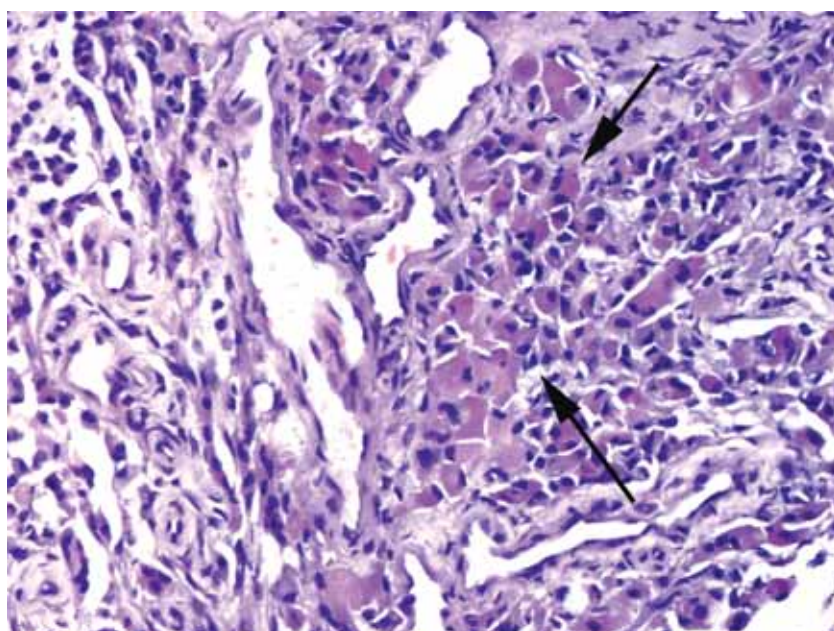


# JSAP

JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE

**РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ**

<http://logospress.ru>



**Зернистоклеточная опухоль  
позвочника у кошки**

**Осложнения овариогистерэктомии  
у собак и кошек**

**Применение антибиотиков  
при диарее у собак**

**Медикаментозная терапия  
кератомалации у собак**

**Лимфома головного мозга у собаки**

**Теперь здоровье ваших питомцев под контролем!**



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



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



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



**Lindocat**  
only for Very Important Cats

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



АС-Маркет  
группа компаний АС

# JSAP

JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE

## РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ

Издание осуществляется с согласия и при содействии BSAVA (British Small Animal Veterinarian 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: ИП Солодилов

Перевод: «LP-bureau»

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

e-mail: info@logospress.ru

http://logospress.ru

Тел.: +7/495/2204816,

факс: +7/495/6898516

Журнал «JSAP/Российское издание»

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57780

Содержание всех переводных материалов строго соответствует оригиналам.

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

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

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Предложение по рациональному применению антибиотиков для диагностики и лечения хронической диареи у собак.....4  
*M. Cerquetella, G. Rossi, J. S. Suchodolski, S. Salavati Schmitz, K. Allenspach, F. Rodríguez-Franco, T. Furlanello, A. Gavazza, A. Marchegiani, S. Unterer, I. A. Burgener, G. Pengo, A. E. Jergens*

Лечение и исходы травм мочеточника в результате осложнений овариогистерэктомии у кошек и собак..... 9  
*B. L. Plater, V. J. Lipscomb*

Исход медикаментозной терапии кератомалиции у собак.....18  
*A. Guyonnet, L. Desquilbet, J. Faure, A. Bourguet, E. Donzel, S. Chahory*

Предварительный анализ антител к инсулину у собак с диабетом, получающих рекомбинантный человеческий инсулин.....25  
*M. Lester, A. L. O'Kell*

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Интрадуральная экстремедуллярная зернистоклеточная опухоль у кошки.....30  
*A. Valentini, S. Canal, M. T. Mandara, F. Balducci, M. Bernardini*

Идиопатическая стерильная гнойная гранулема у трех домашних кошек.....34  
*A. Giuliano, P. Watson, L. Owen, B. Skelly, L. Davison, J. Dobson, F. Costantino-Casas*

### ВИЗУАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В ПРАКТИЧЕСКОЙ ВЕТЕРИНАРИИ МЕЛКИХ ЖИВОТНЫХ

Лимфома головного мозга у собаки.....38  
*M. N. Andruzzi, J. M. Mankin, C. H. Lau, R. J. Ploeg, Z. A. Grami, N. D. Jeffery*

РОССИЙСКАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ ПРАКТИКА.....39

# Предложение по рациональному применению антибиотиков для диагностики и лечения хронической диареи у собак

**Хроническая диарея** — распространенная проблема в ветеринарной практике мелких животных, и для ее диагностики часто требуются многочисленные диагностические исследования и пошаговое эмпирическое лечение, которое часто назначают до эндоскопии/биопсии слизистой оболочки. Оно включает диету (корма с новым или гидролизованным белком), препараты против паразитов и, во многих случаях, антибактериальные препараты. Бессистемное применение антибактериальных препаратов может иметь вредоносные последствия как для отдельного пациента (развитие устойчивости к антибиотикам, долговременное нарушение кишечной микрофлоры, потенциальное усугубление желудочно-кишечных симптомов), так и для населения. По этой причине, в данном эссе мы рекомендуем применять антибиотики только после гистологического исследования биоптатов желудочно-кишечного тракта или в случаях, когда эндоскопия невозможна, после того, как другие методы пробной терапии, такие как диета/пре- или пробиотики или противовоспалительные препараты, оказались неэффективны. Их следует резервировать, после соответствующей пробной диеты, для собак с хронической диареей с симптомами истинной первичной инфекции (т. е. признаками системной воспалительной реакции или доказательствами наличия адгезивно-инвазивных бактерий), то есть только для случаев, когда применение антибиотиков оправдано.

M. Cerquetella<sup>1,\*</sup>, G. Rossi<sup>\*</sup>, J. S. Suchodolski<sup>†</sup>, S. Salavati Schmitz<sup>‡</sup>, K. Allenspach<sup>§</sup>, F. Rodríguez-Franco<sup>||</sup>, T. Furlanello<sup>||</sup>, A. Gavazza<sup>\*</sup>, A. Marchegiani<sup>\*</sup>, S. Unterer<sup>\*\*</sup>, I. A. Burgener<sup>††</sup>, G. Pengo<sup>††</sup> и A. E. Jergens<sup>§</sup>

\*Школа биологических наук и ветеринарии, Университет Каме-рино, Via Circonvallazione 93/95, Материка 62024, Италия

<sup>†</sup>Лаборатория желудочно-кишечных заболеваний, кафедра клинических наук в ветеринарии мелких животных, Техасский Университет А&М, Колледж-стейшен, Техас, США

<sup>‡</sup>Королевская ветеринарная школа (Дика) и Рослинский Институт, госпиталь для мелких животных, Эдинбургский Университет, Истер Буш Кампус, Мидлотиан EH25 9RG, Соединенное Королевство

<sup>§</sup>Кафедра ветеринарных клинических наук, ветеринарный колледж, Университет Айовы, Эймс, IA 50011, США

<sup>||</sup>Кафедра ветеринарной терапии и хирургии, медицинский факультет, Университет Комплутенсе, Мадрид, Avda. Puerta de Hierro s/n, Мадрид 28040, Испания

<sup>||</sup>Ветеринарная клиника и лаборатория Сан Марко, Via dell'Industria 3, Веджано 35030, Италия

<sup>\*\*</sup>Ветеринарный факультет, клиника для мелких животных, центр клинической ветеринарии, Университет Людвиг-Максимиллиана, Мюнхен, Германия

<sup>††</sup>Кафедра ветеринарии мелких животных и лошадей, Ветеринарный Университет, Вена, Veterinaerplatz 1, Вена 1210, Австрия

<sup>††</sup>Ветеринарная клиника Сан-Антонио, S.S. 415 Pauledese 6, Мадьяно 26020, Италия.

<sup>1</sup>Для переписки: matteo.cerquetella@unicam.it

*Journal of Small Animal Practice* (2020) 61, 211-215 DOI: 10.1111/jsap.13122

Принято: 31 января 2020 г; опубликовано онлайн: 17 февраля 2020 г.

Стандартное диагностическое исследование при хронической диарее обычно включает ряд лабораторных анализов, таких как общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, анализ кала, исследование функции поджелудочной железы и исследование на воспаление, эндокринологические исследования (в частности, функции надпочечников), а также визуальную диагностику (рентгенографию/УЗИ брюшной полости) и эндоскопию ЖКТ с биопсией слизистой оболочки для гистологического исследования. Часто назначают пробное эмпирическое лечение, которое может включать диету, препараты против паразитов и антибиотики (АБ), такие как метронидазол или тилозин (Jergens *et al.* 2003, Kilpinen *et al.* 2015, Allenspach *et al.* 2016). Часто такое эмпирическое лечение начинают до эндоскопии/биопсии слизистой оболочки ЖКТ, в связи с его возможной эффективностью при хронической энтеропатии собак (Volkman *et al.* 2017, Heilmann *et al.* 2018). В некоторых случаях для контроля клинических симптомов необходимы кортикостероиды и другие иммуносупрессоры, однако обычно они рекомендуются только в случаях, когда другие стратегии показали себя неэффективными, и после биопсии слизистой оболочки для диагностики

воспаления кишечника и других нарушений ЖКТ, таких как (первичная) лимфангиэктазия, возбудители инфекций (например, грибковые инфекции, адгезивно-инвазивные штаммы *Escherichia coli*) и опухоловой инфильтрации (например, при лимфоме).

Диарея, поддающаяся антибиотикотерапии, известна как одна из форм хронической энтеропатии. По клинической картине она неотличима от других типов хронической энтеропатии; она связана с дисбиозом кишечной микробиоты (Hall 2011) и очень хорошо отвечает на лечение АБ, однако часто рецидивирует после их отмены (Hall 2011, Westermarck 2016). Чаще всего для лечения применяются тилозин (диарея, поддающаяся тилозину) (Westermarck *et al.* 2005), метронидазол (Allenspach *et al.* 2016) и окситетрациклин (Hall 2011). Диагноз ставится на основании положительного ответа на АБ после исключения других нарушений, как описано выше. При диарее, поддающейся антибиотикотерапии, гистологическое исследование биоптатов кишечника, если проводится, часто не показывает изменений, либо показывает лишь легкую неспецифическую воспалительную инфильтрацию или незначительные отклонения (Hall 2011, Volkmann *et al.* 2017). Однако, хотя многие клиницисты назначают АБ эмпирически собакам с хронической диареей, это может привести к ненужному или чрезмерному использованию АБ, так как не всем этим собакам в конечном итоге ставится диагноз диареи, поддающейся антибиотикотерапии. Эта практика вызывает еще больше опасений, учитывая данные недавних публикаций, показывающие, что диарея, поддающаяся антибиотикотерапии, по результатам ретроспективной оценки подтвердилась всего в 11 из 136 (8 %) случаев (Volkmann *et al.* 2017) и в 33 из 203 (16,2 %) случаев (Allenspach *et al.* 2016) хронической диареи у собак, соответственно. Кроме того, стоит упомянуть исследование Jergens *et al.* (2010), показавшее, что у собак с воспалительным заболеванием кишечника лечение преднизолоном внутрь по эффективности не уступает лечению преднизолоном в сочетании с метронидазолом; таким образом, возможно, что применение антибиотиков требуется не всегда.

