,3; 0,37]
	Давленный препарат	18	18	14	0,15 [-0,07; 0,38]
Толстый кишечник	Мазок-отпечаток	6	4	2	0,27 [-0,24; 0,78]
	Давленный препарат	6	5	4	0,72 [0,23; 1,22]
Всего	Мазок-отпечаток	47	32	19	0,39 [0,2; 0,58]
	Давленный препарат	48	46	30	0,48 [0,32; 0,65]

* Число образцов достаточного качества для интерпретации.

† Среди диагностических образцов.

‡ Один из 18 мазков-отпечатков был потерян при лабораторной обработке.

исследованием оценивали при помощи κ -коэффициента Коэна. Техники считали согласующимися, если обе они приводили точно к тому же диагнозу — см. табл. 2.

Разные значения κ оценивали следующим образом: очень плохое согласие при $\kappa < 0$, плохое согласие при $0 < \kappa < 0,2$, удовлетворительное согласие при $0,21 < \kappa < 0,45$, умеренное согласие при $0,41 < \kappa < 0,6$, хорошее согласие при $0,61 < \kappa < 0,8$ и превосходное согласие при $0,81 < \kappa < 1$ [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Критериям включения соответствовало 23 случая, в том числе 18 собак и 5 кошек. Возраст варьировал от 1 до 16 лет (от 1 до 13 лет у собак и от 4 до 16 лет у кошек). Среди животных было 8 самок (7 сук и 1 кошка) и 15 самцов (11 кобелей и 4 котов). Все кошки были домашними короткошерстными, в то время как собаки принадлежали к разным породам: 3 французских бульдога, 3 джек-рассел-терьера, 3 метиса, 2 немецкие овчарки, 1 лабрадор-ретривер, 1 родезийский риджбек, 1 веймаранер, 1 лхаский апсо и 1 уэст-хайленд-уайт-терьер. Клинические проявления были различны, однако включали как минимум один из следующих клинических симптомов: рвота (17 случаев), диарея (7 случаев), отсутствие аппетита (5 случаев), потеря веса (5 случаев), вялость (4 случая), свежая кровь в кале (2 случая), позывы на рвоту (2 случая), мелена (1 случай), болезненные позывы к дефекации (1 случай) и запор (1 случай).

В 18 случаях была сделана биопсия желудка (дна — в 11 случаях, пещеры — в 1 случае и обеих зон — в 6 случаях). В 17 случаях сделана биопсия тонкого кишечника (только 12-перстной кишки в 13 случаях, только подвздошной кишки в 3 случаях и обеих зон в 1 случае). Всего в ходе исследования были взяты образцы из 48 мест. На основании гистологического анализа поставлено 24 диагноза, так как в одном случае было диагностировано 2 заболевания.

Исследовано 95 цитологических препаратов (48 стекол, изготовленных по технике давленных препаратов, и 47 стекол — по технике мазков-отпечатков; одно стекло с материалом из тонкого кишечни-

ка потерялось при лабораторной обработке). Всего 4 % цитологических препаратов, полученных по технике давленного препарата, оказалось «недиагностическими» в связи с малым числом групп эпителиальных клеток, как описано ранее. Что касается техники мазка-отпечатка, недиагностическими было признано 32 % препаратов (15 из 47). Все диагностические препараты, полученные при помощи техники мазков-отпечатков, также были диагностическими при применении техники давленных препаратов. Все «недиагностические» образцы исключили из дальнейшей статистической оценки, чтобы сосредоточиться на согласии между цитологическим и гистологическим результатом в случаях, когда качество препарата было достаточно хорошим для постановки диагноза.

Результаты цитологического исследования давленных препаратов совпали с гистологическими данными в 65 % случаев (30 из 46). Согласие между двумя техниками оценили как «умеренное» ($\kappa = 0,48$ [0,32; 0,65]). Для мазков-отпечатков это согласие было «удовлетворительным» ($\kappa = 0,39$ [0,2; 0,58]). Техника давленных препаратов и мазков-отпечатков привела к одинаковому цитологическому результату в 84 % из 32 образцов в случаях, когда качество мазков-отпечатков было диагностическим. При исследовании оставшихся мазков-отпечатков (5 из 32) картину оценили как нормальную, в то время как в давленных препаратах обнаружилось аномальное изменение. Общее согласие между двумя цитологическими техниками оценили как «хорошее» ($\kappa = 0,75$ [0,52; 0,98]). Согласие, вычисленное для каждой зоны пищеварительного тракта, кратко представлено в табл. 3.

Микроорганизмы обнаружены в 9 случаях. В двух случаях спиралевидные желудочные микроорганизмы присутствовали как в гистологических, так и в давленных препаратах, в трех случаях они обнаружены только в гистологических препаратах и в трех случаях — только в давленных (рис. 1А, В). Кроме того, в трех случаях они обнаружены как в мазках-отпечатках, так и в давленных препаратах. У одной собаки при гистологическом анализе обнаружены амастиготы *Leishmania* в желудке, подвздошной и

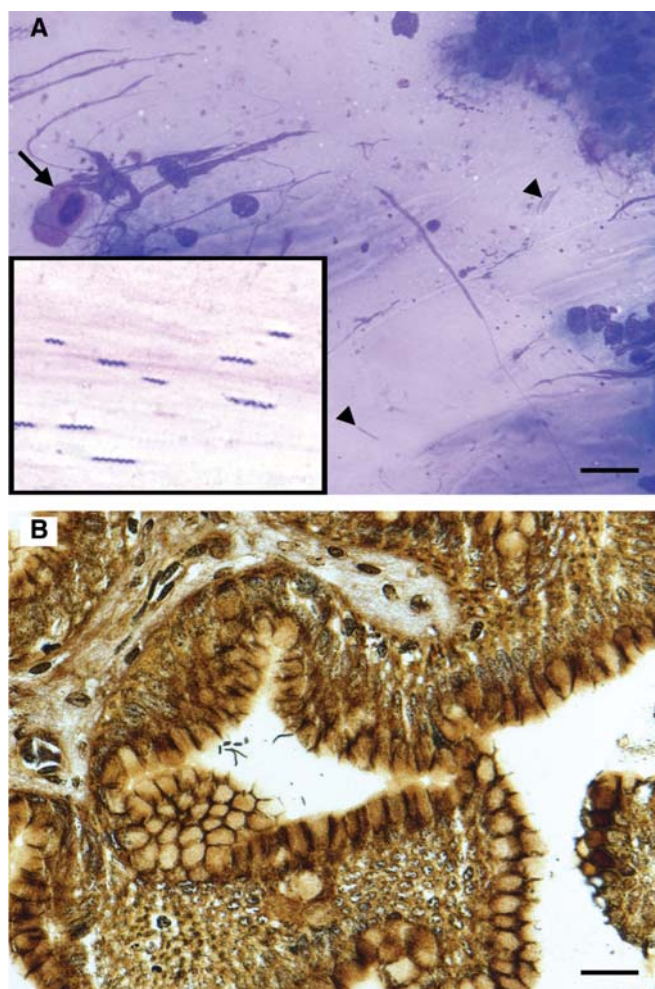


Рис. 1. (А) Желудок, собака. Спиралевидные желудочные микроорганизмы (короткие стрелки) и тучные клетки (стрелки). Тяжи эозинофильного материала (хроматин) на фоне — артефакты. Цитологический давленный препарат, окрашивание по Май-Грюнвальду-Гимзе, длина линии 20 мкм. На вставке: спиральный микроорганизм при большем увеличении. (В) Слизистая оболочка желудка той же собаки, что на рис. (А). Видны спиралевидные микроорганизмы в просвете крипты. Гистологический препарат, окрашивание по Вартин-Старри. Длина линии 20 мкм

ободочной кишке, в то время как цитологическая техника показала их только в ободочной кишке. Случаи, в которых брали образцы из желудка, оценивали ретроспективно на наличие тучных клеток. Эти клетки не обнаружены в гистологических образцах, окрашенных ГЭШ, так как желудочно-кишечные тучные клетки бывает сложно идентифицировать при помощи традиционного окрашивания [13]. И наоборот, тучные клетки обнаружались в цитологических образцах в 4 из 5 случаев, когда цитологическое исследование выявило спиралевидные микроорганизмы в желудке (примерно 1 клетка в поле зрения с увеличением $\times 400$) (рис. 1А). Кроме того, тучные клетки обнаружены еще в одном случае, в котором спиралевидные желудочные микроорганизмы присутствовали в цитологических препаратах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Jergens *et al.* [9] описали техники взятия цитологического материала через эндоскоп (при помощи цитологических щеток или с изготовлением мазка-отпечатка из биоптата). Они оценили точность цитологического диагноза как удовлетворительную и рекомендовали отбирать образцы для цитологического исследования в дополнение к эндоскопической биопсии. Восемь лет спустя Bonfanti *et al.* [3] сообщили, что мазки-отпечатки, изготовленные из биоптатов пораженных участков ЖКТ, позволяют точнее поставить цитологический диагноз опухолей пищеварительного тракта, чем аспирация под контролем УЗИ. Позднее Riondato *et al.* [14] показали достоверность цитологического исследования давленных препаратов, изготовленных из эндоскопических биоптатов желудка, при диагностике аденокарцином желудка.

Наше исследование показало, что давленные цитологические препараты получаются лучшего качества, чем мазки-отпечатки (4 % и 32 % недиагностических образцов из-за недостаточного качества соответственно). Кроме того, во всех случаях, когда результат исследования мазков-отпечатков согласовался с гистологическим диагнозом, тот же диагноз был получен при помощи техники давленных препаратов. В другом недавнем исследовании также сообщается о хорошем качестве давленных цитологических препаратов [11]. Несовпадение между двумя методами может также объясняться фактической техникой. При изготовлении мазков-отпечатков биоптат несколько раз прижимают к стеклу, однако на стекле при этом остаются только поверхностные клетки образца. И наоборот, техника изготовления давленных препаратов заключается в раздавливании образца на стекле, поэтому в препарат попадают клетки из более глубоких слоев биоптата. Однако клиницисту следует обращать внимание на толщину мазка и избегать клеточных «бугров», из-за которых патологу невозможно интерпретировать препарат.

Общее согласие результатов цитологического (техника давленных препаратов) и гистологического исследований составило 65 %, что считается умеренным ($\kappa = 0,48$ [0,32; 0,65]) и согласуется с результатами предыдущего сравнительного исследования цитологической и гистологической техник [5]. Терминология, связанная со значениями κ , взята из исследования Landis & Koch [10], однако она может ввести клинициста в заблуждение. В связи с малым числом случаев в нашем исследовании сложно сказать, можно ли идентифицировать некоторые заболевания с большей вероятностью, чем другие, с помощью цитологии. Тем не менее значительное несоответствие отмечено всего в одном случае, когда по результатам исследования давленного цитологического препарата был диагностирован нейтрофильный гастрит, а гистологического — лимфома, при этом мазки-отпечатки оказались недиагностическими. Хотя

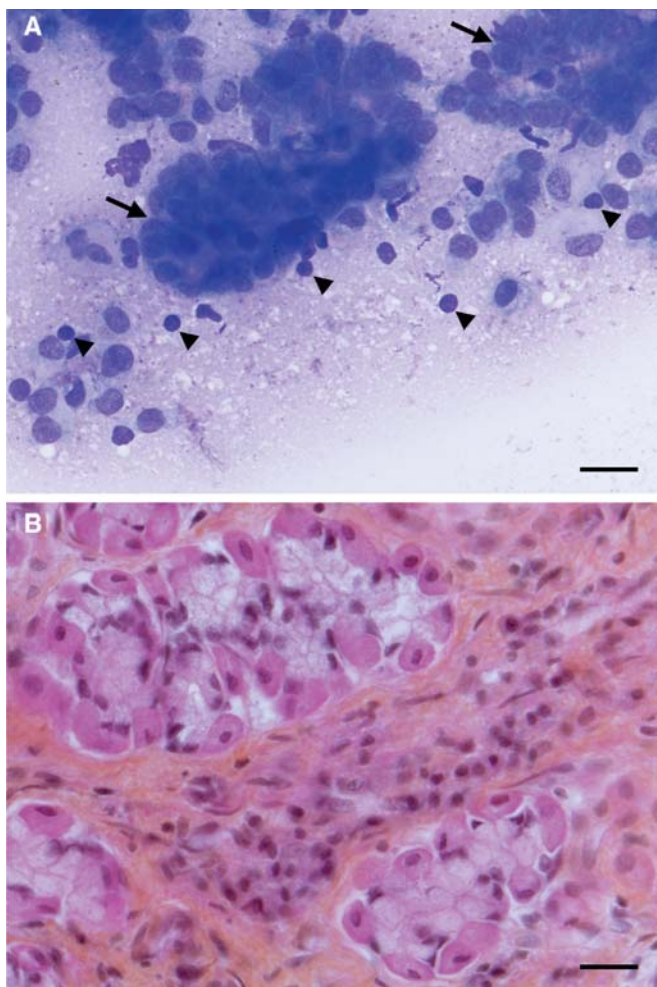


Рис. 2. (А) Желудок (привратник) собаки. Несколько малых лимфоцитов (короткие стрелки) близко к эпителиальным группам (стрелки): хронический лимфоцитарный гастрит. Цитологический давленный препарат, окрашивание по Май-Грюнвальду-Гимзе. Длина линии 20 мкм. **(В)** Слизистая оболочка желудка (дна) той же собаки, что на рис. А. Повышенное количество лимфоцитов и плазматических клеток в собственной пластинке: хронический лимфоцитарно-плазмоцитарный гастрит. Гистологический препарат, окрашивание гематоксилином-эозином-шафраном. Длина линии 20 мкм

обычно лимфому удается определить цитологически из-за слущивания опухолевых клеток, в нашем случае в давленный препарат могли попасть только воспалительные клетки, обусловленные реакцией на опухоль [3]. В других случаях несоответствия цитологические образцы выглядели нормальными или было сделано заключение о воспалительном процессе, однако в других препаратах обнаруживалась иная клеточная популяция (эозинофилы вместо лимфоцитов и плазматических клеток, лимфоциты и плазматические клетки вместо нейтрофилов и лимфоциты и плазматические клетки вместо эозинофилов соответственно, при цитологии и гистологии, по одному случаю для каждого). В заключение, изготовление давленных цитологических препаратов представляется интересным методом первичного диагностичес-

кого исследования, однако гистологическое исследование остается необходимым. Учитывая, что цитологическое исследование обычно быстрее гистологического, давленные препараты могут помочь клиницисту быстрее начать соответствующее лечение, особенно в случае опухоли, такой как лимфома.

Что касается тонкого кишечника, гистологическое исследование и цитологическое исследование давленных препаратов привело к одинаковому диагнозу в 82 % из 17 случаев. В другом исследовании также получено лучшее согласие результатов цитологического исследования этого отдела [9]. Парадоксально, что согласие между двумя техниками для данного места взятия образцов по результатам вычисления коэффициента k оказалось слабым ($k = 0,15 [-0,07; 0,38]$). В другом исследовании самым частым изменением, диагностируемым цитологически, был лимфоцитарно-плазмоцитарный энтерит, как показано на рис. 2А, В ($n = 13$ из 17), который часто удавалось правильно определить по цитологическим препаратам ($n = 9$ из 12 мазков-отпечатков и $n = 13$ из 13 давленных препаратов). Однако другие менее распространенные состояния (например, эозинофильный энтерит или невоспалительный фиброз) не удавалось правильно определить цитологически ($n = 0$ из 4 для мазков-отпечатков). Это несоответствие между цитологическим и гистологическим диагнозом объясняет малое значение k -коэффициента. Возможно, будущее исследование, посвященное воспалительным заболеваниям кишечника, поможет подтвердить диагностический вклад цитологического исследования давленных препаратов, изготовленных из биоптатов ЖКТ в данной конкретной ситуации.

В трех случаях спиральные микроорганизмы в желудке обнаружены только в цитологических давленных препаратах, но отсутствовали в соответствующих гистологических срезах. Маловероятно, что эти микроорганизмы изначально отсутствовали в гистологических образцах, так как образцы для цитологического и гистологического исследования брали из одной области желудка. Возможности цитологического исследования для обнаружения спиральных желудочных микроорганизмов описаны в других исследованиях, и можно предложить разные объяснения [7, 9]. Во-первых, спиральные бактерии обнаружены в поверхностной слизи желудка. Вероятно, что слизь удаляется при манипуляциях с гистологическим образцом, и вместе с ней удаляются микроорганизмы. Во-вторых, обычно для распознавания спиральных желудочных микроорганизмов требуются специальные красители (такие как Вартин-Старри), поскольку эти микроорганизмы плохо окрашиваются ГЭШ. И наоборот, их легко увидеть с помощью стандартных цитологических красителей (Май-Грюнвальда и Гимзы). Таким образом, можно заключить, учитывая подтверждения этих данных в более крупных когортах случаев, что цитологическое исследование может помочь обнаружить инфекцию

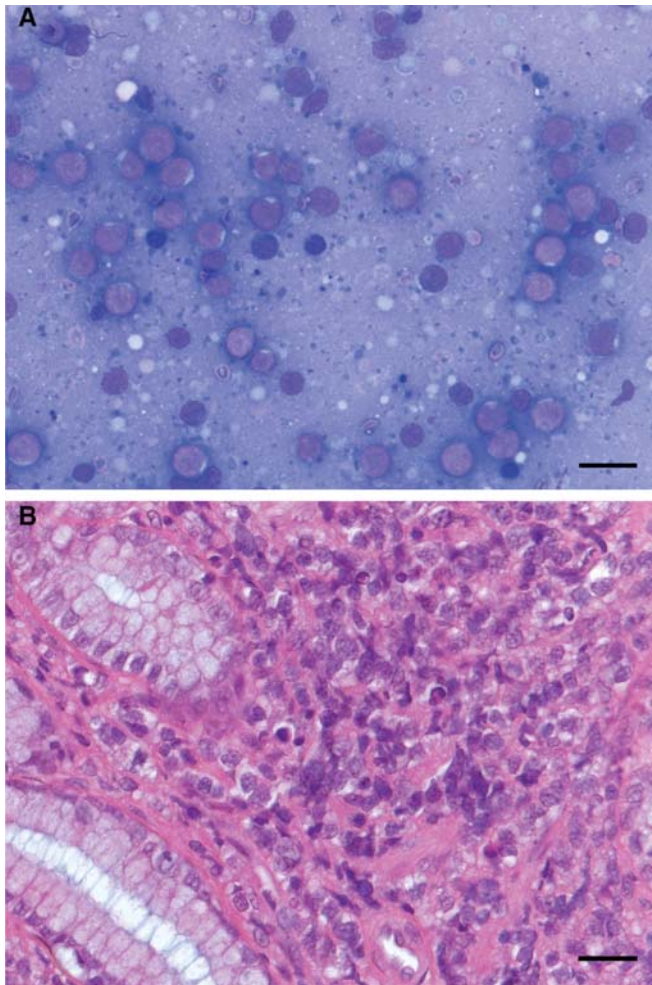


Рис. 3. (А) Желудок (привратник) собаки. Преобладают большие лимфоциты: лимфома желудка. Цитологический давленный препарат, окрашивание по Май-Грюнвальду-Гимзе. Длина линии 20 мкм. (В) Слизистая оболочка желудка (привратник) той же собаки, что на рис. (А). Инфильтрация собственной пластинки и мышечной пластинки крупными лимфобластами: лимфома желудка. Гистологический препарат, окрашивание гематоксилином-эозином-шафраном. Длина линии 20 мкм

Helicobacter в случаях, когда эти микроорганизмы остались незамеченными в гистологических препаратах. В нашем исследовании тучные клетки обнаружены в пяти случаях гастрита. Они обнаруживались только при цитологии и никогда — при гистологии. Это ожидаемо, так как тучные клетки в желудочно-кишечном тракте обычно хорошо окрашиваются традиционными цитологическими красителями, в то время как их выявление гистологическими методами при окрашивании ГЭ бывает сложнее и требует специальных красителей (например, Гимзы, толуидинового синего) [13]. Интересно, что мы отметили тесную связь между присутствием тучных клеток и спиралевидных желудочных микроорганизмов. У людей тучные клетки часто обнаруживаются в слизистой оболочке желудка вместе с *Helicobacter pylori*, и недавние исследования подтвердили их роль

в инициации и ускорении отека слизистой оболочки, привлечения нейтрофилов в слизистую оболочку и апоптозе эпителиальных клеток [4, 8, 12]. Необходимы дальнейшие исследования этой связи, чтобы лучше понять патологическую роль — если такая есть — желудочных спиралевидных микроорганизмов при хроническом гастрите у собак и кошек. Опухолевые процессы диагностированы в пяти случаях гистологически (лимфома высокой степени злокачественности в четырех случаях, как показано на рис. 3В, и аденома ободочной кишки в одном случае). Однако лишь две лимфомы обнаружены цитологически (при помощи техники мазка-отпечатка и давленного препарата, как показано на рис. 3А). В других случаях цитологический анализ либо не позволял сделать заключение, либо приводил к ложному диагнозу (нейтрофильный гастрит в одном случае и карцинома в другом). Это было неожиданным, так как круглоклеточные опухоли, такие как лимфомы, обычно считаются очагами с легко отделяющимися клетками. Сходным образом чувствительность цитологии (техника давленных препаратов) для диагностики лимфомы пищеварительного тракта низкой степени злокачественности оказалась низкой в недавнем исследовании [11]. Однако можно ожидать, что при диагностике лимфомы пищеварительного тракта высокой степени злокачественности чувствительность будет выше. Действительно, в исследовании Vonfanti *et al.* [3] чувствительность и специфичность цитологического анализа мазков-отпечатков (изготовленных из биоптатов, взятых во время операции, или посмертных образцов) для диагностики лимфомы желудочно-кишечного тракта оценили как 100 %. В нашем исследовании цитологические образцы изготавливали из одного эндоскопического биоптата. Вероятно, это объясняет низкий диагностический вклад цитологии в случаях лимфомы в нашем исследовании. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее исследование, посвященное случаям лимфомы, на большем числе биоптатов для изготовления давленных препаратов.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Малое число случаев и разнородность диагнозов затрудняют обобщение. В частности, чтобы установить, позволяет ли цитологическое исследование диагностировать некоторые заболевания с большей вероятностью, чем другие, необходимы дальнейшие исследования на большем числе пациентов. Для изготовления цитологических препаратов по обеим техникам брали один биоптат, при этом давленный препарат всегда готовили после мазка-отпечатка. Возможно, что это отрицательно сказалось на качестве давленного препарата. Гистологические препараты интерпретировали разные гистологи, и, хотя они следовали текущим опубликованным рекомендациям [6], это ограничивало стандартизацию результатов.

Основной целью нашего исследования было получение предварительных результатов, касающихся

сравнения цитологии и гистологии. По этой причине мы изготавливали только один препарат по каждой из цитологических техник, чтобы ограничить количество дополнительных биоптатов от пациента, в то время как для гистологического диагноза использовали не менее пяти биоптатов из каждой области. Очевидно, что изготовление большего числа цитологических образцов повысит согласие результатов цитологического и гистологического исследований; возможно, этот вопрос заслуживает более подробного изучения на основании результатов настоящего предварительного исследования.

В нашем исследовании не было «контрольной популяции» здоровых собак и кошек по этическим причинам. Определенно, это ограничивающий фактор при сравнении чувствительности и специфичности цитологического и гистологического исследования пищеварительного тракта. Однако целью этого исследования была в основном оценка значения цитологии в качестве дополнения к гистологии, которая считается золотым стандартом при постановке окончательного диагноза структурных заболеваний.

Это предварительное проспективное исследование показывает, что цитологические давленные препараты, изготовленные из эндоскопических биоптатов желудочно-кишечного тракта, могут дать полезную информацию при обследовании на желудочно-кишечные заболевания. Это простая, быстрая и недорогая техника, дающая предварительные результаты, которыми можно руководствоваться при лечении, пока не получены результаты гистологического анализа. Кроме того, цитология позволяет дополнительно выявить возбудителей инфекций (например, спиралевидные желудочные микроорганизмы). Хотя эти данные лишь предварительные, возможно, что дальнейшие исследования, посвященные технике давленных препаратов, помогут точнее определить место цитологического исследования в диагностике желудочно-кишечных заболеваний собак и кошек.

Конфликт интересов

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

Благодарности

Авторы хотят поблагодарить Лоиса Дескибе за помощь в статистическом анализе результатов.