В этой работе представлены веские аргументы против эмпирического назначения АБ в рамках стандартного лечения собак с подозрением на хроническую энтеропатию, основанные на нашем опыте и данных литературы. АБ следует зарезервировать для пациентов, у которых исключены все другие заболевания, а все остальные эмпирические методы лечения оказались неэффективны. В следующих разделах будет рассматриваться потенциальное влияние АБ на здоровье ЖКТ индивида и общественное здравоохранение.

## ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МИКРОБИОТУ ЖКТ

Хотя влияние АБ на кишечную микробиоту все еще требует изучения, некоторые аспекты исследовались у людей (Rizzatti *et al.* 2018), а также у здоровых и больных животных. Известно, что применение АБ

изменяет состав и богатство кишечной микробиоты у собак и кошек, и что такой дисбиоз может быть в целом вреден для здоровья хозяина (Suchodolski 2016), сходно с воспалительными заболеваниями кишечника (Minamoto *et al.* 2015). В частности, дача тилозина внутрь (20–22 мг/кг раз в сутки 14 дней) здоровым собакам приводила к изменениям в пропорциях бактерий в тощей кишке (в частности, повышению пропорции энтерококкоподобных микроорганизмов и *Pasteurella* spp.). Изменения микробиоты (например, увеличение числа микроорганизмов, подобных *Escherichia coli*) сохранялось через 14 дней после отмены тилозина (Suchodolski *et al.* 2009). Филогенетический состав микробиоты после отмены тилозина был сравним с составом в день 0 всего у двух из 5 собак, тогда как у трех из пяти собак набор микроорганизмов был сходным, что дает основания предполагать долговременный нежелательный эффект у некоторых животных (Suchodolski *et al.* 2009). В недавнем исследовании на здоровых собаках было показано, что применение тилозина (20 мг/кг внутрь дважды в сутки) вызывало дисбиоз, и исходное состояние микрофлоры не восстанавливалось к 56 дню после его отмены, поэтому авторы пришли к заключению, что у таких пациентов «восстановление нативной микрофлоры возможно, но не гарантировано». (Manchester *et al.* 2019).

Аналогичная ситуация наблюдалась после введения метронидазола здоровым собакам в течение 14 дней (12,5 мг/кг дважды в сутки) (Igarashi *et al.* 2014). Сходным образом, дача внутрь амоксициллина (10 мг/кг дважды в сутки в течение 7 дней) здоровым собакам приводила к изменениям в составе фекальной бактериальной флоры, и многие штаммы *E. coli*, выделенные из фекалий, показали повышенную устойчивость к различным АБ во время и после лечения (Grønvold *et al.* 2010). Интересно, что у собак с диареей, поддающейся лечению тилозином, обнаружено увеличение количества *Enterococcus* spp., а также других потенциально пробиотических бактерий (включая молочнокислые) в фекалиях (Kilpinen *et al.* 2015). Авторы размышляли о возможности косвенного пробиотического эффекта тилозина за счет давления отбора, приводящего к относительному повышению количества энтерококков, устойчивых к тилозину (Kilpinen *et al.* 2015). Хотя эти результаты интересны, по-прежнему имеются опасения по поводу возможной горизонтальной передачи устойчивости к антибиотикам от комменсальных бактерий или утвержденных пробиотиков к патогенным бактериям, обитающим в той же среде кишечника (von Wintersdorff *et al.* 2016).

Таким образом, метаболические пути, по которым АБ могут изменить гомеостаз кишечника, по-прежнему исследуются. Например, недавняя публикация дает основания полагать, что введение коктейля из антибиотиков мышам (истощение микробиома под действием антибиотиков), в дополнение к изменению численности некоторых видов бактерий, также изменяет гомеостаз глюкозы и концентрацию короткоцепочечных жирных кислот в просвете кишечника (энтероциты используют глюкозу вместо бутирата,

количество которого в просвете кишечника снижено) и метаболизма желчных кислот (Zarrinpar *et al.* 2018).

Кроме того, по неподтвержденным сообщениям, некоторые антибиотики могут обладать иммуномодулирующим или противовоспалительным действием при лечении хронической энтеропатии; в частности, метронидазол известен своими иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами (Shakir *et al.* 2011). В одном небольшом предварительном исследовании оценивали влияние метронидазола, тилозина и конъюгированной линолевой кислоты на иммунную функцию здоровых собак (Jergens *et al.* 2007). В этом исследовании выделяли мононуклеарные клетки периферической крови, инкубировали их с различными дозами антибиотиков и конъюгированной линолевой кислоты и оценивали иммунные реакции путем анализа цитотоксичности с помощью МТТ, иммунологического окрашивания и проточной цитометрии субпопуляций В- и Т-лимфоцитов, а также индуцированную митогеном пролиферацию лимфоцитов *in vitro* (встраивание <sup>3</sup>H-тимидина). Результаты показывают, что метронидазол и тилозин в разных дозах, не могли остановить стимулированную митогеном пролиферацию лимфоцитов; и наоборот, конъюгированная линолевая кислота напрямую ингибировала бластогенез мононуклеарных клеток периферической крови. Кроме того, необходимо помнить, что применение антибиотиков из-за их прочих эффектов, не относящихся к антимикробным, сомнительно и не рекомендуется (Weese *et al.* 2015).

## УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ

Устойчивость к антибиотикам представляет собой одну из самых серьезных и угрожающих проблем здравоохранения всего мира (ВОЗ 2017); эта тревожная ситуация отражена в последнем совместном отчете EFSA/ECDC об устойчивости к антибиотикам в Европе, ([http://www.efsa.europa.eu/it/interactive\\_pages/AMR\\_Report\\_2016](http://www.efsa.europa.eu/it/interactive_pages/AMR_Report_2016)) на основании данных за 2016. Проблема также известна у животных-компаньонов (Peter *et al.* 2017) и связана с серьезными опасениями по поводу потенциальных последствий появления устойчивых к метициллину штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) для здоровья людей (Rossi *et al.* 2017). Конкретнее, что касается симптомов, связанных с желудочно-кишечным трактом, кишечная микробиота считается динамичным резервуаром устойчивости к антибиотикам (так называемым «кишечным резистом»), на который может влиять введение АБ (Rizzatti *et al.* 2018). В одной из публикаций показано, что 54 % штаммов *Clostridium perfringens*, выделенных от собак с острой диареей, не получавших антибиотики, имели сниженную чувствительность к метронидазолу (Gobeli *et al.* 2012). Кроме того, собаки также считаются возможным резервуаром штаммов, устойчивых к антибиотикам и потенциально опасных для людей. Сюда относится открытие эпидемических риботипов полирезистентных *Clostridioides (Clostridium) difficile* (Nagy 2018) у собак с заболеваниями ЖКТ (Orden *et al.* 2017).

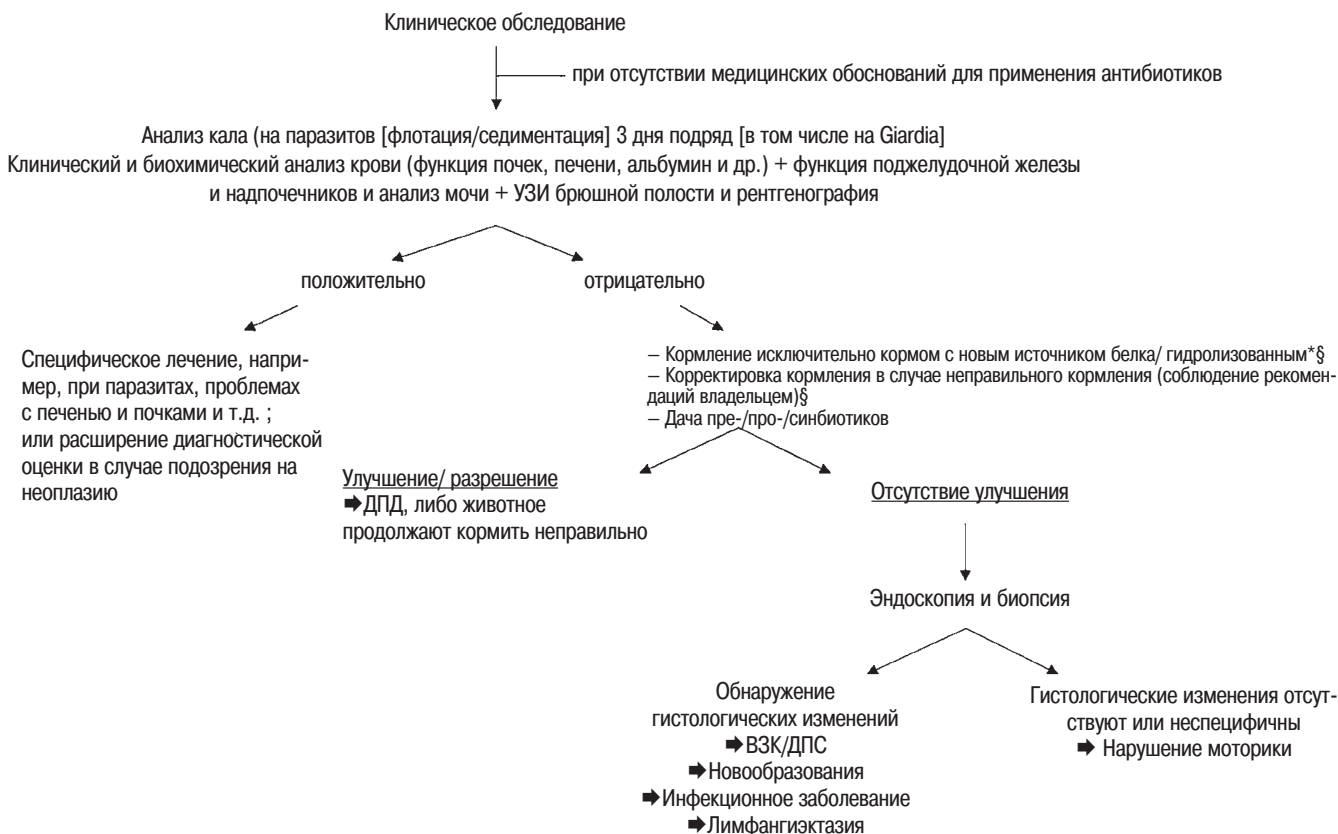
## АЛЬТЕРНАТИВНАЯ МОДУЛЯЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Альтернативные методы лечения для модулирования бактериальных популяций, в том числе применение пребиотиков, пробиотиков или синбиотиков, вызывают все больший интерес, и в их пользу имеются клинические доказательства. Некоторые исследования показали высокую вероятность эффективности пробиотиков в случаях диареи, даже у собак с воспалительным заболеванием кишечника (Rossi *et al.* 2014, White *et al.* 2017, Rossi *et al.* 2018). Еще один многообещающий способ — пересадка фекальной микробиоты. Она рекомендуется при рецидивирующих инфекциях, вызванных *Clostridioides (Clostridium) difficile*, у людей, внутрибольничной инфекции, которая обычно развивается после длительного лечения АБ (Cammara *et al.* 2015, Cammara *et al.* 2017, Quraishi *et al.* 2017). Хотя у собак нет эквивалентного состояния (оно не сопоставимо с инфекцией *Clostridioides [Clostridium] difficile*, которая иногда обнаруживается у собак с острой или хронической диареей) (Marks *et al.* 2011), можно обоснованно полагать, что не следует допускать дисбиоза из-за несоответствующего применения АБ. Результаты пересадки фекальной микробиоты у людей говорят о том, что попытки «восстановить» физиологическую микробиоту в определенных случаях могут быть эффективнее некоторых АБ (Cammara *et al.* 2017, Quraishi *et al.* 2017). К сожалению, крупномасштабных исследований клинического эффекта (кратко- и долгосрочных эффектов) или эффективности восстановления нормального состава микрофлоры с помощью пересадки фекальной микробиоты не проводилось. Оптимальные способы проверки доноров и показания, а также лучший способ и частота пересадки фекальной микробиоты у собак в настоящее время неизвестны, так как опубликовано очень мало исследований (Chaitman *et al.* 2016, Burton *et al.* 2016, Pereira *et al.* 2018). Мы по-прежнему далеки от возможности рекомендовать этот метод в качестве стандартного лечения собак с острой и/или хронической диареей, так как научные данные проспективных исследований с правильным планом отсутствуют. Однако эти данные подчеркивают, что АБ могут оказаться не лучшим вариантом для лечения некоторых форм инфекционной диареи; и наоборот, для собак с диареей следует рассмотреть альтернативные способы модуляции и восстановления кишечной микробиоты.