Литература

1. Andreasen, C. B., Jergens, A. E. & Meyer, D. J. (2009) Oral cavity, gastrointestinal tract, and associated structures. In: *Canine and Feline Cytology*, a Color Atlas and Interpretation Guide. 2nd edn. Eds R. E. Raskin and D. J. Meyer. Saunders, Philadelphia, PA, USA, pp 207–229.

2. Ballegeer, E. A., Forrest, L. J., Dickinson, R. M., et al. (2007) Correlation of ultrasonographic appearance of lesions and cytologic and histologic diagnoses in splenic aspirates from dogs and cats: 32 cases (2002–2005) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230, 690–696.
3. Bonfanti, U., Bertazzolo, W., Bottero, E., et al. (2006) Diagnostic value of cytologic examination of gastrointestinal tract tumors in dogs and cats: 83 cases (2001–2004) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229, 1130–1133.
4. Caruso, R. A., Parisi, A., Crisafulli, C., et al. (2011) Intraepithelial infiltration by mast cells in human *Helicobacter pylori* active gastritis // *Ultrastructural Pathology* 35, 251–255.
5. Cohen, M., Bohling, M. W., Wright, J. C., et al. (2003) Evaluation of sensitivity and specificity of cytologic examination: 269 cases (1999–2000) // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 222, 964–967.
6. Day, M. J., Bilzer, T., Mansell, J., et al. (2008) Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group // *Journal of Comparative Pathology* 138, S1–S43.
7. Happonen, I., Saari, S., Castren, L., et al. (1996) Comparison of diagnostic methods for detecting gastric *Helicobacter*-like organisms in dogs and cats // *Journal of Comparative Pathology* 115, 117–127.
8. Hofman, V., Lassalle, S., Selva, E., et al. (2007) Involvement of mast cells in gastritis caused by *Helicobacter pylori*: a potential role in epithelial cell apoptosis // *Journal of Clinical Pathology* 60, 600–607.
9. Jergens, A. E., Andreasen, C. B., Hagemoser, W. A., et al. (1998) Cytologic examination of exfoliative specimens obtained during endoscopy for diagnosis of gastrointestinal tract disease in dogs and cats // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213, 1755–1759.
10. Landis, J. R. & Koch, G. G. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data // *Biometrics* 33, 159–174.
11. Mangelsdorf, S., Teske, E., Bomhard, W. v., et al. (2015) Cytology of endoscopically obtained biopsies for the diagnosis of chronic intestinal diseases in cats // *Tierärztliche Praxis Kleintiere* 43, 15–22.
12. Nakajima, S., Bamba, N. & Hattori, T. (2004) Histological aspects and role of mast cells in *Helicobacter pylori*-infected gastritis // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 20, 165–170.
13. Ramsay, D., Stephen, S., Borum, M., et al. (2010) Mast cells in gastrointestinal disease // *Gastroenterology & Hepatology* 6, 772–777.
14. Riondato, F., Miniscalco, B., Berio, E., et al. (2014) Diagnosis of canine gastric adenocarcinoma using squash preparation cytology // *The Veterinary Journal* 201, 390–394.
15. Tobey, J. C., Willard, M. D. & Krehbiel, J. D. (1988) Comparison of cytologic and histopathologic evaluations of duodenal biopsies // *Veterinary Clinical Pathology* 18, 13.
16. Washabau, R. J., Day, M. J., Willard, M. D., et al. (2010) Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 10–26.

Разработка протокола построения кривой внутриглазного давления у собак

Цели: разработать протокол измерения внутриглазного давления, безопасный для роговицы и позволяющий выявить опасное повышение внутриглазного давления в нерабочее время клиники. Установить вариабельность данных у разных пользователей и определить, влияют ли повторные измерения на внутриглазное давление.

Материалы и методы: у собак с глаукомой измеряли внутриглазное давление по трем протоколам: в протоколе 1 использовалась аппланационная тонометрия каждые 2 часа на протяжении 24 часов; в протоколах 2 и 3 использовалась аппланационная или микроконтактная тонометрия соответственно и внутриглазное давление измерялось каждые 3 часа на протяжении 30 часов. Затем проанализировали 60 дополнительных кривых внутриглазного давления собак с глаукомой и 20 кривых здоровых собак для оценки вариабельности результатов у разных пользователей.

Результаты: всего было построено 128 кривых внутриглазного давления 30 собак. При применении протокола 1 частота язв составила 1 случай на 5 кривых внутриглазного давления, протокола 2 — 1 случай язвы на 62 кривых внутриглазного давления, а при применении протокола 3 язв не обнаружено (на 61 кривую внутриглазного давления). Повышенное внутриглазное давление обнаружено в 61 случае, в том числе в 26 — вне обычного рабочего времени клиники. В целом оценка 61 дополнительной кривой внутриглазного давления показала, что повторные измерения не влияют на внутриглазное давление.

Клиническая значимость: протокол 3 с применением микроконтактной тонометрии каждые 3 часа на протяжении 30 часов был безопасен для роговицы и позволил определить повышение внутриглазного давления вне рабочих часов клиники у 12 из 30 (40 %) пациентов, у которых это осталось бы незамеченным при однократном измерении в клинике. Построение кривых внутриглазного давления можно рекомендовать для клинической практики и исследований глаукомы.

R. F. Sanchez*¹, M. J. Vieira da Silva[†] and C. Dawson*

Journal of Small Animal Practice (2017) 58, 42-48

DOI: 10.1111/jsap.12600

Принято: 25 сентября 2016 г.;

опубликовано онлайн: 9 ноября 2016 г.

* Госпиталь для животных им. королевы-матери, Королевский ветеринарный колледж, Лондонский университет, Hertfordshire, AL9 7TA

[†] Ветеринарная клиника Матозиньюша, Матозиньюш, 4450-007, Португалия

¹ Для переписки: rsglink@hotmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Цель лечения глаукомы у животных — сохранение зрения и устранение боли за счет контроля внутриглазного давления (ВГД). Данные исследований на людях дают основания полагать, что чем сильнее снижается ВГД пациента, тем сильнее эффект предотвращения или замедления повреждения зрительного нерва [16, 31]. Данные ветеринарной литературы также говорят в пользу замедления прогрессирования глаукомы при снижении ВГД у собак [16, 20, 26, 31].

Сейчас тонометрия доступна во многих ветеринарных клиниках и во всех специализированных центрах, и чаще всего ВГД измеряют однократно во время осмотра животного. Значимый недостаток однократного измерения заключается в том, что при этом не учитываются суточные ритмы ВГД, известные у собак и кошек [5, 9, 28]. Дополнительные ограничения связаны с тем, что временные видимые глазные симптомы или эпизоды повышения ВГД у собак с глаукомой в анамнезе (например, временная слепота и/или временный отек роговицы и/или временный отек сосудов склеры) могут проявляться в нерабочее время, таким образом, владельцы животных могут не заметить их или не иметь возможности немедленно обратиться к офтальмологу. В связи с этим у владельца и (или) клинициста может создаться ложное впечатление об эффективности антигипертензивного лечения, не соответствующее действительности, либо прогрессирование глаукомы окажется быстрее, чем казалось.

В исследованиях на людях описывается серия измерения ВГД на протяжении 24 часов у пациентов с глаукомой [1, 2, 13]. Предварительные результаты разработки протокола кривой ВГД (КВГД) для собак с повышенным ВГД говорят о том, что это может стать информативным методом наблюдения за ВГД у этих животных, хотя авторы предостерегают о риске поверхностного изъязвления роговицы [32]. Насколько нам известно, в ветеринарной литературе по-прежнему нет установленных протоколов последовательного измерения ВГД у мелких животных и его влияния на состояние роговицы.

Цели этого исследования — разработать стандартизированный протокол построения КВГД для собак, безопасный для роговицы, на основании его результатов, а также определить, может ли КВГД выявить опасное повышение ВГД, которое осталось бы незамеченным при однократном измерении в рабочие часы клиники (часть I). Дополнительные цели — ус-

тановить, влияют ли на ВГД многократные измерения при построении КВГД, а также различия результатов у разных наблюдателей (часть II). Исследование, в том числе использование контрольных животных, было одобрено комиссией по этике и благополучию животных Королевского ветеринарного колледжа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Часть I

Целью этой части исследования было создание стандартизированного протокола построения КВГД для собак, безопасного для роговицы. Согласно установленному нами стандарту, протокол считается безопасным только при отсутствии случаев язв роговицы после 60 применений (т. е. первых 60 КВГД независимо от пациентов, для которых они строились). Кроме того, эта часть исследования проводилась с целью выяснить, позволяет ли КВГД выявить опасное повышение ВГД в течение 24 часов, которое осталось бы незамеченным при измерении в рабочие часы клиники.

В исследование включили собак с первичной или вторичной глаукомой без очевидных рубцов роговицы. Все собаки получали местное лечение глаукомы, и им регулярно измеряли ВГД. Мы запланировали три возможных протокола (П1, П2 и П3) на случай, если какой-либо протокол покажет себя неподходящим во время исследования. П1 заключался в измерении ВГД аппланационным тонометром (Tonopen-Vet®) раз в 2 часа на протяжении 24 часов. П2 заключался в измерении ВГД аппланационным тонометром, как при П1, но раз в 3 часа на протяжении 30 часов. П3 включал измерение ВГД микроконтактным тонометром (Tonovet® Kruuse) каждые 3 часа на протяжении 30 часов. Перед измерением аппланационным тонометром (в П1 и П2) на роговицу наносили каплю местного анестетика (проксиметакаина гидрохлорид 0,5 %, Minims, Bausch & Lomb), как требуется для применения этого инструмента. При измерении микроконтактным тонометром (в П3) местную анестезию не использовали. После каждого измерения наносили каплю вязкой искусственной слезной жидкости без консервантов (Целлювиск®, кармеллоза натрия 1 %, Allergan) независимо от используемого протокола. Всем пациентам проводили биомикроскопическое исследование роговицы с флуоресцеином для выявления язв в начале и конце построения каждой кривой независимо от протокола с целью проспективной оценки частоты язвенного кератита.

Построение КВГД по всем протоколам начинали в период с 08:30 по 09:30. Способ измерения и обращение с тонометрами во время исследования соответствовали рекомендациям производителя. Клиника работала с 09:00 до 18:00, всё остальное время считалось нерабочим. Сотрудники (n = 5), измерявшие

ВГД, были ветеринарными фельдшерами с квалификацией для работы в Великобритании, прошедшими обучение в офтальмологической группе и имеющими опыт тонометрии. Если у пациента было поражено два глаза, строили две КВГД (т. е. по одной для каждого глаза) и учитывали каждую кривую отдельно. Пациентам, у которых поражен один глаз, строили одну КВГД. Собакам в контрольной группе строили одну КВГД на глаз. В контрольную группу также допускалось включать собак с одним глазом.

Все измерения ВГД выполняли в сидячем положении собак и при минимальной фиксации. Всего в каждой точке графика выполняли три последовательных измерения на каждый глаз, чтобы учесть возможное влияние положения пациента и/или манипуляций сотрудника. Для построения кривой использовали наименьшее измерение. Сотрудники инструктировали, чтобы они отмечали показания, отличавшиеся от остальных более чем на 4 мм рт. ст., и не учитывали более высокие показания, которые могли быть результатом неправильных манипуляций с пациентом. В таких случаях сотрудники должны были пересмотреть способ обращения с животным и измерить ВГД повторно, чтобы показания отличались друг от друга не более чем на 4 мм рт. ст.

Пациенты, набранные для исследования, получали препараты против глаукомы, которые продолжали применять в клинике. Кроме того, при обнаружении резкого повышения ВГД во время построения кривой каждого пациента лечили по индивидуальному протоколу. Если при построении КВГД обнаруживалось повышение ВГД, начинали лечение по этому протоколу, продолжая построение КВГД для получения необходимой информации.

Часть II

Эта часть исследования была запланирована, чтобы установить, влияют ли повторные измерения при построении КВГД на ВГД, а также возможные различия результатов у разных наблюдателей. Также записывали случаи изъязвления роговицы. Данные собирали с помощью П2 и П3. У собак, включенных в исследование, была первичная или вторичная глаукома или послеоперационная гипертензия после оперативного лечения катаракты, и они не были включены в первую часть исследования.