## ПРЕДЛОЖЕНИЕ ПО РАЦИОНАЛЬНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ У СОБАК

Необходимость избегать эмпирического и неоправданного использования антибиотиков для собак с диареей уже подчеркивалась ранее (Marks *et al.* 2011, Heilmann *et al.* 2018). Кроме того, учитывая

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ДЛЯ СОБАК С ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРЕЕЙ



**Рис. 1.** Диагностический алгоритм при диарее у собаки. Этот алгоритм рекомендован на основании нашего совместного клинического опыта, однако разные его части также широко представлены в литературе, в том числе (помимо прочего): Jergens et al. 2003, Allenspach et al. 2007, Cerquetella et al. 2010, Washabau et al. 2010, Allenspach et al. 2016, Westermarck et al. Westermarck 2016, Erdmann & Heilmann 2017, Volkmann et al. 2017, Cerquetella et al. 2018, Heilmann et al. 2018. Использовать АБ (целенаправленно, не широкого спектра) при хронической диарее собак (когда нет клинических доказательств или медицинских обоснований для их немедленного назначения) рекомендуется только в конце диагностического протокола, после биопсии ЖКТ и при наличии доказательств инфекционных причин. \*В некоторых случаях может потребоваться изменить диету несколько раз, по этой причине длительность пробной диеты может варьировать. §В зависимости от тяжести клинического состояния эту пробную диету можно отложить, перейдя к следующим этапам алгоритма. ДПД — диарея, поддающаяся диете; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ДПС — диарея, поддающаяся иммуносупрессивной/стероидной терапии.

глобальные опасения по поводу роста устойчивости к антибиотикам, дисбиоз, связанный с неразборчивым применением АБ, и потенциальное связанное с этим усугубление желудочно-кишечных симптомов, клиницисты должны полностью понимать риски применения АБ при хронических заболеваниях ЖКТ как для отдельного пациента, так и для населения в целом.

Клиницистам следует рассматривать АБ только после того, как соответствующая пробная диета оказалась безуспешной и после гистологического исследования биоптатов ЖКТ во всех случаях, когда это возможно. В случаях, когда биопсия невозможна, мы рекомендуем использовать АБ только после того, как были испробованы и оказались безуспешными другие методы эмпирической терапии. Коротко, после исключения всех состояний (рис. 1), при которых применение АБ не приносит пользы, их можно рассмотреть для случаев хронической диареи с признаками истинной первичной инфекции, что оправдывает

применение АБ для пациентов, у которых эндоскопия невозможна (или гистологическое исследование не позволило прийти к заключению) и которые не отвечают на другое лечение. Они могут быть подходящим вариантом в случаях, когда есть признаки синдрома системной воспалительной реакции (лихорадка, воспалительный сдвиг влево в лейкоцитарной формуле или лейкопения), или в случаях острой кишечной инфекции, вызванной известными патогенными бактериями, которая не проходит самопроизвольно или не отвечает на симптоматическое лечение. Однако учитывая малое число показаний к применению АБ при хронической диарее, так как первичные бактериальные возбудители, вызывающие заболевания не разрешающиеся самопроизвольно, редки (Marks et al. 2011), эти методы лечения следует зарезервировать для определенных заболеваний и подбирать по результатам соответствующих исследований чувствительности к АБ, и избегать эмпирического использования АБ

широкого спектра, таких как амоксициллин/клавулановая кислота или фторхинолоны.

### 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

- Allenspach, K., Wieland, B., Gröne, A., et al. (2007) Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 700-708
- Allenspach, K., Culverwell, C. & Chan, D. (2016) Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Veterinary Record* 178, 368
- Antimicrobial resistance in Europe (n.d.). [http://www.efsa.europa.eu/en/interactive\\_pages/AMR\\_Report\\_2016](http://www.efsa.europa.eu/en/interactive_pages/AMR_Report_2016). Accessed November 27, 2018
- Burton, E. N., O'Connor, E., Ericsson, A. C., et al. (2016) Evaluation of fecal microbiota transfer as treatment for postweaning diarrhea in research-colony puppies. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 55, 582-587
- Cammarota, G., Masucci, L., Ianiro, G., et al. (2015) Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 41, 835-843
- Cammarota, G., Ianiro, G., Tilg, H., et al. (2017) European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 66, 569-580
- Cerquetella, M., Spaterna, A., Laus, F., et al. (2010) Inflammatory bowel disease in the dog: differences and similarities with humans. *World Journal of Gastroenterology* 16, 1050-1056
- Cerquetella, M., Rossi, G., Spaterna, A., et al. (2018) Is irritable bowel syndrome also present in dogs? *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere* 46, 176-180
- Chaitman, J., Jergens, A. E., Gaschen, F., et al. (2016) Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 7, 71-74
- Erdmann, C. & Heilmann, R. M. (2017) Diagnostic and therapeutic approach to chronic inflammatory enteropathies in dogs. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere* 45, 317-327 (in German)
- Gobeli, S., Berset, C., Burgener, I., et al. (2012) Antimicrobial susceptibility of canine Clostridium perfringens strains from Switzerland. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 154, 247-250
- Grønvdal, A. M., L'abée-Lund, T. M., Sørum, H., et al. (2010) Changes in fecal microbiota of healthy dogs administered amoxicillin. *FEMS Microbiology Ecology* 71, 313-326
- Hall, E. J. (2011) Antibiotic-responsive diarrhea in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41, 273-286
- Heilmann, R. M., Berghoff, N., Mansell, J., et al. (2018) Association of fecal calprotectin concentrations with disease severity, response to treatment, and other biomarkers in dogs with chronic inflammatory enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, 679-692
- Igarashi, H., Maeda, S., Ohno, K., et al. (2014) Effect of oral administration of metronidazole or prednisolone on fecal microbiota in dogs. *PLoS One* 9, e107909
- Jergens, A. E., Schreiner, C. A., Frank, D. E., et al. (2003) A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 291-297
- Jergens, A. E., Doran, A., Boll, A., et al. (2007) The effects of selected antibiotics and nutraceuticals on mitogen-stimulated lymphocyte proliferation in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 654-655
- Jergens, A. E., Crandell, J., Morrison, J. A., et al. (2010) Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized-controlled trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 269-277
- Kilpinen, S., Rantala, M., Spillmann, T., et al. (2015) Oral tylosin administration is associated with an increase of faecal enterococci and lactic acid bacteria in dogs with tylosin-responsive diarrhoea. *The Veterinary Journal* 205, 369-374
- Manchester, A. C., Webb, C. B., Blake, A. B., et al. (2019) Long-term impact of tylosin on fecal microbiota and fecal bile acids of healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33, 2605-2617. <https://doi.org/10.1111/jvim.15635>
- Marks, S. L., Rankin, S. C., Byrne, B. A., et al. (2011) Enteropathogenic bacteria in dogs and cats: diagnosis, epidemiology, treatment, and control. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 1195-1208
- Minamoto, Y., Otoni, C. C., Steelman, S. M., et al. (2015) Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 6, 33-47
- Nagy, E. (2018) What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in Europe? *Journal of Infection and Chemotherapy* 24, 164-170
- Orden, C., Blanco, J. L., Álvarez-Pérez, S., et al. (2017) Isolation of Clostridium difficile from dogs with digestive disorders, including stable metronidazole-resistant strains. *Anaerobe* 43, 78-81
- Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., et al. (2018) Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, 707-711
- Peter, R., Demuth, D., Müntener, C., et al. (2017) AntibioticScout.Ch: a decision supporting tool for antimicrobial stewardship: application to companion animal medicine. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 159, 525-533
- Quraishi, M. N., Widlak, M., Bhal, N., et al. (2017) Systematic review with metaanalysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 46, 479-493
- Rizzatti, G., Ianiro, G. & Gasbarrini, A. (2018) Antibiotic and modulation of microbiota: a new paradigm? *Journal of Clinical Gastroenterology* 52 Suppl 1, 1-4. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001069>
- Rossi, G., Pengo, G., Caldin, M., et al. (2014) Comparison of microbiological, histological, and immunomodulatory parameters in response to treatment with either combination therapy with prednisone and metronidazole or probiotic VSL#3 strains in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *PLoS One* 9, e94699
- Rossi, G., Cerquetella, M. & Attili, A. R. (2017) Amphixenotic aspects of Staphylococcus aureus infection in man and animals. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 409, 297-323
- Rossi, G., Cerquetella, M., Scarpona, S., et al. (2018) Effects of probiotic bacteria on mucosal polyamines levels in dogs with IBD and colonic polyps: a preliminary study. *Beneficial Microbes* 9, 247-255
- Shakir, L., Javeed, A., Ashraf, M., et al. (2011) Metronidazole and the immune system. *Pharmazie* 66, 393-398
- Suchodolski, J. S. (2016) Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary Journal* 215, 30-37
- Suchodolski, J. S., Dowd, S. E., Westermarck, E., et al. (2009) The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiology* 9, 210
- Volkman, M., Steiner, J. M., Fosgate, G. T., et al. (2017) Chronic Diarrhea in dogs – retrospective study in 136 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, 1043-1055 von Wintersdorff, C. J., Penders, J., van Niekerk, J. M., et al. (2016) Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Frontiers in Microbiology* 7, 173
- 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
- Weese, J. S., Giguère, S., Guardabassi, L., et al. (2015) ACVIM consensus statement on therapeutic antimicrobial use in animals and antimicrobial resistance. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 487-498
- Westermarck, E. (2016) Chronic diarrhea in dogs: what do we actually know about it? *Topics in Companion Animal Medicine* 31, 78-84
- Westermarck, E., Skrzypczak, T., Harmoinen, J., et al. (2005) Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 177-186
- White, R., Atherly, T., Guard, B., et al. (2017) Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 8, 451-466
- WHO (2017) Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report: Early Implementation 2016-2017. World Health Organization, Geneva, Switzerland. pp 1-164
- Zarrinpar, A., Chaix, A., Xu, Z. Z., et al. (2018) Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nature Communications* 9, 2872



# Лечение и исходы травм мочеточника в результате осложнений овариогистерэктомии у кошек и собак

**Цели:** описать клиническую картину, лечение и исходы одно- и двухсторонних травм мочеточников в результате осложнений овариогистерэктомии у собак и кошек.

**Материалы и методы:** ретроспективное изучение серий случаев травм мочеточников у собак и кошек в результате осложнений при овариогистерэктомии. Данные о породе, поле, возрасте, симптомах при поступлении, результатах лабораторных исследований, визуальной диагностике, лечении и исходе извлекали из историй болезни и узнавали у владельцев по телефону.

**Результаты:** в исследование включено 14 кошек и 5 сук. В 11 (58 %) клинические признаки появились сразу после восстановления после овариогистерэктомии, в 6 (32 %) медиана времени появления клинических признаков составила 3 дня (диапазон 1–16 дней), и в двух (10 %) случаях животных направили немедленно, так как осложнение было очевидно во время операции. 5 из 7 животных с двухсторонним повреждением мочеточников поступили с анурией. 3 животных умерли или подверглись эвтаназии без оперативного вмешательства. Методы хирургического лечения включали уретеронеоцистостомию (8 кошек, 1 собака), уретеронефрэктомия (4 кошки, 2 собаки), установку подкожного мочеточникового обходного анастомоза (3 кошки) и мочеточникового стента (1 кошка). Из 16 прооперированных животных у 7 (44 %), которых отпустили из клиники домой, развились значительные осложнения, требовавшие одной или нескольких дополнительных операций. Общий исход был превосходным в 13 (68 %), хорошим в одном (5 %), удовлетворительным в одном (5 %) и неблагоприятным в четырех (22 %) случаях.

**Клиническая значимость:** ключевой показатель повреждения мочеточника — отсутствие нормального восстановления животного или ухудшение состояния вскоре после овариогистерэктомии. Анурия вероятна у животных с двухсторонним повреждением мочеточников. Хирургическое лечение может дать превосходный результат.

В. L. Plater\* и V. J. Lipscomb<sup>1,\*</sup>

\*Ветеринарный госпиталь им. королевы-матери, Королевский ветеринарный колледж, Лондонский Университет, Хартфорд, Хартфордшир AL9 7TA, Соединенное Королевство

<sup>1</sup>Для переписки: vlipscomb@rvc.ac.uk

*Journal of Small Animal Practice* (2020) 61, 170-176 DOI: 10.1111/jsap.13100

Принято: 27 декабря 2018 г.; опубликовано онлайн: 20 января 2020 г.

## ВВЕДЕНИЕ

Травма мочеточника — известное осложнение хирургической кастрации, особенно овариогистерэктомии (Van Goethem *et al.* 2006, Adin 2011, Haimade 2016). Однако опубликованных работ с описанием клинической картины и типов травмы мочеточников, а также вариантов лечения и исхода таких травм, мало. Опубликованы работы, описывающие проявления и лечение в отдельных клинических случаях, в частности, 1–2 случаях лигирования и/или пересечения мочеточника у собак и кошек (Nwadike *et al.* 2000, Mehl & Kyles 2003, Kang *et al.* 2007, Ávila Filho *et al.* 2014, Johnson *et al.* 2015, Wormser *et al.* 2015), одновременного лигирования мочеточника и мочевого пузыря (Ewers & Holt 1992), резекции мочеточника (Kyles *et al.* 1996) и вторичной окклюзии мочеточника в результате спаек или гранулем на культе яичника или шейки матки (Ruiz de Gopegui *et al.* 1999, Kanazono *et al.* 2009, Cerqueira da Silva 2016) после овариогистерэктомии. В этих клинических случаях использовались разные методы реконструкции, включая анастомоз мочеточника конец в конец с установкой стента или без (Mehl & Kyles 2003, Kanazono *et al.* 2009, Wormser *et al.* 2015), уретеронефрэктомия (Kyles *et al.* 1996, Kang *et al.* 2007, Ávila Filho *et al.* 2014, Cerqueira da Silva 2016), уретеронеоцистостомию (Nwadike *et al.* 2000) и установку подкожного мочеточникового обходного анастомоза (Johnson *et al.* 2015). Одна собака с двухсторонним повреждением мочеточника, почечной недостаточностью и сопутствующим новообразованием надпочечника подверглась эвтаназии (Ruiz de Gopegui *et al.* 1999), а кошка с двухсторонним пересечением мочеточников была успешно излечена путем двухсторонней неоуретеростомии (Nwadike *et al.* 2000). В других публикациях описаны животные с односторонними травмами мочеточника, все из которых выжили после корректирующих операций лишь с незначительными осложнениями (Kyles *et al.* 1996,

Mehl & Kyles 2003, Kang *et al.* 2007, Kanazono *et al.* 2009, Ávila Filho *et al.* 2014, Johnson *et al.* 2015, Wormser *et al.* 2015, Cerqueira da Silva 2016). Животные, у которых мочеточник был лигирован или пересечен, получили лечение в течение 3 недель (Ewers & Holt 1992, Kyles *et al.* 1996, Nwadike *et al.* 2000, Mehl & Kyles 2003, Kang *et al.* 2007, Ávila Filho *et al.* 2014, Johnson *et al.* 2015, Wormser *et al.* 2015), тогда как у животных с вторичной обструкцией мочеточника в результате спаек и/или гранулем это оставалось незамеченным на протяжении ряда лет до тех пор, пока не развилась почечная недостаточность конечной стадии (Ruiz de Gopegui *et al.* 1999, Kanazono *et al.* 2009, Cerqueira da Silva 2016). Клиническая картина и лабораторные отклонения у животных с обструкцией мочеточника различны в зависимости от того, частичная она или полная, односторонняя или двухсторонняя (Shipov & Segev 2013, Haimade 2016).

Травма мочеточника в результате овариогистерэктомии — серьезное осложнение, которое, вероятно, выявляется и/или сообщается не во всех случаях (Adin 2011, Haimade 2016). Кроме того, владельцы и ветеринары могут тяжело переживать такие осложнения, особенно если операция была плановой. Это может дополниться расходами на дополнительные хирургические вмешательства, особенно если животное поступает экстренно или в критическом состоянии. В связи со скудностью литературы и разнообразием клинической картины очень мало справочной информации по выявлению травм мочеточников в результате овариогистерэктомии; по возможным вариантам лечения; или по ожидаемым исходам для животных, особенно при двухстороннем повреждении. Таким образом, целью этого исследования было описание клинической картины, лечения и исхода одно- и двухсторонних травм мочеточников в результате осложнений овариогистерэктомии в серии случаев у собак и кошек.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В историях болезни нашего учреждения искали сведения о кошках и собаках, получавших лечение в связи с травмой мочеточника, вызванной осложнениями овариэктомии или овариогистерэктомии, с января 2010 г. по июль 2018 г. Данные о породе, поле, возрасте, анамнезе, клинических симптомах при поступлении, лабораторных отклонениях, результатах визуальной диагностики, диагнозе, лечении и исходе получали из историй болезни. С владельцами животных, которых отпустили домой из клиники, связывались, чтобы выяснить причину смерти, если животное умерло. Осложнения хирургических вмешательств по коррекции повреждения мочеточника определяли как значительные, если они приводили к дополнительной внеплановой операции; все остальные осложнения классифицировали как незначительные. Исход у каждого животного классифицировали как превосходный (клинически здоровое животное, без азотемии), хороший (клинически здоровое животное,

но с азотемией), удовлетворительный (сохраняющиеся клинические симптомы, с азотемией или без) или неблагоприятный (животное умерло или подверглось эвтаназии вследствие исходной травмы мочеточника). Данные оценивали на нормальность распределения; если распределение отличалось от нормального, такие данные представляли как медиану и диапазон.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 14 кошек и 5 сук. Медиана возраста кошек на момент кастрации составила 179 дней (диапазон 129–543 дня). Среди кошек было 12 домашних короткошерстных, 1 британская короткошерстная и 1 рэгдолл. Медиана возраста собак на момент кастрации составила 1111 дней (диапазон 352–3102 дня). Были представлены такие породы, как мальтийский терьер, стаффордширский бультерьер, ирландский рыже-белый сеттер, кавалер-кинг-чарльз-спаниель и чихуахуа. Всем животным проводили овариогистерэктомию с целью кастрации; это была плановая операция у всех 14 кошек и 2 из 5 собак. Подробности об оригинальных операциях показаны в табл. 1. Медиана времени от кастрации до направления составила 5 дней для кошек (диапазон от 0 до 33 дней) и 3 дня для собак (диапазон от 0 до 14 дней).

Клинические симптомы при поступлении описаны в табл. 1. Анурия наблюдалась у 5 из 7 кошек с двухсторонней обструкцией мочеточников, хотя ее не всегда удавалось своевременно распознать как критическое нарушение. За исключением брадикардии и ощутимого при пальпации увеличения почки (почек), что описано только у кошек, значимых различий симптомов между видами не отмечено. У 11 (38 %) животных клинические симптомы присутствовали с момента восстановления после операции овариогистерэктомии; у шести (32 %) животных клинические симптомы появились с задержкой, медиана времени до их возникновения составила 3 дня (диапазон 1–16 дней). Два животных (10 %) были направлены немедленно, поскольку осложнения были обнаружены уже во время операции, безотносительно клинических симптомов.

Всем животным при поступлении в наше учреждение делали общий клинический и биохимический анализ крови. У кошек медиана концентрации креатинина составила 149 мкмоль/л (диапазон 92–1782 мкмоль/л), а медиана концентрации калия — 5,0 ммоль/л (диапазон 3,8–11,1 ммоль/л). У собак медиана концентрации креатинина составила 457 мкмоль/л (диапазон 84–1237 мкмоль/л), а медиана концентрации калия — 5,85 ммоль/л (диапазон 5,4–6,4 ммоль/л). У животных с односторонним повреждением мочеточника медиана концентрации креатинина составила 106 мкмоль/л (диапазон 84–993 мкмоль/л), а медиана концентрации калия — 4,91 ммоль/л (диапазон 3,8–6 ммоль/л). У животных с двухсторонним повреждением мочеточника медиана концентрации креатинина составила 1092 мкмоль/л (диапазон 457–1782 мкмоль/л), а медиана concentra-

Таблица 1. Подробности о начальной операции ОГЭ, клинические признаки и отклонения при визуальной диагностике у каждого животного