Для анализа результатов измерения ВГД после логарифмического преобразования использовали линейную модель смешанных эффектов, учитывающую повторные измерения у той же собаки и изменения, связанные с разным обученным персоналом. Данные анализировали отдельно для правого и левого глаза. Так как патологический процесс не имел значения для статистического анализа, его не учитывали. Данные анализировали при помощи программного пакета lme4 в R 2.15.0, значимость считали $p < 0,05$.

Таблица 1. Список пациентов с указанием номера случая, породы, пола, возраста и типа глаукомы

Случай	Порода, пол, возраст	Тип глаукомы	Число глаз / поражений глаз	Сколько раз пациент был в стационаре для построения КВГД / число КВГД на пациента и протокол (П1, П2 или П3)	Число результатов ВГД > 24 мм рт. ст.	Длительность повышения ВГД, ч	Число повышений ВГД в нерабочие часы клиники
1	Джек-рассел-терьер, КК, 13 лет	ВГ после ФЭ	1*/1	1/1 — 1 П2	0	0	0
2	Лабрадор, КК, 10 лет	ВГ после ФЭ	2/1	2/4 — 4 П2	2	3, 6	1
3	Джек-рассел-терьер, КК, 11 лет	ВГ после ФЭ	1*/1	3/3 — 3 П2	1	3	0
4	Метис, КК, 8 лет	ВГ после интракапс. удаления хрусталика	1*/1	4/4—2 П1 и 2 П2	0	0	0
5	Джек-рассел-терьер, КК, 11 лет	ВГ после интракапс. удаления хрусталика	1/1	3/3—2 П1 и 1 П2	3	3, 3, 3	0
6	Английский сеттер, С, 8 лет	ВГ после интракапс. удаления хрусталика	2/2	1/2 — 2 П2	2	3,3	1
7	Джек-рассел-терьер, КК, 4 года	ВГ после интракапс. удаления хрусталика	2/2	5/10 — 10 П2	5	3, 9, 3, 3, 3	1
8	Эрдельтерьер, КК, 11 лет	ВГ после интракапс. удаления хрусталика	2/1	1/1 — 1 П2	2	0	0
9	Лхасский апсо, К, 8 лет	ВГ после интракапс. удаления хрусталика	1*/1	1/1 — 1 П2	0	0	0
10	Пудель, КС, 13 лет	ВГ в результате подвывиха хрусталика	2/2	2/4 — 4 П2	0	0	0
11	Миниатюрный английский бульдог, КК, 4 года	ВГ в результате подвывиха хрусталика	1/1	3/3 — 3 П2	1	3	0
12	Джек-рассел-терьер, КК, 5 лет	ВГ в результате подвывиха хрусталика	1/1	4/4 — 4 П3	0	0	0
13	Джек-рассел-терьер, КС, 5 лет	ВГ в результате подвывиха хрусталика	1/1	4/4 — 4 П3	0	0	0
14	Английский коккер-спаниель, К, 10 лет	ВГ в результате увеита	2/2	1/2 — 2 П2	0	0	0
15	Ам. бультерьер, С, 8 лет	ВГ в результате увеита	1*/1	2/2 — 2 П2	0	0	0
16	Лабрадор, К, 6 мес.	ВГ в результате увеита	2*/1	1/2 — 2 П3	0	0	0
17	Метис лабрадора и пуделя, КС, 5 лет	ВГ в результате неврита зрит. нерва	2*/2	4/5 — 5 П3	2	3, 3	1
18	Джек-рассел-терьер, КС, 7 лет	ВГ в результате вывиха хрусталика	1*/1	7/7 — 7 П3	0	0	0
19	Бассет-хаунд, КК, 8 лет	ПЗУГ	2*/1	5/9 — 1 П1 и 8 П2	7	6, 9, 3, 3, 3, 3, 9	4
20	Папильон, КК, 10 лет	ПЗУГ	1*/1	2/2 — 2 П2	1	6	1
21	Бассет-хаунд, КК, 4 года	ПЗУГ	2/2	2/3 — 3 П2	5	12, 9, 6, 3, 3	2
22	Джек-рассел-терьер, КС, 1 год	ПЗУГ	1*/1	6/6 — 6 П2	0	0	0
23	Джек-рассел-терьер, КС, 5 лет	ПЗУГ	2*/1	6/7 — 7 П2	4	6, 3, 9, 6	2
24	Чихуахуа, КС, 12 лет	ПЗУГ	2/2	4/8 — 8 П3	11	6, 6, 6, 3, 6, 3, 3, 3, 3, 3, 3	7
25	Чихуахуа, КК, 9 лет	ПЗУГ	2/2	5/10 — 10 П3	1	3	1
26	Бассет-хаунд, К, 6 лет	ПЗУГ	2/2	3/4 — 4 П3	6	3, 3, 6, 3, 3, 6	2
27	Шарпей, КК, 8 лет	ПЗУГ	2/2	1/2 — 2 П3	0	0	0
28	Вельш-терьер, КС, 11 лет	ПЗУГ	2/2	5/10 — 10 П3	10	3, 3, 3, 6, 3, 3, 3	3
29	Вельш-спрингер-спаниель, КС, 9 лет	ПЗУГ	2/2	3/4 — 4 П3	0	0	0
30	Хаски, КС, 9 лет	ПЗУГ	1*/1	1/1 — 1 П3	0	0	0
Всего	—	18 ВГ, 12 ПЗУГ	—	92 поступления и 128 КВГД по 5 П1, 62 П2 и 61 П3	61 раз у 16 пациентов (45 у 8 собак с ПЗУГ и 18 у 8 собак с ВГ)	Медиана длительности (диапазон): 3 (3–12) ч	26 пиков в нерабочие часы (12 при П2 и 14 при П3) у 12 собак

ВГД — внутриглазное давление; КВГД — кривая ВГД; К — кобель; С — сука; К — кастрированный(-ая); ВГ — вторичная глаукома; ПЗУГ — первичная закрытоугольная глаукома.

В четвертом столбце показано количество глаз у каждого пациента, количество пораженных глаукомой глаз, а также то, был ли глаз удален на каком-то этапе в связи с глаукомой. Также показано количество посещений клиники для построения КВГД, а также количество КВГД для каждого пациента, общее число использований каждого протокола для конкретного пациента и тип протокола. И наконец, в таблице показано количество результатов измерения ВГД выше 25 мм рт. ст. при построении любой КВГД, а также число результатов измерения ВГД выше 25 мм рт. ст. вне стандартного рабочего времени клиники с 09:00 до 18:00.

*Один глаз был удален на каком-либо этапе.

Таблица 2. Список собак, использовавшихся в качестве контролей, с указанием породы, пола, возраста и процедур, для которых они поступили

Случай	Порода, пол, возраст	Процедуры/услуги при поступлении	Количество глаз	Количество ВГД и тип протокола (П1, П2 или П3)	Число результатов измерения ВГД > 24 мм рт. ст.
C1	Коккер-спаниель, КК, 3 года	Мягкотканая хирургия	2	2 П3	0
C2	Йоркширский терьер, К, 6 лет	Мягкотканая хирургия	2	2 П3	0
C3	Карликовый шнауцер, КС, 7 лет	Мягкотканая хирургия	2	2 П3	0
C4	Метис, КС, 1 год	Мягкотканая хирургия	2	2 П3	0
C5	Боксер, К, 8 лет 4 мес.	Мягкотканая хирургия	2	2 П3	0
C6	Золотистый ретривер, С, 6 лет	Мягкотканая хирургия	2	2 П3	0
C7	Карликовый шнауцер, КС, 8 лет	Мягкотканая хирургия	2	2 П3	0
C8	Чихуахуа, КС, 3 года	Мягкотканая хирургия	2	2 П3	0
C9	Мастиф, КК, 4 года	Мягкотканая хирургия	2	2 П3	0
C10	Метис, КК, 8 лет	Мягкотканая хирургия	2	2 П3	0
Всего			20 глаз	20 КВГД по протоколу П3	0 повышенный ВГД > 24 мм рт. ст.

ВГД — внутриглазное давление, КВГД — кривая ВГД. Пол: К — кобель; С — сука; КК — кастрированный кобель; КС — кастрированная сука.

Всем пациентам строили одну КВГД на каждый глаз, ни у одного в анамнезе не было офтальмологических нарушений, у всех глаза были здоровыми при офтальмологическом исследовании до начала построения КВГД.

И наконец, авторы планировали построить дополнительно 20 КВГД 10 контрольных собак с помощью протокола, показавшего соответствие критериям безопасности для роговицы (I часть исследования).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Часть I

Всего в исследование включили 30 собак (47 глаз) с первичной ($n = 12$) или вторичной ($n = 18$) глаукомой (табл. 1). Всего построено 128 КВГД этих собак. П1 использовали всего для трех собак (5 КВГД), так как в одном из 5 случаев обнаружена поверхностная язва роговицы (1 из 3 собак, случай 19, первичная глаукома). В связи с этим данный протокол решили не использовать для остальных пациентов и перешли на протокол П2. По протоколу П2 исследовано 18 собак (62 КВГД), при этом выявлен один случай поверхностной язвы роговицы на 62 КВГД (1 из 18 собак). Это был пациент с вторичной глаукомой без диабета (пациент 7). Как результат, от П2 отказались в пользу П3, при помощи которого исследовали 12 собак (61 КВГД), при этом не обнаружено ни одного случая язв роговицы (61 КВГД, 12 собак).

Все язвы, обнаруженные во время исследования, были поверхностными, невидимыми невооруженным глазом без флуоресцеина, располагались центрально или вблизи центра и в среднем имели диаметр 2–3 мм. Все язвы зажили за 4–7 дней при поддерживающей медикаментозной терапии, заключавшейся в местном применении антибиотиков (хлорамфеникол 0,5 %, Martindale Pharmaceuticals) и вязкого заменителя слезной жидкости без консервантов (Целлувиск®, кармеллоза натрия 1 %, Allergan).

В целом выявлен 61 повышенный результат измерения ВГД (> 24 мм рт. ст.) у 16 из 30 собак (53,33 %) (случаи № 2, 3, 5–8, 11, 17, 19–21, 23–26 и 28). 26 из 61 (42,62 %) повышенных результатов измерения ВГД получено вне рабочего времени клиники у 12 из 30 собак (40 %) (случаи № 2, 6, 7, 17, 19–21, 23–26 и 28). Среди них было 8 собак, у которых ВГД находи-

лось в пределах нормы в рабочие часы клиники, однако в анамнезе были данные, характерные для прогрессирования глаукомы (т. е. владельцы сообщали о внезапных эпизодах, которые можно интерпретировать как ухудшение зрения и/или внезапный отек роговицы, и/или внезапное покраснение глаза), и авторы пришли к заключению, что у 5 из 8 собак обнаружено повышение ВГД во время построения КВГД (случаи № 5–7, 20 и 21 из случаев № 3, 5–7, 10, 11, 20, 21). Повышение ВГД в четырех случаях (6, 7, 20, 21) произошло вне рабочего времени клиники.

Часть II

Всего было получено 60 КВГД собак с глаукомой или послеоперационной гипертензией. При помощи аппланационной тонометрии (П2) построили 26 кривых (16 пациентов), при этом отмечены случаи поверхностных язв. Как и другие язвы в этом исследовании, они зажили при поддерживающем медикаментозном лечении и без осложнений. Микроконтактную тонометрию (П3) использовали для построения оставшихся 35 кривых (22 пациента) в этой части исследования. При этом не обнаружено язв, связанных с П3. Также не выявлено значимых тенденций к изменению ВГД со временем в результате многократного измерения. При измерении правого глаза не отмечено значительной вариабельности данных у разных наблюдателей (общая вариабельность 4,2 %; $p = 0,02$) в отличие от левого (общая вариабельность 0,4 %; $p = 0,8$).

П3 выбрали для построения 20 КВГД в контрольной популяции пациентов (10 собак) без заболеваний глаз (табл. 2). Ни у одного из контрольных животных не появилось повышенного давления или язв роговицы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты этого исследования впервые показали, что построение 30-часовой КВГД у собак при помощи микроконтактной тонометрии с 3-часовым интервалом измерения безопасно для поверхности ро-

говицы, в соответствии с целями исследования. Кроме того, КВГД позволила выявить пациентов с повышением ВГД, возникшим вне стандартного времени работы клиники и отсутствовавшим при однократном измерении в рабочее время.