	Подробности исходной операции ОГЭ	Клинические признаки травмы мочеточника при поступлении	Результаты УЗИ	Результаты ВВУ, П или КТ с ВВУ
Кошка 1	Плановая ОГЭ с боковым доступом	Анорексия, вялость, боль в животе, растяжение живота	Гидронефроз левой почки и скопление жидкости в забрюшинном пространстве (уринома), перитонеальный выпот	—
Кошка 2	Плановая ОГЭ с боковым доступом	Анорексия, вялость, боль в животе, брадикардия, анурия	Двухсторонний гидронефроз. Виден шовный материал вокруг обоих мочеточников в средней части.	ВВУ: правая почка увеличена. Правый мочеточник расширен и наполняется неравномерно.
Кошка 3	Плановая ОГЭ с боковым доступом	Направлена сразу, поэтому симптомов не отмечено	—	ВВУ: левая почка увеличена, контраст не проходит в лоханку левой почки или мочеточник.
Кошка 4	Плановая ОГЭ с боковым доступом	Вялость, растяжение живота	Гидронефроз левой почки и растяжение проксимальной части мочеточника. Уринома рядом с левой почкой.	П: контраст проходит в уриному через разрыв левого мочеточника.
Кошка 5	Плановая ОГЭ с боковым доступом	Анорексия, вялость, рвота	Растяжение левой почечной лоханки и проксимальной части мочеточника. Скопление мочи в брюшной полости (подтверждено аспирацией жидкости).	ВВУ: растяжение левой почечной лоханки и мочеточника, экстравазация контраста из разорванного левого мочеточника.
Кошка 6	Плановая ОГЭ с боковым доступом	Анорексия, вялость, боль в животе, брадикардия, анурия	Двухсторонний гидронефроз и расширение проксимальной части мочеточника, перитонеальный выпот, пустой мочевого пузыря	П: резкое прекращение поступления контраста с обеих сторон, указывающее на обструкцию
Кошка 7	Плановая ОГЭ с боковым доступом с последующим разрезом по средней линии в связи со сложностями бокового доступа	Направлена сразу, поэтому симптомов не отмечено	Расширение левой почки, ход левого мочеточника не удается проследить	П: контраст заполняет только расширенную левую почечную лоханку и проксимальную часть левого мочеточника.
Кошка 8	Плановая ОГЭ с боковым доступом с последующим разрезом по средней линии в связи со сложностями бокового доступа	Анорексия, вялость, растяжение живота	Жидкость в брюшной полости, сложно визуализировать мочеточники.	ВВУ: разрыв правого мочеточника в проксимальной части и левого мочеточника в средней части с выходом контрастного вещества в брюшную полость
Кошка 9	Плановая ОГЭ с боковым доступом с последующим разрезом по средней линии в связи со сложностями при боковом доступе	Анорексия, вялость, брадикардия, анурия	—	П: расширение лоханок обеих почек и проксимальных частей мочеточников. Контраст не проходит в дистальные части мочеточников или мочевого пузыря.
Кошка 10	Плановая ОГЭ с боковым доступом с последующим разрезом по средней линии в связи со сложностями бокового доступа	Анорексия, рвота, вялость, увеличение почек при пальпации	Гидронефроз правой почки и расширение мочеточника. Агenez левой почки.	П: Расширение правой почечной лоханки. Правый мочеточник расширен и извилистый, контрастное вещество проходит в мочевого пузыря.
Кошка 11	Плановая ОГЭ с боковым доступом и ушивание грыжи в месте разреза через 7 дней	Анорексия, рвота, вялость, лихорадка, боль в животе	Гидронефроз левой почки и расширение проксимальной части мочеточника. Заполненный жидкостью карман дорсальнее левой почки.	—
Кошка 12	Плановая ОГЭ с доступом по средней линии	Анорексия, рвота, вялость, лихорадка, растяжение живота	Левая почка смещена уриномой, расширение левой почечной лоханки и проксимальной части мочеточника. Левый мочеточник сливается с уриномой. Перитонеальный выпот.	П и КТ с ВВУ Левый мочеточник сливается с уриномой. Контраст поступает в уриному, некоторое количество вытекает в полость брюшины.
Кошка 13	Плановая ОГЭ с доступом по средней линии	Анорексия, вялость, боль в животе, дизурия, увеличенная болезненная левая почка при пальпации	Скопление мочи в забрюшинном пространстве (подтверждено путем аспирации).	ВВУ: скопление мочи в забрюшинном пространстве слева в результате травмы левого мочеточника в дистальной части

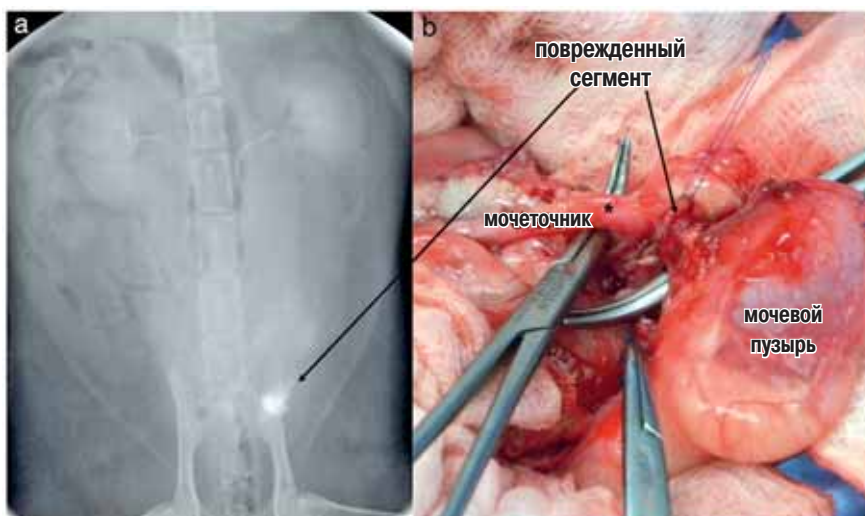
Кошка 14	Плановая ОГЭ по средней линии и ушивание грыжи в месте разреза 4 дня спустя	Анорексия, рвота, вялость, анурия	Двухсторонний гидронефроз и растяжение проксимальной части мочеточника. Мочеточники видимы только в средней части. Перитонеальный выпот.	—
Собака 1	Плановая ОГЭ с доступом по средней линии	Вялость, боль в животе	—	—
Собака 2	Плановая ОГЭ с доступом по средней линии	Анорексия, рвота, вялость, боль в животе, растяжение живота, судороги, поступила в коматозном состоянии	Двухсторонний гидронефроз и растяжение мочеточников. Мочевой пузырь необнаружим.	—
Собака 3	ОГЭ по средней линии в связи с пиометрой	Анорексия, рвота, вялость, лихорадка, боль в животе	Гидронефроз правой почки и расширение мочеточника в проксимальной части.	КТ с ВВУ: гидронефроз правой почки и частичная обструкция правого мочеточника в проксимальной части.
Собака 4	ОГЭ по средней линии после кесарева сечения	Анорексия, рвота, вялость	Двухстороннее расширение почечных лоханок и расширение мочеточников. Перитонеальный выпот.	КТ с ВВУ: Левый мочеточник расширен и непроходим, контраст не поступает в мочевой пузырь. Правый мочеточник расширен, но проходим.
Собака 5	ОГЭ по средней линии после кесарева сечения	Анорексия, рвота, вялость, анурия	Двухстороннее расширение почечных лоханок и мочеточников. Мочевой пузырь необнаружим.	—

ВВУ — внутривенная урография; П — пиелография; ОГЭ — овариогистерэктомия

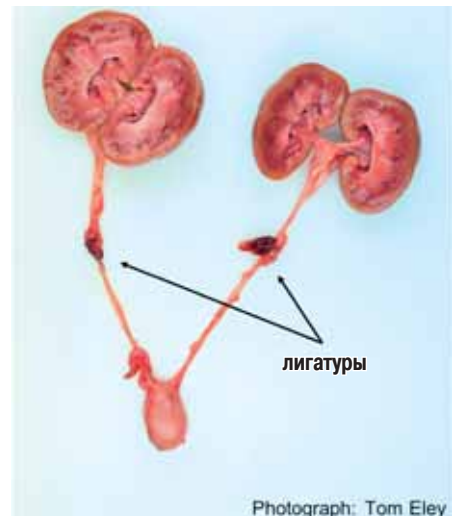
ции калия — 6,3 ммоль/л (диапазон 5,4–11,1 ммоль/л). У четырех из пяти собак (80 %) был лейкоцитоз, однако у кошек он присутствовал только в одном случае (7 %). У 11 кошек был метаболический ацидоз (79 %), который не обнаружен ни у одной из собак.

В 18 случаях мочевыводящие пути исследовали методами визуальной диагностики при поступлении в наше учреждение, и при каждом исследовании было обнаружено как минимум одно отклонение, подробности см. в табл. 1. Диагноз и природа повреждения мочеточника (табл. 2) были подтверждены во

время операции у 13 кошек (рис. 1) и при вскрытии — у одной кошки (рис. 2). Одностороннее повреждение мочеточника возникло у девяти из 14 кошек (64 %), у 7 из них был поврежден левый мочеточник. Повреждение мочеточника привело к скоплению мочи в брюшной полости (рис. 1) у пяти кошек (36 %) и уриноме у четырех (29 %). Хирургические вмешательства у кошек описаны в табл. 2. Диагноз и природа травмы мочеточника (табл. 2) были подтверждены при операции у четырех собак и при вскрытии — у одной. Одностороннее повреждение мочеточника возникло



**Рис. 1.** (а) Вентродорсальный рентгеновский снимок при внутривенной урографии, показывающий вытекание контраста из травмированного левого мочеточника в его дистальной части после овариогистерэктомии у кошки 13. (б) Фото той же кошки во время операции, показывающее травмированный левый мочеточник в дистальной части до рассечения нормального мочеточника проксимальнее на уровне, помеченном звездочкой, с целью неоуретеростомии



**Рис. 2.** (а) Фото при вскрытии кошки 14 с лигатурами на обоих мочеточниках и двухстороннем гидронефрозом после овариогистерэктомии. Кошка умерла вскоре после поступления прежде, чем началась операция.

**Таблица 2. Подробности о травме мочеточника, исходном хирургическом вмешательстве для лечения основных осложнений и исходе у каждого животного**

	<b>1- или 2-сторонняя травма</b>	<b>Уровень травмы мочеточника</b>	<b>Описание травмы мочеточника при операции или вскрытии</b>	<b>Исходное лечение и хирургические вмешательства</b>	<b>Последующие хирургические вмешательства для лечения основных осложнений</b>	<b>Исход</b>
Кошка 1	1-сторонняя	Проксимальная часть	Спайки в проксимальной части левого мочеточника с формированием уриномы вблизи левой почки	Уретеронефростомия слева	-	Превосходный
Кошка 2	2-сторонняя	Проксимальная часть	Левый мочеточник лигирован вместе с ножкой левого яичника при ОГЭ. Правый мочеточник расширен, с кровоподтеками и окружающей его гематомой чуть дистальнее уровня ножки правого яичника.	Двухсторонняя установка ПКOA с последующей уретеронеостомией слева и опущением левой почки на следующий день.	Левый ПКOA забился. Удаление ПКOA с обеих сторон и уретеронефрэктомия справа.	Превосходный
Кошка 3	1-сторонняя	Проксимальная часть	Левый мочеточник лигирован и пересечен вблизи левой почки. Оба яичника по-прежнему на месте.	Уретеронеостомия слева, цистонефропексия слева и опущение левой почки. Оба яичника удалены.	Уретеронефрэктомия слева в связи с обструкцией левого мочеточника	Превосходный
Кошка 4	1-сторонняя	Проксимальная часть	Левый мочеточник пересечен вблизи левой почки, формирование уриномы.	Уретеронеоцистостомия слева, цистонефропексия слева.	Уретеронефрэктомия слева в связи с хроническим пиелонефритом	Превосходный
Кошка 5	1-сторонняя	Дистальная часть	Лигирование левого мочеточника в дистальной части с культей шейки матки при ОГЭ. Разрыв левого мочеточника проксимальнее этой лигатуры.	Уретеронеоцистостомия слева	-	Превосходный
Кошка 6	2-сторонняя	Дистальная часть	2-стороннее лигирование и пересечение мочеточников в средне-дистальной части.	Двухсторонняя установка ПКOA и двухсторонняя уретеронеоцистостомия 36 ч спустя.	Удаление ПКOA с обеих сторон в связи с хронической инфекцией мочевыводящих путей с последующей уретеронефрэктомией справа из-за обструкции правого мочеточника позднее.	Хороший
Кошка 7	1-сторонняя	Проксимальная и дистальная часть	Отсечение левого мочеточника между почкой и мочевым пузырем	Уретеронефрэктомия слева	-	Превосходный
Кошка 8	2-сторонняя	Проксимальная и дистальная часть	Разрыв левого мочеточника в проксимальной части. Правый мочеточник рассечен между почкой и мочевым пузырем.	Установка стента в левый мочеточник и уретеронеоцистостомия справа, цистонефропексия справа, опущение правой почки	Удаление левого мочеточникового стента и установка ПКOA с обеих сторон в связи с тем, что стент вызывал симптомы стерильного цистита, незаживающим разрывом левого мочеточника над стентом и обструкцией правого мочеточника	Превосходный
Кошка 9	2-сторонняя	Дистальная часть	Лигирование обоих мочеточников в средне-дистальной части	Двухсторонняя установка ПКOA с последующей двухсторонней уретеронеостомией на следующий день	Удаление ПКOA с обеих сторон в связи с хронической инфекцией мочевыводящих путей	Превосходный
Кошка 10	1-сторонняя	Проксимальная часть	Спайки, кровоподтеки и гематома в дистальной части правого мочеточника и пузырно-мочеточниковом соединении в пределах правой латеральной связки мочевого пузыря. Агенез левой почки.	Только лапаротомия, результаты визуальной диагностики подтверждены, окончательного лечения не требуется.	-	Превосходный

Кошка 11	1-сторонняя	Проксимальная и дистальная части	Левый мочеточник иссечен между почкой и мочевым пузырем с образованием уриномы в проксимальной части. Правый яичник и рог матки остались на месте.	Уретеронефрэктомия слева. Удаление оставшегося правого яичника и рога матки.	-	Превосходный
Кошка 12	1-сторонняя	Проксимальная часть	Левый мочеточник пересечен вблизи левой почки с образованием уриномы.	Уретеронефрэктомия слева	-	Превосходный
Кошка 13	1-сторонняя	Дистальная часть	Пересечение левого мочеточника в дистальной части с образованием уриномы вблизи мочевого пузыря.	Уретеронеоцистостомия слева	-	Удовлетворительный (стерильный цистит)
Кошка 14	2-сторонняя	Проксимальная часть	Оба мочеточника лигированы в средне-проксимальной части вблизи почек.	Остановка сердца и смерть при индукции наркоза до начала операции.	Н/П (смерть)	Неблагоприятный
Собака 1	1-сторонняя	Проксимальная часть	Спайки, кровоподтеки и гематома вокруг правого мочеточника в проксимальной части вблизи правой почки, прилегающие к каудальной полой вене.	Уретеронефрэктомия справа	-	Превосходный
Собака 2	2-сторонняя	Дистальная часть	Лигирование обоих мочеточников и шейки мочевого пузыря с культей шейки матки при ОГЭ	Эвтаназия после визуальной диагностики без операции. Вскрытие подтвердило результаты УЗИ.	Н/П (смерть)	Неблагоприятный
Собака 3	1-сторонняя	Проксимальная часть	Спайки, кровоподтеки и гематома вокруг проксимальной части правого мочеточника рядом с правой почкой. Септический перитонит.	Уретеронефрэктомия справа	-	Превосходный
Собака 4		Дистальная часть	Спайки, кровоподтеки и гематома вокруг разрыва левого мочеточника в дистальной части. Левая стенка мочевого пузыря некротизирована. Септический перитонит.	Уретеронеоцистостомия слева и восстановление стенки мочевого пузыря слева.	Уретеронефрэктомия слева и в последующем эвтаназия из-за хронического пиелонефрита правой почки.	Неблагоприятный
Собака 5		Дистальная часть	Лигирование обоих мочеточников и шейки мочевого пузыря с культей шейки матки при ОГЭ.	Эвтаназия во время операции, так как травмы не подлежали восстановлению.	Н/П (смерть)	Неблагоприятный
ОГЭ — овариогистерэктомия; ПКОА — подкожный обходной анастомоз мочеточника.						

у 3 из 5 собак (60 %), у 2 из них был поврежден правый мочеточник. У двух собак с двухсторонней травмой мочеточника также была лигирована шейка мочевого пузыря. Травма мочеточника привела к скоплению мочи в брюшной полости у двух собак (40 %). Хирургическое лечение собак показано в табл. 2.

Из 16 животных, отпущенных домой из клиники, шести кошкам и одной собаке — 7 из 16 (44 %) требовалась одна или более дополнительных операций в связи со значительными осложнениями (табл. 2). У животных, выживших и отпущенных из клиники домой, значительные осложнения возникли в 3 из 12 (25 %) случаев односторонних повреждений мочеточников и в 4 из 4 (100 %) случаев двухсторонних повреждений мочеточников (табл. 2). Всем 7 животным (100 %), у которых были значительные осложнения, выполнена неуретеростомия (табл. 2). Незначительные ослож-

нения после операции включали стерильный цистит у одной кошки и серому у одной собаки.

Всех 16 животных, выживших до выписки, отслеживали с помощью историй болезни и телефонных звонков владельцам через 475 дней (медиана; диапазон 91–1946 дней). Одна собака умерла от несвязанных причин, одна собака подверглась эвтаназии из-за хронического пиелонефрита оставшейся почки, а остальные животные до сих пор живы. Общий исход у 19 животных был превосходным в 13 случаях (68 %), хорошим в одном случае (5 %), удовлетворительным в одном случае (5 %) и неблагоприятным в четырех случаях (22 %). Сопоставление исходов с медианой концентрации креатинина при поступлении, временем от кастрации до поступления, типами проведенных операций или одно- или двухсторонним характером травмы мочеточников представлено в табл. 3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Это первое ретроспективное исследование, в котором подробно описывается клиническая картина, лечение и исходы одно- и двухсторонних травм мочеочников в результате осложнений овариогистерэктомии в серии случаев у собак и кошек. Необходимость в доступе в брюшную полость для овариогистерэктомии, как и близость репродуктивных органов самки к мочеочникам в брюшной полости, создает риск травмы одного или обоих мочеочников во время этой операции (Adin 2011, Haimade 2016). В этом исследовании для кастрации самок во всех случаях проводилась овариогистерэктомия, что отражает распространенную хирургическую практику в этой популяции животных; при этом как у кошек, так и у собак показан ряд повреждений мочеочников в их проксимальной и дистальной части. В предыдущем исследовании 109 собак, которым проводилась плановая овариогистерэктомия, у двух собак проксимальная часть мочеочника была лигирована вместе с ножкой яичника, а у трех собак дистальную часть мочеочника лигировали с культей шейки матки (Okkens *et al.* 1981). Возможно, что при плановой операции овариэктомии предпочтительнее овариогистерэктомии, так как исключает риск повреждения дистальной части мочеочника, хотя общая частота осложнений при обоих методах низкая (Van Goethem *et al.* 2006).

Причины преобладания кошек в этом исследовании неясны, хотя возможно, что это обусловлено их меньшими размерами. Интересно отметить, что у всех кошек операция овариогистерэктомии была плановой, и что осложнения возникли как при боковом доступе, так и при доступе по средней линии. В противоположность этому, некоторым собакам овариогистерэктомия была проведена внепланово, например, при кесаревом сечении или в связи с пио-

метрой. Хотя при внеплановой овариогистерэктомии длина разреза может быть больше и, следовательно лучше обзор, такие операции могут быть связаны с большими сложностями, чем плановая овариогистерэктомия, из-за большего размера сосудов, а также размера и массы измененных репродуктивных органов в брюшной полости.

Сходно с ранее описанными случаями, клинические симптомы травмы мочеочников после ОГЭ в этом исследовании были неспецифическими (например, анорексия, рвота, вялость), без какого-либо общего симптома, хотя у 5 из 7 животных с двухсторонней обструкцией мочеочников была анурия. Анурия должна была развиться еще у двух животных с полной двухсторонней обструкцией мочеочника, однако вероятно, что это не указали в истории болезни. Важно, что клинические симптомы в подавляющем большинстве случаев развивались сразу или вскоре после ОГЭ. Таким образом, возникновение одного или нескольких клинических симптомов после ОГЭ должно вызвать подозрение на осложнение и стать поводом к внимательному сбору анамнеза, включая вопросы о мочеиспускании, тщательному клиническому осмотру и дополнительным исследованиям по необходимости. Также следует учитывать, при восстановлении животного после неосложненной плановой овариогистерэктомии действие операции и наркоза обычно исчезает на следующий день и животное быстро возвращается в норму. Таким образом, если списывать имеющиеся неспецифические симптомы вялости, анорексии и рвоты на протяжении нескольких дней на следствие плановой кастрации или наркоза, диагноз может быть поставлен с запозданием, что в случае травмы мочеочника может очень сильно повлиять на возможность восстановления функции почек (Kerr 1956, Fink *et al.* 1980). У небольшого числа животных с односторонними повреждениями мочеочников в этом исследовании симптомы появились очень поздно, а результат уретеронефрэктомии был

Таблица 3. Описание клинических параметров в сопоставлении с исходом

Исход	Медиана (диапазон) концентрации креатинина (мкмоль/л) при поступлении	Медиана (диапазон) времени (в днях) от кастрации до поступления	Животные, которым проведена уретеронефрэктомия, операция не на мочеочнике, либо не проводилась операций	Животные, которым проведена уретеронеоцистостомия	Односторонняя травма мочеочника	Двухсторонняя травма мочеочника
Превосходный (n=13)	124 (84–1685)	5 (0–33)	7/10	6/10	10/12	3/7
Хороший (n=1)	544	5	–	1/9 (легкая азотемия чуть выше нормы)	–	1/7
Удовлетворительный (n=1)	126	9	–	1/9 (хронический стерильный цистит)	1/12	–
Неблагоприятный (n=4)	1025 (457–1782)	3 (0–5)	3/10 (смерть/ эвтаназия до или во время операции)	1,9 (эвтаназия через 10 мес. после операции из-за хронического пиелонефрита)	1/12	3/7

превосходным, несмотря на нарушение почечной функции с пораженной стороны. Повышенная концентрация креатинина при двухсторонних повреждениях мочеточника или скоплении мочи в брюшной полости — информативный показатель тяжести или неотложности проблемы (Adin 2011, Shipov & Segev 2013, Haimade 2016), что также отмечено в нашем исследовании. У некоторых животных с выраженной азотемией исход был превосходным, таким образом, это не следует считать противопоказанием к хирургическому лечению. Наиболее надежный инструмент диагностики обструкции мочеточника до операции — визуальная диагностика (Adin 2011, Shipov & Segev 2013, Haimade 2016), которая показала отклонения у всех животных в этом исследовании и имела решающее значение для планирования операции.