В предыдущей публикации описано построение КВГД с местной анестезией при помощи аппланационной тонометрии у макак резус, однако авторы не упоминают состояние роговицы после каждой КВГД [24]. Данные предварительного исследования для разработки протокола КВГД у собак дают основания полагать, что, несмотря на возможную информативность, вероятны осложнения в виде поверхностных язв роговицы [32]. С тех пор описано применение КВГД у кроликов при помощи микроконтактной тонометрии без местной анестезии, однако авторы также не комментировали влияние процедуры на состояние роговицы исследованных кроликов [33].

Три протокола, применявшиеся в настоящем исследовании (П1, П2 и П3), разработаны последовательно в ходе поиска протокола, который бы позволял выявить колебания ВГД у пациента и был безопасен для роговицы. В случае несоответствия П1 критериям безопасности от него планировалось отказаться в пользу П2. Авторы предполагали, что в таком случае П2 должен показать себя безопаснее по причине большего интервала между измерениями ВГД. В случае несоответствия П2 критериям безопасности, установленным для исследования, от него планировалось отказаться в пользу П3. Авторы предположили, что П3 будет лучше, так как в нем используется микроконтактный тонометр, не требующий местного анестетика и имеющий меньшую площадь соприкосновения с роговицей, чем аппланационный тонометр, применяющийся в П1 и П2.

Результаты показали, что только протокол П3, при котором применялась микроконтактная тонометрия раз в 3 часа в течение 30 часов и не требовалась местная анестезия, не привел к изъязвлению роговицы ни в одном из случаев КВГД. Полагали, что поверхностное изъязвление роговицы, связанное с аппланационной тонометрией по П1 и П2, обусловлено токсическим действием местного анестетика на эпителий [11] и частым контактом тонометра с роговицей. Язвы быстро заживали при поддерживающей терапии, и ни в одном из случаев не возникло дальнейших осложнений. Ясно, что состояние поверхности роговицы — важный вопрос, связанный с применением КВГД, и авторы настоящего исследования рекомендуют учитывать состояние роговицы при всех будущих ветеринарных исследованиях с использованием КВГД независимо от вида животных. Данные настоящего исследования дают основания полагать, что, с точки зрения здоровья роговицы микроконтактная тонометрия, использующаяся без местного анестетика, предпочтительнее

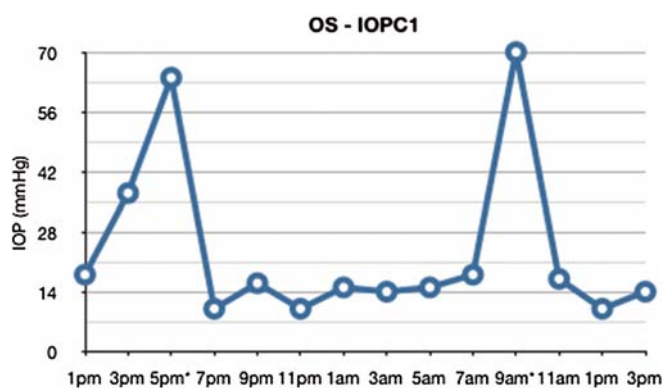


Рисунок. Пример кривой внутриглазного давления (КВГД) в случае 5. В период построения КВГД по протоколу П1 владелец сообщил, что обратил внимание на помутнение глаза 2–3 раза в неделю. Пики ВГД показывают, что пациент не отвечал на применявшееся лечение. Падение давления совпадает с дополнительным лечением, применявшимся во время построения КВГД

аппланационной тонометрии с местной анестезией при построении КВГД по результатам серии измерений ВГД. Возможно, что язвы могут образоваться и при применении описанного здесь протокола П3. Это связано с тем, что даже при отсутствии токсического действия местных анестетиков на эпителий остается теоретическая возможность образования ятрогенных язв из-за случайной травмы у пациентов, сопротивляющихся измерению. Ни одна из язв в этом исследовании не относилась к этой категории. Однако авторы также рекомендуют осматривать роговицу всех пациентов, которым строят КВГД, в том числе при помощи флуоресцеина, как до, так и после построения каждой КВГД, даже при микроконтактной тонометрии.

Возможно, что пики ВГД короче 3 часов могут остаться незамеченными при протоколах КВГД с 3-часовым интервалом измерения. Это же можно сказать об эпизодах длительностью менее 2 часов или даже часа, если интервал между измерениями составляет 2 часа или 1 час соответственно. Однако медиана длительности повышения ВГД в настоящем исследовании составила 3 часа, диапазон от 3 до 12 часов (табл. 1). Это означает, что большинство повышений ВГД в этом исследовании должно обнаружиться при измерении с 3-часовым интервалом во всех случаях. Возможно, что на определенных кривых (например, как на рисунке) измерение ВГД раз в 3 часа вместо раза в 2 часа привело бы к менее выраженным пикам максимального ВГД, если бы определенные измерения были сделаны в период снижения пика, но не на самом пике. Однако это предполагает, что пики, отложенные на кривой, построенной с 2-часовым интервалом измерения, совпадают с максимальными пиками ВГД, что может не соответствовать действительности. Точная оценка колебаний ВГД в глазу потребовала бы более частых измерений, и настоящее исследование показало, что состояние

роговицы — важный фактор, ограничивающий частоту измерений за 30-часовой период. Кроме того, высокая частота измерений ВГД может создать значительные логистические сложности для клиники. Однако при будущих исследованиях было бы интересно оценить применимость и эффекты протокола построения КВГД у собак при помощи микроконтактной тонометрии с измерением раз в 1–2 часа на протяжении 30 часов или более.

В целом почти половина КВГД [61/128 (47,65 %)] в настоящем исследовании показала повышение ВГД > 24 мм рт. ст. Интересно, что в большой пропорции этих КВГД [26/61 (42,62 %)] обнаружено повышение ВГД вне стандартного рабочего времени клиники. Также следует отметить, что у пяти собак были симптомы, характерные для прогрессирования глаукомы, несмотря на местное применение антигипертензивных препаратов. При однократном измерении ВГД в рабочее время клиники результат находился в пределах нормы, однако КВГД подтвердила повышение ВГД вне стандартного рабочего времени.

Мнения по поводу многократного измерения ВГД у людей противоречивы. По мнению некоторых авторов, пациентам с открытоугольной глаукомой может быть полезно 24-часовое наблюдение [1, 2, 4, 6, 35]. В отдельном исследовании сообщается, что у людей результат однократного измерения ВГД в кабинете сходен со средним результатом 24-часового измерения, хотя однократное измерение не позволяет установить максимальное ВГД за 24-часовой период или его колебания [23]. Авторы другого исследования пришли к заключению о недостаточности доказательств в пользу применения суточной кривой давления или однократного измерения ВГД у людей с целью оценки риска колебаний ВГД как фактора риска прогрессирования глаукомы [12]. Выявление потенциально вредоносных повышений ВГД, некоторые из которых произошли в часы, когда клиника не работает, при помощи КВГД в настоящем исследовании позволило клиницистам немедленно изменить антигипертензивное лечение и (или) рекомендовать хирургическое лечение в попытке предотвратить боль и немедленное нарушение зрения. Хотя представляется обоснованным полагать, что раннее выявление опасного повышения ВГД может быть полезно при кратковременном лечении глаукомы, влияние построения КВГД на состояние глаз животных в настоящем исследовании выходит за его рамки. Кратко- и долгосрочные эффекты оценки с помощью построения КВГД у собак по-прежнему неизвестны и требуют изучения. Это можно сделать при помощи протокола построения КВГД, безопасного для роговицы, такого как ПЗ, описанный в настоящем исследовании.

Если тонометрию проводят неопытные сотрудники, результаты измерения ВГД могут получиться за-

вышенными [34]; положение пациента во время измерения также может привести к завышению результата [3]. На конкретную КВГД также могут влиять различия в результатах измерений, проводимых людьми с разным опытом. В настоящем исследовании измерения проводили лицензированные ветеринарные фельдшеры, прошедшие обучение измерению ВГД у штатного офтальмолога (основной автор). В настоящем исследовании ВГД измеряли в сидячем положении пациента, и все сотрудники должны были избегать чрезмерного давления на шею животного или на глазные яблоки при разведении век вручную. Кроме того, в каждой временной точке делали три последовательных измерения, что, как известно, снижает эффект вариабельности данных у разных наблюдателей [7]. При построении КВГД на графике откладывали наименьшее из трех показаний. Вместо этого можно было использовать среднее из трех показаний, однако авторы отказались от такого подхода, так как предположили, что при использовании наименьшего показания ниже всего вероятность ложного завышения.

По данным одного исследования, последовательные измерения, полученные при помощи аппланационной тонометрии с минутным интервалом, показали почти линейное снижение ВГД [21], в то время как другое исследование не показало статистически значимых различий между двумя измерениями с интервалом 10 минут [27]. Вторая часть настоящего исследования показала, что многократные измерения ВГД не влияют на общую тенденцию, кроме того, повторные измерения не влияли на эпизоды гипертензии.

Статистический анализ показал значимое различие результатов измерения правого глаза у разных операторов по сравнению с левым глазом. Интересно, что другие исследования ранее показали различие между правым и левым глазом субъектов исследования, хотя причина этого полностью не выяснена [18, 33]. По нашему мнению, поскольку большинство операторов были правшами, им могло быть сложнее ровно удерживать правую руку на правой стороне головы животного, так как нос животного соприкасался с абаксиальной стороной (стороной, на которой находится мизинец) ладони оператора. Это лишь предположение, хотя представляется обоснованным посвятить часть обучения операторов способам неподвижного удерживания своей рабочей руки при измерении ВГД.

Авторы просили операторов не учитывать результаты измерения одного глаза, отличающиеся от остальных более чем на 4 мм рт. ст., так как полагали, что такое различие могло быть обусловлено влиянием пациента и (или) сотрудника, удерживающего животное. Выбор значения 4 мм рт. ст. был обусловлен тем, что ВГД в одном глазу может колебаться примерно в таких пределах (при глаукоме — больше), а ВГД между правым и левым глазом одного

пациента также имеет тенденцию к колебаниям в пределах 4 мм рт. ст. (при глаукоме — больше) [26]. Мы полагали, что важно выбрать значение, при котором различие между последовательными измерениями одного глаза, сделанными с интервалом несколько секунд, следует считать слишком высоким для естественных колебаний ВГД или механики инструмента. Насколько нам известно, не проводилось исследований, которые бы показали, какие колебания между последовательными результатами измерения ВГД можно считать приемлемыми или неприемлемыми.

Биомеханические свойства роговицы, такие как ее толщина в центральной части, могут повлиять на результат тонометрии. По данным одного исследования, увеличение толщины центральной части роговицы здоровых собак на каждые 100 мкм повышает результат измерения ВГД при помощи аппланационной тонометрии на 1 мм рт. ст. [25]. Однако другое исследование не показало влияния толщины центральной части роговицы на результат аппланационной тонометрии [14]. Другие вязко-упругие свойства роговицы, такие как гистерезис и коэффициент сопротивления, также способны влиять на результат измерения ВГД у людей [17]. Недавнее исследование показало, что патология роговицы также может повлиять на результат измерения ВГД при помощи микроконтактной и аппланационной тонометрии [30]. Действительно, несмотря на статистически значимое различие между исследованными микроконтактными и аппланационными тонометрами, его оценили как пренебрежимо малое с клинической точки зрения, и ни один из тонометров не был подвержен ошибочным измерениям больше остальных в результате патологии роговицы [30]. В это исследование не включали животных с очевидными рубцами роговицы, однако не учитывали возможные более слабые факторы, способные изменить гистерезис роговицы; таким образом, их возможный эффект не принят во внимание.