В этом исследовании начальной процедурой была уретеронеоцистостомия, если это было возможно. Уретеронефрэктомия в качестве первичной операции проводили только при почечном заболевании «конечной стадии», либо если мочеточник был поврежден в проксимальной части или в степени, не позволяющей его реимплантации и формирование анастомоза, сходно с рекомендациями других авторов (Adin 2011, Haimade 2016). Операция уретеронеоцистостомии позволяла сохранить жизнь у кошек с двухсторонним повреждением мочеточников и сохранить почечную функцию у других кошек с односторонним повреждением, однако часто вызывала значительные осложнения, требовавшие дополнительных операций. У 7 из 9 животных, перенесших уретеронеоцистостомию, были значительные осложнения, однако, несмотря на это, у 6 из них был получен превосходный результат. Частота осложнений при уретеронеоцистостомии у этих кошек неувидительна, учитывая, что ткани часто воспалены после предыдущей операции кастрации с осложнениями, поражение часто двухстороннее, диаметр мочеточника у кошек мал, таким образом, риск формирования спаек высок даже при выполнении операции опытными хирургами с использованием хирургической лупы. В этом исследовании трем кошкам с двухсторонней травмой мочеточников также сначала установили подкожный мочеточниковый обходной анастомоз для стабилизации (с последующей уретеронеоцистостомией), и во всех случаях обходной анастомоз удалили при последующей операции. В качестве альтернативы установке обходного анастомоза можно использовать временные нефростомические трубки (Nwadike *et al.* 2000) для стабилизации кошек с двухсторонними повреждениями мочеточников перед окончательной уретеронеоцистостомией, чтобы избежать некоторых проблем, связанных с установкой подкожного обходного анастомоза, таких как хроническая инфекция и уменьшение доступного пространства в зоне верхушки мочевого пузыря для реимплантации мочеточника.

В целом, в этом исследовании у большинства животных (68 %) исход был превосходным, что выглядит многообещающим, учитывая возможность физиологического повреждения; с другой стороны, 22 % животных умерли или подверглись эвтаназии

из-за тяжести своего состояния. Владельцев следует внимательно проконсультировать по поводу прогноза и лечения, в том числе предложить эвтаназию при необходимости, хотя все владельцы в этом исследовании желали обратиться к специалисту и узнать все возможные варианты лечения.

Травма мочеточника при овариогистерэктомии — полностью предотвратимое осложнение (Adin 2011, Haimade 2016). Хотя это выходит за рамки этой работы, вероятно, что недостаточная видимость во время операции из-за маленького разреза или кровотечения, неопытность хирурга или различия в анатомии репродуктивного тракта могут способствовать случайной травме мочеточника. Чтобы избежать травмы мочеточников во время овариогистерэктомии, рекомендуется (Kyles *et al.* 1996, Adin 2011, Haimade 2016): (a) глубокие знания нормальной анатомии органов брюшной полости; (b) осведомленность о тесной анатомической связи между мочеточниками и репродуктивным трактом самок и надлежащее обучение хирургической технике; (c) опорожнение мочевого пузыря перед операцией; (d) расширение разреза брюшной стенки ретракторами, иссечение жира серповидной связки; (e) удаление крови отсосом или регулировка освещения операционного поля для лучшей видимости во время операции; (f) помощь ассистента во время операции или приглашение коллеги для консультации в случае сложностей во время операции; и (g) понимание, что в случае неопределенности или невозможности найти соответствующие анатомические структуры будет безопаснее ушить разрез без овариогистерэктомии.

Эта работа имеет некоторые ограничения. В связи с ее ретроспективной природой нельзя было контролировать размер выборки и тип данных, в связи с чем группы были маленькими, и статистическое сравнение между группами или анализ факторов риска не представлялись возможными. Операции в этом исследовании проводились разными хирургами, хотя в одном учреждении, также в лечении участвовали разные специалисты по интенсивной терапии и анестезиологи. И наоборот, так как всех животных лечили в одном высокоспециализированном ветеринарном центре, возможно, что эти данные не позволяют составить представление о популяции в целом.

В заключение, мы полагаем, что частота травм мочеточников после кастрации в настоящее время может недооцениваться, часть случаев не выявляется и, следовательно, не лечится. Мы надеемся, что эта публикация повысит осведомленность, а также даст дополнительные сведения о клинической картине, диагностике, лечении и прогнозе при травмах мочеточников после кастрации. Ключевой показатель, вызывающий подозрение на повреждение мочеточника — отсутствие нормального восстановления животного или ухудшение состояния вскоре после овариогистерэктомии. Ветеринарным врачам следует учитывать возможность повреждения мочеточника и действовать быстро, чтобы поставить диагноз и снизить риск необратимой потери почечной функции. У животных с двухсторонней травмой мочеточников вероятно анурия и азотемия. Высокая концентрация



креатинина или длительное время, прошедшее после кастрации, не обязательно являются противопоказанием к лечению.

Уретеронеоцистостомия предпочтительнее уретеронефрэктомии для сохранения почечной функции и обычно необходима при двухсторонней травме мочеточников, однако связана с высокой частотой осложнений, приводящих к дополнительным операциям (и, следовательно, расходам), хотя конечный результат часто бывает превосходным.

### Благодарности

Авторы благодарят владельцев и ветеринарных врачей, направивших животных, участвовавших в этом исследовании, а также остальных ветеринарных врачей, оперировавших их в Королевском ветеринарном колледже.

### 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

Adin, C. (2011) Complications of ovariohysterectomy and orchietomy in companion animals. *The Veterinary Clinics of North America* 41, 1023-1039

Ávila Filho, S. H., Silva, C. C. L., Moura, R. S., et al. (2014) Iatrogenic (ovariohysterectomy) hydronephrosis and hydroureter in a female boxer dog: case report. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 18, 369-376

Cerqueira da Silva, E. A. (2016) Postoperative complication of ovariohysterectomy in a female dog. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine* 38, 9-16

Ewers, R. S. & Holt, P. E. (1992) Urological complications following ovariohysterectomy in a bitch. *The Journal of Small Animal Practice* 33, 236-238

Fink, R. L., Caridis, D. T., Chimile, R., et al. (1980) Renal impairment and its reversibility following variable periods of complete ureteral obstruction. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery* 50, 77-83

Haimade, A. (2016) Chapter 71 Ovariectomy and ovariohysterectomy. In: *Complications in Small Animal*. Eds D. Griffon and A. Hamaide. Wiley Blackwell, Ames, IA

Johnson, C. M., Culp, W. T. N., Palm, C. A., et al. (2015) Subcutaneous ureteral bypass device for treatment of iatrogenic ureteral ligation in a kitten. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 247, 924-931

Kanazono, S., Aikawa, T. & Yoshigae, Y. (2009) Unilateral hydronephrosis and partial ureteral obstruction by entrapment in a granuloma in a spayed dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 45, 301-304

Kang, B. T., Park, C., Jung, D. I., et al. (2007) Iatrogenic hydroureter and hydronephrosis following hysterotomy with ovariohysterectomy in a pregnant dog. *Korean Journal of Veterinary Research* 47, 213-217

Kerr, W. S. (1956) Effects of complete ureteral obstruction in dogs on kidney function. *American Physical Society* 184, 521-526

Kyles, A. E., Douglass, J. P. & Rottman, J. B. (1996) Pyelonephritis following inadvertent excision of the ureter during ovariohysterectomy in a bitch. *The Veterinary Record* 139, 471-472

Mehl, M. L. & Kyles, A. E. (2003) Ureteroureterostomy after proximal ureteric injury during an ovariohysterectomy in a dog. *The Veterinary Record* 153, 469-470

Nwadike, B. S., Wilson, L. P. & Stone, E. A. (2000) Use of bilateral temporary nephrostomy catheters for emergency treatment of bilateral ureter transection in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 1862-1965

Okkens, A. C., van de Gaag, I., Biewenga, W. J., et al. (1981) Urological complications following ovariohysterectomy in dogs. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 106, 1189-1198

Ruiz de Gopegui, R. R., Espada, Y. & Majo, N. (1999) Bilateral hydroureter and hydronephrosis in a nine-year-old female German shepherd dog. *The Journal of Small Animal Practice* 40, 224-226

Shipov, A. & Segev, G. (2013) Ureteral obstruction in dogs and cats. *Israel Journal of Veterinary Medicine* 68, 71-77

Van Goethem, B., Schaeffers-Okkens, A. & Kirpenstein, J. (2006) Making a rationale choice between ovariectomy and ovariohysterectomy in the dog: a discussion of the benefits of either technique. *Veterinary Surgery* 35, 136-143

Wormser, C., Clarke, D. L. & Aronson, L. R. (2015) End-to-end ureteral anastomosis and double-pigtail ureteral stent placement for treatment of iatrogenic ureteral trauma in two dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 247, 92-97

# Исход медикаментозной терапии кератомалыции у собак

**Цели:** оценить клинические результаты и зрение после интенсивной медикаментозной терапии кератомалыции у собак.

**Материалы и методы:** в историях болезни искали записи о собаках с язвами роговицы и кератомалыцией. Все пациенты получали один и тот же протокол местного лечения с регулярным нанесением тобрамицина в сочетании с лошадиной сывороткой. Необходимость в хирургическом лечении в первые 15 дней последующего наблюдения считали критерием неэффективности медикаментозного лечения.

**Результаты:** мы описали 57 язв с кератомалыцией у 53 собак. Медикаментозное лечение 31 из 57 язв было успешным, медиана времени заживления составила 5 дней (диапазон 2–15 дней). Через 60 дней после эпителизации 14/15 глаз, которые лечили медикаментозно, были видящими. В одном случае через 1 месяц после заживления обнаружено прободение роговицы, требовавшее хирургической стабилизации.

**Клиническая значимость:** интенсивная медикаментозная терапия позволяет добиться заживления некоторых язв с кератомалыцией. Хирургическая стабилизация в ответ на прогрессирующее разрушение стромы требовалась менее чем в половине случаев.

A. Guyonnet<sup>1\*</sup>, L. Desquilbet<sup>†</sup>, J. Faure<sup>\*</sup>, A. Bourguet<sup>\*</sup>, E. Donzel<sup>\*</sup> и S. Chahory<sup>\*</sup>

\*Unité d'Ophtalmologie, CHUVA, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort F-94700, Франция

<sup>†</sup>BioPôle, Unité de Biostatistique et d'épidémiologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort F-94700, Франция

<sup>1</sup>Для переписки: guyonnet.vet@gmail.com

*Journal of Small Animal Practice* (2020) 61, 253–258 DOI: 10.1111/jsap.13118

Принято: 23 января 2020 г.; опубликовано онлайн: 17 февраля 2020 г.

## ВВЕДЕНИЕ

Кератомалыция, также называемая «плавлением» роговицы — серьезное состояние с высоким риском прободения роговицы и, в конечном итоге, потери

глаза (Ledbetter & Gilger 2013). Кератомалыция вызвана высвобождением эндогенных и экзогенных коллагенолитических матриксных металлопротеиназ и дисбалансом между этими протеолитическими ферментами и ингибиторами протеиназ в роговице и прекорнеальной слезной пленке (Ollivier *et al.* 2007).

Подозревается, что микробная инфекция способствует воспалительному состоянию, ответственному за кератомалыцию (Ledbetter & Gilger 2013). Факторы, которые могут играть роль в патогенезе бактериального кератина собак, такие как брахицефалическая конформация, сухой кератоконъюнктивит, лечение местными кортикостероидами и хронические кожные заболевания (Tolar *et al.* 2006, Ledbetter & Scarlett 2008), также могут участвовать в развитии кератомалыции.