В это исследование включили собак с диагнозом первичной и вторичной глаукомы. В соответствии с предыдущей работой, диагноз глаукомы ставили при ВГД ≥ 25 мм рт. ст. и клинических признаках, характерных для глаукомы [29]. Все КВГД начинали строить утром, так как в суточном цикле ВГД у этих животных самое высокое давление обычно наблюдается именно в это время дня [9]. Как упоминалось ранее, цели настоящего исследования не включали применение результатов построения КВГД к конкретным подходам к лечению глаукомы. Однако мы полагаем, что клиницистам очень важно принимать во внимание тип тонометрии, выбранный для серии измерений ВГД с целью построения КВГД, не только из-за влияния протокола на состояние роговицы, но и в связи с возможным влиянием выбора тонометра на показани-

я. Стандартные значения ВГД у здоровых собак варьируют от $16,7 \pm 4,0$ мм рт. ст. [19] до $19,2 \pm 5,9$ мм [8] по данным аппланационной тонометрии. При аппланационной тонометрии показана сильная линейная зависимость при сравнении результатов с данными измерения давления в извлеченных глазных яблоках собак [15]. В отдельном исследовании с измерением давления сообщается, что микроконтактная тонометрия позволяет достоверно измерить давление в глазах с гипертензией [22]. Микроконтактная тонометрия дает более высокие значения, чем аппланационная, у собак с острой глаукомой и ВГД > 25 мм рт. ст. [29]. Однако другие исследования показали, что значения, полученные при помощи микроконтактной тонометрии у собак с повышенным ВГД, почти идеально соотносятся с результатами, полученными стандартным аппланационным тонометром (например, тонометром Гольдмана), и что при аппланационной тонометрии ВГД занижено [10, 30]. Как результат, главным образом в связи с соответствием манометрическим показаниям, микроконтактная тонометрия ранее предлагалась в качестве лучшего выбора для собак с глаукомой [30]. Исключительно с точки зрения здоровья роговицы и на основании результатов настоящего исследования микроконтактная тонометрия представляется более подходящим выбором для построения КВГД, чем аппланационная тонометрия. Кроме того, мы рекомендуем использовать один и тот же тонометр при построении одной КВГД, а также всех последующих КВГД у этого же пациента, так как результаты измерения одного глаза микроконтактными и аппланационными тонометрами могут различаться [10, 29].

И наконец, следует отметить, что число КВГД, полученных по П2 и П3, было на 1 или 2 больше, чем планировалось изначально (60). Это обусловлено тем, что к концу исследования в один день в стационар попало больше животных, которым требовалась КВГД, чем было необходимо. Чтобы свести к минимуму погрешность, обусловленную выбором, в исследование включили всех этих пациентов.

Результаты этого исследования показывают, что 30-часовая КВГД с измерениями через каждые 3 часа с помощью микроконтактного тонометра и без местной анестезии безопасна для роговицы и может дать полезную клиническую информацию. Возможно, КВГД также могут быть полезны в исследованиях медикаментозного и хирургического лечения глаукомы у собак и помогли бы стандартизировать будущие исследования методов лечения.

Конфликт интересов

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

Литература

1. Bagga, H., Liu, J. H. & Weinreb, R. N. (2009) Intraocular pressure measurements throughout the 24 h // *Current Opinion in Ophthalmology* 20, 79–83.
2. Barkana, Y., Anis, S., Liebmann, J., et al. (2006) Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma // *Archives of Ophthalmology* 124, 793–797.
3. Broadwater, J. J., Schorling, J. J., Herring, I. P., et al. (2008) Effect of body position on intraocular pressure in dogs without glaucoma // *American Journal of Veterinary Research* 69, 527–530.
4. Chiselita, D., Motoc, I. & Danielescu, C. (2008) Daily and nightly fluctuation of intraocular pressure and blood pressure in glaucoma and non-glaucoma patients // *Oftalmologia* 52, 119–125.
5. Del Sole, M. J., Sande, P. H., Bernades, J. M., et al. (2007) Circadian rhythm of intraocular pressure in cats // *Veterinary Ophthalmology* 10, 155–161.
6. Detry-Morel, M. (2008) Currents on target intraocular pressure and intraocular pressure fluctuations in glaucoma management // *Bulletin de la Societe Belge d'Ophthalmologie* 308, 35–43.
7. Dielemans, I., Vingerling, J. R., Hofman, A., et al. (1994) Reliability of intraocular pressure measurement with the Goldmann applanation tonometer in epidemiological studies // *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 232, 141–144.
8. Gelatt, K. N. & MacKay, E. O. (1998) Distribution of intraocular pressure in dogs // *Veterinary Ophthalmology* 1, 109–114.
9. Giannetto, C., Piccione, G. & Giudice, E. (2009) Daytime profile of the intraocular pressure and tear production in normal dog // *Veterinary Ophthalmology* 12, 302–305.
10. Gorig, C., Coenen, R. T., Stades, F. C., et al. (2006) Comparison of the use of new handheld tonometers and established applanation tonometers in dogs // *American Journal of Veterinary Research* 67, 134–144.
11. Gundersen, T. & Liebman, S. D. (1944) Effect of local anesthetics on regeneration of corneal epithelium // *Archives of Ophthalmology* 31, 29–33.
12. Health Quality Ontario (2011) Diurnal tension curves for assessing the development or progression of glaucoma: an evidence-based analysis // *Ontario Health Technology Assessment Series* 11, 1–40.
13. Hughes, E., Spry, P. & Diamond, J. (2003) 24-hour monitoring of intraocular pressure monitoring in glaucoma management: a retrospective review // *Journal of Glaucoma* 12, 232–236.
14. Kato, K. (2014) Comparison of two handheld applanation tonometers and the association of central corneal thickness, age, and intraocular pressure in normal and diseased canine eyes // *Veterinary Ophthalmology* 17, 417–425.
15. Knollinger, A. M., La Croix, N. C., Barrett, P. M., et al. (2005) Evaluation of a rebound tonometer for measuring intraocular pressure in dogs and horses // *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 244–248.
16. Leske, M. C., Heijl, A., Hussein, M., et al. (2003) Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial // *Archives of Ophthalmology* 121, 48–56.
17. Liu, J. & Roberts, C. J. (2005) Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement // *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 31, 146–155.
18. Mercado, J. A., Wirtu, G., Beaufreire, H., et al. (2010) Intraocular pressure in captive black-footed penguins (*Spheniscus demersus*) measured by rebound tonometry // *Journal of Avian Medicine and Surgery* 24, 138–141.
19. Miller, P. E., Pickett, J. P., Majors, L. J., et al. (1991) Clinical comparison of the Mackay-marg and Tono-Pen applanation tonometers in the dog // *Progress in Comparative and Veterinary Ophthalmology* 1, 171–176.
20. Miller, P. E., Schmidt, G. M., Vainisi, S. J., et al. (2000) The efficacy of topical prophylactic antiglaucoma therapy in primary closed angle glaucoma in dogs: a multicenter clinical trial // *Journal of the American Animal Hospital Association* 36, 431–438.
21. Motolko, M. A., Feldman, F., Hyde, M., et al. (1982) Sources of variability in the results of applanation tonometry // *Canadian Journal of Ophthalmology* 17, 93–95.
22. Nagata, N., Yuki, M. & Hasegawa, T. (2011) In vitro and in vivo comparison of applanation tonometry and rebound tonometry in dogs // *Journal of Veterinary Medical Science* 73, 1585–1588.
23. Nakakura, S., Nomura, Y., Ataka, S., et al. (2007) Relation between office intraocular pressure and 24-hour intraocular pressure in patients with primary openangle glaucoma treated with a combination of topical antiglaucoma eye drops // *Journal of Glaucoma* 16, 201–204.
24. Ollivier, F. J., Brooks, D. E., Kallberg, M. E., et al. (2004) Time-specific intraocular pressure curves in Rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with laser-induced ocular hypertension // *Veterinary Ophthalmology* 7, 23–27.
25. Park, Y.-W., Jeong, M. B., Kim, T. H., et al. (2011) Effect of central corneal thickness on intraocular pressure with the rebound tonometer and the applanation tonometer in normal dogs // *Veterinary Ophthalmology* 14, 169–173.
26. Plummer, C. E., Regnier, A. & Gelatt, K. N. (2013) The canine glaucomas. In: *Veterinary Ophthalmology*. 5th edn. Eds K. N. Gelatt, B. C. Gilger and T. J. Kern. John Wiley & Sons, Oxford, UK, pp 1050–1145.
27. Recep, O. F., Hasiripi, H., Vayisoglu, E., et al. (1998) Accurate time interval in repeated tonometry // *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 76, 603–605.
28. Sigle, K. J., Camano-Garcia, G., Carriquiry, A. L., et al. (2011) The effect of dorzolamide 2% on circadian intraocular pressure in cats with primary congenital glaucoma // *Veterinary Ophthalmology* 14, 48–53.
29. Slack, J. M., Stiles, J. & Moore, G. E. (2012) Comparison of a rebound tonometer with an applanation tonometer in dogs with glaucoma // *The Veterinary Record* 171, 373.
30. Spiessen, v. L., Karck, J., Rohn, K., et al. (2015) Clinical comparison of the TonoVet(®) rebound tonometer and the Tono-Pen Vet(®) applanation tonometer in dogs and cats with ocular disease: glaucoma or corneal pathology // *Veterinary Ophthalmology* 18, 20–27.
31. Van Veldhuisen, P. C., Fred Ederer, M. S., FACE, M. A., et al. (2000) The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration // *American Journal of Ophthalmology* 130, 429–440.
32. Vieira da Silva M. J. & Sanchez, R. F. (2010) The use of Intraocular Pressure Curves in the management of canine glaucoma, a preliminary study. *Proceedings of the European College of Veterinary Ophthalmologists*. Berlin, Germany, May 28 to 29. pp 35.
33. Wang, X., Dong, J. & Wu, Q. (2013) Twenty-four-hour measurement of IOP in rabbits using rebound tonometer // *Veterinary Ophthalmology* 16, 423–428.
34. Whitacre, M. M., Emig, M. & Hassanein, K. (1991) The effect of Perkins, Tono-Pen, and Schiotz tonometry on intraocular pressure // *American Journal of Ophthalmology* 111, 59–64.
35. Wilensky, J. T. (2004) The role of diurnal pressure measurements in the management of open angle glaucoma // *Current Opinion in Ophthalmology* 15, 90–92.

Перенос хвостового позвонка: лечение несросшегося перелома локтевой и лучевой костей с сильным укорочением у собаки

A. Palumbo Piccionello , A. Salvaggio[†] and A. Volta[‡]

* Ветеринарный факультет, школа биологических наук и ветеринарии, Университет Камерино, Камерино, Италия

[†] ANUBI — клиника для животных-компаньонов, Монкальери (ТО), Италия

[‡] Ветеринарный факультет, Пармский университет, Парма, Италия

Для переписки: angela.palumbo@unicam.it

Двухлетний кобель-метис весом 9 кг был направлен для лечения несросшегося перелома левой локтевой и лучевой костей, ставшего причиной хромоты с невозможностью опоры на конечность на протяжении 4 месяцев. Лучевая кость была примерно на 25 % короче, чем на противоположной конечности. В связи с финансовыми ограничениями гипертрофический участок несращения зафиксировали двумя стандартными пластинами [динамические компрессионные пластины с ограниченной поверхностью контакта (LC-DCP)] и аутологичного костного трансплантата, полученного при ампутации хвоста на уровне шестого хвостового позвонка, дополненного фрагментом губчатого вещества, взятого из плечевой кости. После максимально полного удаления мягких тканей и высверливания краниокаудального отверстия через центры тел позвонков седьмой и восьмой позвонки использовали для формирования аутогенного трансплантата между несросшимися концами локтевой и лучевой костей соответственно и фиксировали в нужном положении пластинами LC-DCP 2,7 мм с 10 отверстиями. Винты из пластин извлекали постепенно начиная с 55 дня, чтобы постепенно увеличивать нагрузку на заживающую кость. Сращение отломков лучевой кости с частичным восстановлением длины произошло к 110 дню (рисунок). Хромота разрешилась не полностью; это объяснили тем, что восстановить исходную длину лучевой кости не удалось. Данная техника представляет собой альтернативу дистракционному остеогенезу в

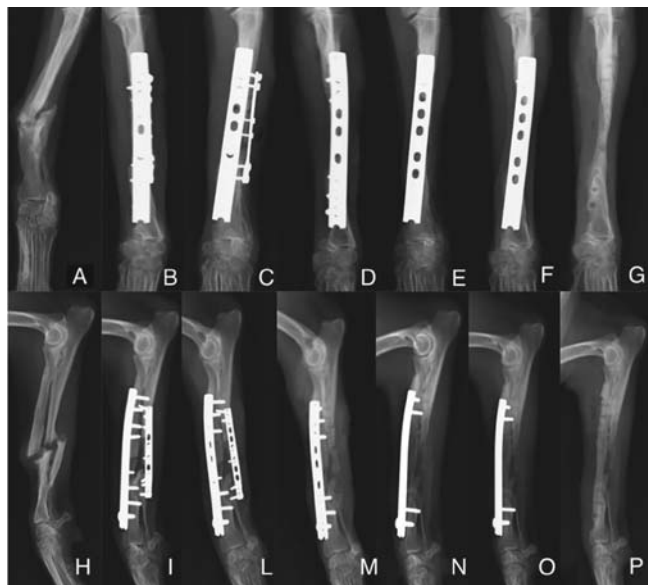


Рисунок. Рентгеновские снимки левого предплечья в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, сделанные до операции (A, H), после операции (B, I), через 55 дней (C, L), через 70 дней (D, M), через 95 дней (E, N), через 110 дней (F, O) и после извлечения имплантатов (G, P)

избранных случаях. При подобных случаях в будущем, при отсутствии таких сильных финансовых ограничений, мы рекомендовали бы использовать фиксирующие пластины меньшего размера, снижающие необходимость коррекции в послеоперационный период.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить профессора У. Матиса за ценную поддержку при написании этой статьи.

Конфликт интересов

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

Кистозное образование в каудальной части средостения у собаки

C. Gremillion, A. Voges¹ and J. Griffin[†]

* Ветеринарный колледж Университета Северной Каролины, Роли, NC 27607, США

[†] Колледж ветеринарии и биомедицинских наук Техасского университета, Колледж-Стейшен, TX 77843, США
Для переписки: christine.lynn.gremillion@gmail.com

Четырехлетний кастрированный кобель лабрадор-ретривера поступил с острой регургитацией и вялостью. Рентгенография грудной клетки показала крупное очаговое мягкотканое образование в каудальной части средостения (рисунок, А). Эзофагография подтвердила, что новообразование располагается вне просвета пищевода и не разрушает его стенку (рисунок, В). КТ-изображения до введения контраста показали тонкостенную яйцевидную структуру с гладкими границами в каудальной части средостения, заполненную жидкостью (8 единиц Хаунсфилда; рисунок, С), что соответствует кистозной структуре, простирающейся от места чуть каудальнее бифуркации трахеи через пищеводное отверстие, с маленьким компонентом в краниодорсальной части

брюшной полости. В тонкой гладкой стенке этого кистозного образования наблюдалось усиление контраста, отсутствовавшее в самом образовании (рисунок, D). Для биопсии образования проведена стернотомия по средней линии и лапаротомия по средней линии живота; гистологическое исследование показало грануляционную ткань, кровоизлияние и гнойное воспаление. Из новообразования выделены микроорганизмы рода *Pseudomonas*.

Образования в каудальной части средостения собак, кошек или людей описаны недостаточно подробно. В этом случае присутствовало кистозное образование в каудальной части средостения собаки, высланное грануляционной тканью. Результаты КТ говорили о кисте, так как стенка была тонкой и гладкой, в то время как при грануляционной ткани она должна быть толстой и неравномерной. Возможная этиология включает врожденную или приобретенную кисту, околопищеводный абсцесс или гранулему. Хотя из новообразования были выделены виды рода *Pseudomonas*, ослабление жидкости и тонкие стенки нетипичны для околопищеводного абсцесса. В этом случае нельзя исключить разрыв кисты с вторичной инфекцией.

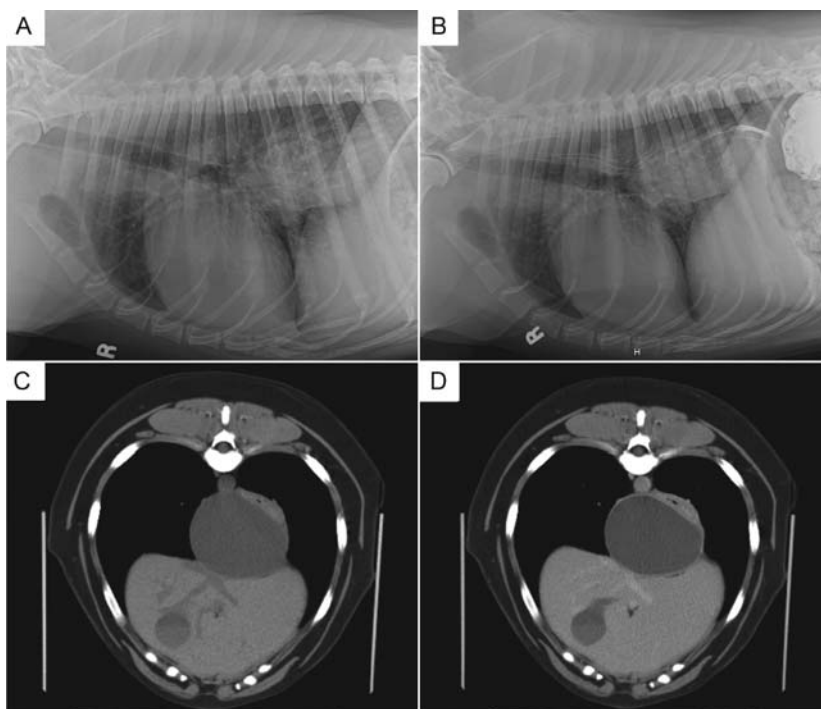


Рисунок. (А) Рентгеновский снимок грудной клетки в правой боковой проекции, на котором видно нечетко очерченное мягкотканое образование в каудальной части средостения в плоскости пищевода. (В) Рентгеновский снимок в правой боковой проекции после эзофагографии показывает, что мягкотканое образование расположено вентральнее пищевода и вне его просвета без признаков вытекания контрастного вещества или разрушения стенки пищевода. (С) КТ-снимок до введения контраста показывает, что новообразование в каудальной части средостения представляет собой очаговую, круглую, заполненную жидкостью кистозную структуру. (D) КТ-изображение после введения контраста, на котором видно легкое усиление контраста в стенке кистозной структуры и отсутствие усиления в жидкости



НАЦИОНАЛЬНАЯ
ВЕТЕРИНАРНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ



LOS RiBOLiTOS
IN THE GOOD
OLD TiMES



ВПЕРВЫЕ В РОССИИ!
Основоположник
ветеринарной дерматологии

Danny W. Scott
профессор, DVM, DACVP

18 октября - Дерматология кошек
20 октября - Дерматология лошадей

18-19-20
ОКТАБРЯ 2017
МОСКВА. CROCUS EXPO

Коллегия ветеринарных специалистов приглашает вас на Пятую Национальную ветеринарную конференцию (NVC2017), которая пройдет 18-20 октября в Москве, в выставочном центре Крокус Экспо

RGSTR
до 3 СЕНТЯБРЯ

4500
рублей

100%
GLUTEN
FREE

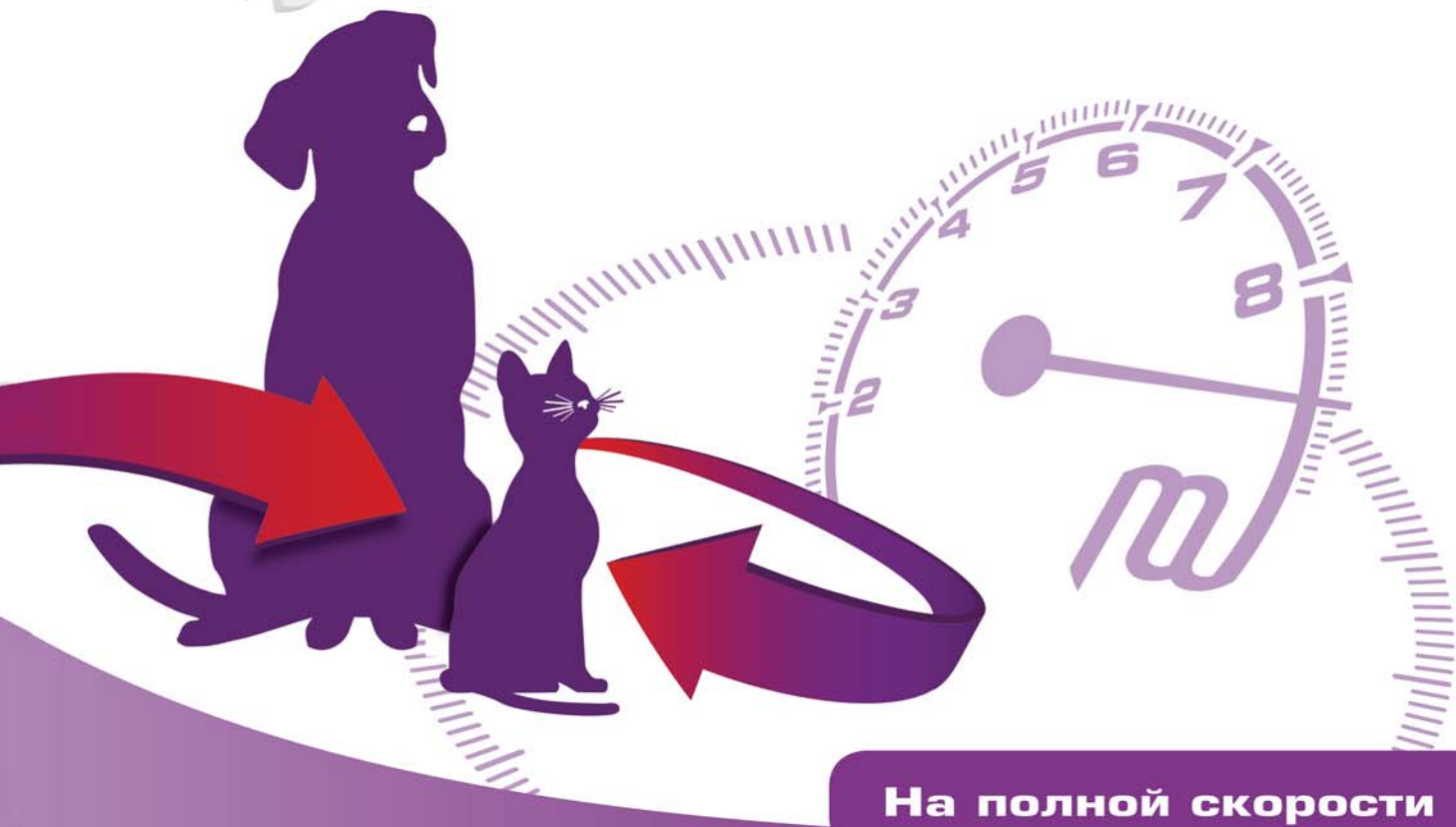


+7 (495) 984 3390

info@nvc.moscow

www.nvc.moscow

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



На полной скорости

Марфлоксин[®]
марбофлоксацин

НОВИНКА



Таблетки 5 мг, 20 мг, 80 мг



2% раствор для инъекций

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

* В номинации «За высокое качество лекарственных препаратов для ветеринарного применения».

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

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



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

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



НОВИНКА**

Виртуозное трио



Ушные капли



Широкий спектр действия



Один раз в день



ОТОКСОЛАН®

Марбофлоксацин + клотримазол + дексаметазон



Для лечения острых и хронических наружных отитов у собак



Обладает противомикробным, противогрибковым и противовоспалительным действием



Удобное применение – 1 раз в день

* В номинации «За высокое качество лекарственных препаратов для ветеринарного применения».
** Среди препаратов торговой марки KRKA.

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



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Издательство «Логос Пресс»: издания для профессионалов в области ветеринарии



JSAP / Российское издание – отечественная версия официального издания Британской и Всемирной ассоциаций ветеринарии мелких домашних животных (BSAVA и WSAVA) — Journal of Small Animal Practice.

Главный редактор российского издания — **Е.В. Скаченко**, кандидат ветеринарных наук (ведущий врач-анестезиолог сети клиник «Белый клык»).

Оригинальное издание выходит в свет с 1957 г. и сочетает в себе лучшие традиции классической европейской ветеринарной школы и инновационные подходы к лечению мировой ветеринарной науки.

Периодичность издания — 1 раз в два месяца.



Veterinary Dermatology / Российское издание — отечественная версия официального издания Европейского общества ветеринарной дерматологии, Американской академии ветеринарной дерматологии, Всемирной ассоциации ветеринарной дерматологии. Оригинальное издание выходит в свет с 1990 г.

Главный редактор российского издания — дипломант Европейского колледжа ветеринарной дерматологии, заведующая дерматологическим отделением сети клиник «Белый клык» **Е.С. Кузнецова**.

Периодичность издания – ежеквартально.



РОССИЙСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ЖУРНАЛ. Издается с 2005 года.

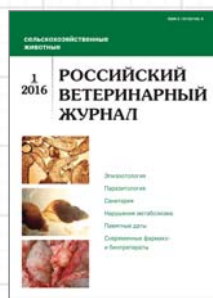
Бесплатно распространяется по базе профильных учреждений, вузов, НИИ, Центральному аппарату Минсельхоза.

Авторитетный коллектив ученых, осуществляющих рецензирование рукописей, гарантирует объективность и доказательность размещаемых материалов, обеспечивая высокий научный уровень издания как объективного источника профессиональной информации.

РВЖ. Мелкие домашние и дикие животные — научно-практическое издание для специалистов в области ветеринарной медицины, зоотехнии и биологии.

Главный редактор — С.А. Ягников, доктор ветеринарных наук, профессор (РУДН), руководитель ветеринарного центра «ВетПрофАльянс»

Периодичность издания — 1 раз в два месяца.



РВЖ. Сельскохозяйственные животные — научно-практическое издание для специалистов в области ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологий. С 2016 г. входит в международную БД AGRIS.

Главный редактор — Ф.И. Василевич, доктор ветеринарных наук, заслуженный работник высшей школы, академик РАН, профессор, ректор ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина.

Периодичность издания — ежеквартально.

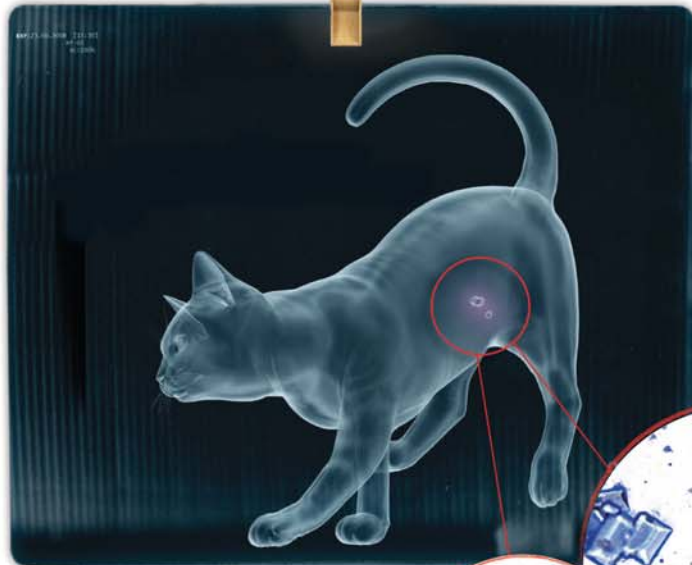


PetСовет — издание для владельцев и заводчиков мелких домашних животных.

Концепция проекта — создание объективного источника информации для владельцев мелких домашних животных, отражающего мнение профессионалов. Цель — обеспечить заводчиков и владельцев животных-компаньонов материалами, подготовленными практикующими ветеринарными врачами ведущих ветеринарных клиник России, а также профессиональными кинологами и фелинологами. Выходит с 2012 г.

Периодичность издания — ежеквартально.

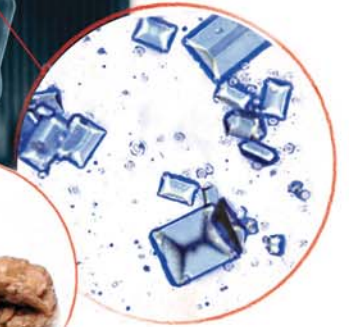
Здоровье начинается изнутри



Камни
струвитов



Камни
оксалата
кальция



URINARY S/O

Ветеринарная диета для животных
с заболеваниями нижних отделов
мочевыводящих путей

Признаки мочекаменной болезни:

- Затруднение мочеиспускания (беспокойство, вокализация при мочеиспускании)
- Частое мочеиспускание малыми порциями мочи
- Мочеиспускание в неподходящих местах
- Животное подолгу находится в позе для мочеиспускания
- Изменение поведения, потеря аппетита
- Частое вылизывание области гениталий
- Кровь в моче



Клинический случай заболевания мочекаменной болезнью у беспородного кота

И. Мильштейн, ветеринарный врач, Екатеринбург

Патология мочевыделительной системы занимает ведущее место среди основных заболеваний у домашних кошек. По данным европейского общества любителей кошек, до 80 % животных в возрасте от 5 до 10 лет подвержены заболеваниям мочевыделительной системы.

Клиническими признаками мочекаменной болезни являются затрудненное болезненное мочеиспускание и частые позывы к нему; изменение цвета, запаха мочи; гематурия и, что особенно должно настораживать, вынужденная поза животного. Причиной этого является образование одиночных или множественных конкрементов в паренхиме почек, лоханке или мочевом пузыре.

Мочекаменная болезнь в существенной мере снижает качество жизни животного и доставляет неудобство владельцу, а причиной всего этого очень часто является неправильно подобраный рацион питания питомца.

Предпосылками развития мочекаменной болезни у кошек является использование рационов с избыточным содержанием белков или сниженным содержанием углеводов, низкое содержание витаминов А и D, дисбаланс кислотно-щелочного равновесия крови, малоподвижный образ жизни, породная предрасположенность, кастрация в возрасте до года, отсутствие свободного доступа к питьевой воде.

Клинический случай. Домашний беспородный кот. Кличка Барсик. Примерно 6 лет. Появился в семье 5 лет назад. Активный, жизнерадостный кот. Проживает в семье из 4 человек без других животных. Условия содержания до года неизвестны. Кастрация была проведена предположительно в возрасте 10 месяцев. Вакцинация по графику один раз в год. Регулярная дегельминтизация не ре-

же одного раза в 4 месяца. Содержание в зимний период в квартире, в летний период — на дачном участке. Кормление смешанного типа. В зимний период получает корм премиум-класса, паучи экономкласса. В летний период получает в основном домашнюю пищу с преобладанием рыбы.

Владельцы обратились в клинику в экстренном порядке с жалобами на отсутствие мочеиспускания у кота в течение двух суток.

Общее состояние животного удовлетворительное. Температура в норме, пульс и дыхание учащенные. При пальпации были выявлены напряженные брюшной стенки и четко определяемые контуры (переполнение) мочевого пузыря. Рекомендовано немедленное ультразвуковое исследование органов брюшной полости с акцентом на мочевой пузырь и почки. На УЗИ четко видна взвесь в мочевом пузыре (предположительно соль и слизь) и утолщение его стенок.

Владельцу животного объяснена необходимость катетеризации мочевого пузыря в условиях общего обезболивания. После получения согласия и до начала операции был установлен внутривенный катетер и произведен забор крови для общего и биохимического анализов.

Многокомпонентный наркоз проводился по общепринятой методике.

В ходе манипуляций был установлен мочевой катетер. Отведено порядка 80 мл мутной мочи бурого цвета, которая была отправлена для исследования. Катетер зафиксирован и оставлен для дальнейшего отведения мочи и промывания мочевого пузыря в течение 3–5 дней. На животное надели подгузник для оттока в него мочи и защитный воротник для сохранения катетера. Назначены амоксицилин 15 % по 0,7 мл п/к 1 раз в день в течение 5–7 дней; этамзилат по 0,5 мл в/м 2 раза в день в течение 3–5 дней; цистон по 1/4 таблетки перорально 2 раза в день на период до 30 дней; папаверин по 0,5 мл в/м 2 раза в день 3 дня, повторное промывание мочевого пузыря 0,5% раствором диоксида 2 раза в день до снятия катетера. Коррекция лечения по результатам анализов.

Результаты анализов. В общем анализе крови наблюдалось увеличение количества лейкоцитов. В биохимическом анализе — повышение концентрации мочевины и креатинина, повышение активности АЛТ и АСТ. В общем анализе мочи наблюдается смещение в щелочную сторону, pH 7.5, концентрация белка 3 г/л. При микроскопии осадка обнаружено большое количество струвитов, эритроцитов, лейкоцитов, клеток плоского и переходного эпителия, обильная кокковая микрофлора.



Рекомендовано продолжать лечение и через 7 дней повторить общий анализ мочи и УЗИ мочевого пузыря. Катетер был удален на 4-й день при визуальном отсутствии гематурии на фоне промывания мочевого пузыря.

Владельцам была разъяснена необходимость перехода на рацион PURINA® PRO PLAN® VETERINARY DIETS Feline UR St/Ox Urinary*. Как показывают клинический опыт и результаты исследований, проведенных компанией Purina, комплекс ST/OX, входящий в состав данного рациона, положительно влияет на клиническое течение процесса, сокращает время регресса симптоматики и делает процесс выздоровления животного более быстрым.

Через неделю были проведены повторные исследования: анализ мочи и УЗИ мочевого пузыря. Выявлено смещение pH в щелочную сторону до 7.0. Визуально в мочевом пузыре наблюдается небольшое количество взвеси и уменьшение количества сгустков слизи. Рекомендовано продолжать прием цистона и диеты и сдавать ОАМ не реже двух раз в год.

Заключение. Мочекаменная болезнь — это в первую очередь болезнь обмена веществ, лечение которой в силу своего патогенеза занимает длительное время. В связи с этим правильно подобранный диетический рацион может сократить сроки восстановления и предупредить рецидивы.

Применение диеты Purina PURINA® PRO PLAN® VETERINARY DIETS Feline UR St/Ox Urinary благоприятно влияет на процесс лечения за счет оптимального количества белков, углеводов и витаминов в рационе. Существенно, что комплекс ST/OX ускоряет нормализацию pH и способствует уменьшению количества солей, струвитов и оксалатов в моче.

* Владелец товарных знаков: Societe des Produits Nestle S.A. (Швейцария).
* Корм консервированный полнорационный для кошек с мочекаменной болезнью.



3 В 1 ДИЕТИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ БНМПК*



Эффективные диетические формулы для растворения струвитных камней, уменьшения риска оксалатного уролитиаза и помощи в лечении идиопатического цистита кошек [3, 5]

UR St/Ox Urinary для кошек обеспечивает единую диету для трех основных причин БНМПК. Основанный на научных исследованиях и опыте PURINA, которым вы можете доверять, корм специально разработан для снижения концентрации мочи и растворения струвитных камней, а также для одновременного уменьшения риска развития уролитиаза. Его способность оказывать диетическую поддержку при БНМПК оценена на практике и в технологиях in vitro [1–5]. UR St/Ox Urinary выпускается в виде сухого и влажного корма с отличным вкусом, плюс 2 НОВЫХ формата паучей. Теперь расширенная линейка диет позволяет владельцам кошек выбрать ассортмент текстур и вкусов для длительного кормления животных.

Дополнительную информацию о научной основе UR St/Ox Urinary для кошек можно получить у вашего представителя PURINA.

Справочная литература:

1. Хостутлер Р.А. и др. (Hostutler R.A. et al.) Последние концепции в заболевании нижних мочевыводящих путей у кошек. *Вет. клин. мел. живот.* 2005; 35:147–170.
2. Ксю и др. (Xu et al.) Влияние пищевой соли на параметры здоровья у зрелых кошек. *Журнал медицины и хирургии кошек.* (2009) 11, 435–441.
3. Различные практические случаи лечения кошек с геморрагическим циститом, струвитными камнями в мочевом пузыре, струвитным микрокалькулезом или профилактика оксалатных камней при помощи UR St/Ox Urinary (сухого, влажного или их сочетания). Франция, 2013–2015.
4. Бардджейс Дж.У. и др. (Bartges J.W. et al.) Методы оценки лечения уролитов. *Вет. клин. Сев. Амер.: Прак. живот. мел. пород.* 1999; 29(3), 45–57.
5. Внутреннее исследование in vitro, PURINA (2014).

* Болезни нижних отделов мочевыводящих путей кошек.



Mongee[®]
Grain Free Veterinary Diets

VetSolution

Сухие и влажные беззерновые
лечебные диеты для собак и кошек

 **Fit-aroma**[®]

NEW

ВЛАЖНЫЕ БЕЗЗЕРНОВЫЕ
ЛЕЧЕБНЫЕ ДИЕТЫ
ДЛЯ СОБАК И КОШЕК



Эксклюзивно для ветеринарных клиник

Эксклюзивный дистрибьютор Mongee на территории РФ ЗАО «Валта Пет Продактс»

www.valta.ru
www.mongee.ru