Кератомалыция требует тщательного местного лечения. Медикаментозное лечение основано на местном применении антимикробных препаратов для противодействия потенциальной инфекции и ингибиторов протеазы, напрямую противодействующих коллагенолизу (Ollivier *et al.* 2007, Ledbetter & Gilger 2013). Хирургическая стабилизация роговицы показана при прогрессировании кератомалыции несмотря на медикаментозную терапию, либо при прободении роговицы или десцеметоцеле при начальном проявлении (Ledbetter & Gilger 2013). По сравнению с данными о хирургических вмешательствах на роговице, информации об исходах интенсивного медикаментозного лечения язв у собак с кератомалыцией и факторах, которые могут влиять на исход, мало. В целом, результаты медикаментозного лечения различны (Spiess *et al.* 2014). Несколько факторов, включая позднюю стадию заболевания у животных, неспособность владельцев выполнять рекомендации по лечению, устойчивость патогенных микроорганизмов к препаратам и сопротивление пациента могут отрицательно сказаться на течении болезни (Varges *et al.* 2009). В ретроспективном исследовании Pot *et al.* в 8 из 26 случаев язв роговицы у собак с кератомалыцией, которые лечили с помощью интенсивных медикаментозных протоколов, потребовалась экстренная хирургическая стабилизация в связи с прогрессирующей кератомалыцией (Pot *et al.* 2014). О связи между клинической картиной и неэффективностью лечения не сообщается (Pot *et al.* 2014).

Это исследование проведено, чтобы описать клинические исходы и зрение у собак с кератомалыцией, получавших интенсивную медикаментозную терапию для стабилизации роговицы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Критерии включения

В историях болезни нашего учреждения с января 2010 г по май 2016 г искали клинические случаи кератомалиции у собак. Критериями включения были: (1) клинический диагноз кератомалиции/«расплавления» язвы роговицы на основании субъективной оценки (изменения контура роговицы и глубины язвы, изменения стабильности стромы по ощущениям (желеобразная), клеточные инфильтраты и размягченный материал роговицы в области язвы (Famose 2014, Pot *et al.* 2014); (2) интенсивное местное лечение с частым нанесением тобрамицина в сочетании с лошадиной сывороткой (каждые 2–4 ч) владельцем или персоналом отделения интенсивной терапии; и (3) возврат в клинику для контрольного обследования. Случаи с разными протоколами интенсивной медикаментозной терапии или недостаточной медикаментозной терапией (из-за неспособности владельцев регулярно наносить местные препараты или сопротивления собаки) исключили из исследования. Диагноз десцеметоцеле или прободения роговицы также был критерием исключения из исследования.

### Извлекаемые данные

Из историй болезни извлекали такие данные, как порода, пол, возраст, потенциальные предрасполагающие факторы изъязвления роговицы (брахицефалическая/небрахицефалическая морфология, лечение местными препаратами в прошлом, сопутствующее заболевание роговицы, наркоз в прошлом, операции на глазах в прошлом, системные заболевания в анамнезе), длительность клинических симптомов перед обследованием, обнаруженные клинические отклонения (асимметрия, расположение и размер язвы, степень поражения стромы и признаки переднего увеита (миоз, опалесценция водянистой влаги и гипопион), посев с роговицы и определение чувствительности, проводившееся лечение, человек, наносивший местные препараты, исход (включая сохранение зрения и рубцевание роговицы при последнем контрольном осмотре) и время до заживления или хирургической стабилизации.

Кавалер-кинг-чарльз-спаниель, английский бульдог, французский бульдог, лхасский апсо и ши-тцу — относились к брахицефалическим породам, а все остальные породы в нашей исследуемой группе считали небрахицефалическими.

### Офтальмологическое обследование

Сертифицированный офтальмолог или резидент Европейской Коллегии ветеринарных офтальмологов проводил полное офтальмологическое обследование всех собак при первичном осмотре и всех последующих осмотрах. Оно включало оценку рефлекса угрозы, рефлекса ослепления, реакции зрачков на свет, осмотр со щелевой лампой (SL-15 Kowa, Kowa Life Science Division, Токио, Япония), слезную пробу Ширмера, микроконтактную тонометрию (Tonovet, Icare, Вантаа,

Финляндия), непрямую офтальмоскопию (Heine Omega 500, Херршинг, Германия), окрашивание флуоресцеином (флуоресцеин 0,5 % раствор для однократного нанесения, TVM, Лемпд, Франция) и измерение размера язвы с помощью кронциркуля Джеймсона. Размер раны роговицы оценивали по формуле: размер =  $\pi \cdot \text{радиус}_1 \cdot \text{радиус}_2$  (Dorbandt *et al.* 2015). Глубину язвы роговицы оценивали с помощью узкого луча из щелевой лампы 0,1 мм и классифицировали следующим образом: язва передней части стромы при разрушении < 1/3 стромы, язва средней части стромы при разрушении > 1/3 и < 2/3 стромы, и язва глубокой части стромы при разрушении > 2/3 стромы. Дополнительные сведения о микробиологическом посеве с роговицы и определении чувствительности, а также фотографии, фиксировали при их наличии.

### Последующее наблюдение и исход

Собак осматривали ежедневно, если лечение проводилось в стационаре, или раз в 2–3 дня, если оно проводилось дома владельцем. Основной переменной конечного результата была хирургическая стабилизация или удаление глаза в первые 15 дней последующего наблюдения; оба эти события рассматривались как неэффективность медикаментозного лечения. К хирургическому лечению прибегали, если степень разрушения стромы оценивались как >20 % от начальной степени разрушения из-за прогрессирующей кератомалиции. Прогрессирование разрушения стромы оценивали с помощью биомикроскопии с щелевой лампой. Полная реэпителизация (отрицательный результат окрашивания флуоресцентным красителем) в первые 15 дней последующего наблюдения интерпретировали как успех медикаментозного лечения.

Зрение после заживления эпителия считали сохраненным на основании положительного рефлекса угрозы. Рубцевание роговицы оценивали субъективно, подразделяя на три степени: легкая, умеренная или выраженная мутность.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Порода, пол, возраст

Была найдена 61 история болезни собак с диагнозом кератомалиции. В 5 из этих случаев медикаментозная терапия была недостаточной из-за непослушания собаки, и эти случаи исключили. Также исключили еще три случая, в которых животные не вернулись для последующего осмотра.

57 случаев язв с кератомалицией у 53 собак соответствовали критериям включения. Самыми распространенными породами были французский бульдог (n = 13), йоркширский терьер (n = 9), ши-тцу (n = 7), мопс (n = 5) и метисы (n = 5). Также присутствовали такие породы, как английский бульдог (n = 4) и американский стаффордширский терьер, бишон фризе, кавалер-кинг-чарльз-спаниель, чихуахуа, чау-чау, котон-де-тулеар, джек-рассел-терьер, лхасский апсо, маламут и карликовый пинчер (n = 1 каждой). Среди собак было 29 сук (15 кастрированных и 14

некастрированных) и 24 кобеля (12 кастрированных и 12 некастрированных). Медиана возраста составила 7 лет, диапазон от 8 месяцев до 16 лет 2 месяцев.

У одного бишон фризе и одного французского бульдога было два эпизода язв с кератомалацией, а у одного из мопсов — три эпизода язв с кератомалацией. Эти последовательные эпизоды возникли с интервалом как минимум 11 месяцев.

### Потенциальные предрасполагающие факторы поражения поверхности роговицы

У 54 из 57 собак был указан как минимум 1 предрасполагающий фактор язв роговицы, и в 21 случае присутствовало более 1 фактора. Потенциальные предрасполагающие факторы повреждения поверхности роговицы перечислены в табл. 1.

### Клинические отклонения

Указывается, что перед первым поступлением медиана длительности клинических симптомов составила 3 дня, диапазон от 1 до 10 дней. Левый и правый глаз были поражены в 27 и 30 случаях, соответственно. Язвы располагались преимущественно центрально (41/57 язв). Разрушение стромы, оцененное путем осмотра с щелевой лампой, было менее 1/3, от 1/3 до 2/3 и более 2/3 в 29, 18 и 10 язвах, соответственно. Медиана размера язвы при первом поступлении составила 7,1 мм<sup>2</sup>, диапазон от 0,8 до 154 мм<sup>2</sup>. Симптомы переднего увеита обнаружены в 45 случаях, включая гипопион в 11 случаях.

Таблица 1. Потенциальные предрасполагающие факторы развития язв роговицы

Переменные	n = 57, n (%)
Брахицефалические собаки	37 (65)
Собаки с заболеваниями, поражающими поверхность глаза	42 (24)
Сухой кератоконъюнктивит	6 (11)
Жировая/известковая дегенерация	5 (9)
ПХЭДР	5 (9)
Заворот век	5 (9)
Дегенерация эндотелия	2 (4)
Точечный кератит	1 (2)
Лечение стероидами в прошлом	6 (11)
Недавний наркоз	6 (11)
Системное заболевание	2 (4)
Сахарный диабет	1 (2)
Болезнь Аддисона	1 (2)
Кератэктомия алмазным бором	4 (7)
ПХЭДР – поверхностный хронический эпителиальный дефект роговицы.	

### Выделенные бактерии и определение чувствительности к антибиотикам

Из 17 из 33 образцов из области язвы было выделено 27 бактериальных культур, в 8 случаях бактериальная

популяция была смешанной. β-гемолитические стрептококки (11/27) и стафилококки (10/27) были самыми распространенными микроорганизмами. Обнаружен рост *Actinobacter baumannii*, *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Выделенные β-гемолитические стрептококки были устойчивы к норфлоксацину (11/11), неомицину (11/11), тобрамицину (9/11), ципрофлоксацину (6/11), хлорамфениколу (5/11) и гентамицину (4/11). Выделенные стафилококки были устойчивы к гентамицину (4/10) и чувствительны к фузидовой кислоте (9/10), ципрофлоксацину (9/10), хлорамфениколу (8/10), норфлоксацину (8/10) и тобрамицину (7/10).

16 из 27 выделенных бактериальных культур были чувствительны к тобрамицину. Они также были чувствительны к норфлоксацину (16/16), неомицину (15/16), фузидовой кислоте (13/16), ципрофлоксацину (11/16) и хлорамфениколу (6/16).

### Лечение

Для всех пациентов применяли один и тот же протокол интенсивного медикаментозного лечения с частым нанесением тобрамицина в сочетании с лошадиной сывороткой (каждые 2–4 ч) и, при наличии симптомов переднего увеита, с местным применением атропина 1 % и системным мелоксикамом (0,1 мг/кг раз в сутки). Лечение 28 из 57 язв проводили владельцы, а 29 из 57 — персонал отделения интенсивной терапии.

### Успех/неэффективность лечения

31 язва зажила после интенсивного медикаментозного лечения в первые 15 дней, что интерпретировали как успешное медикаментозное лечение (рис. 1). Медиана



Рис. 1. Левый глаз 3-летнего английского бульдога, лечение которого было успешным, при контрольном осмотре через 3 недели после реэпителизации «расплавленной» язвы роговицы. Обратите внимание на умеренную остаточную мутность роговицы в результате фиброза стромы.



**Рис. 2.** Левый глаз 7-летнего немецкого шпица, лечение которого оказалось неэффективным. Обратите внимание на крупную расплавленную язву (31,4 мм<sup>2</sup>) при первом поступлении, со средней степенью разрушения стромы, размягченным материалом роговицы, генерализованным отеком роговицы и образованием новых сосудов в лимбе.



**Рис. 3.** Левый глаз 6-летнего французского бульдога, лечение которого оказалось неэффективным. Обратите внимание на мелкую язву с расплавлением при первом поступлении, с поверхностным разрушением стромы и клеточным инфильтратом. У этой собаки была незрелая наследственная катаракта.

времени полной реэпителизации составила 6 дней, диапазон от 2 до 15 дней.

Значительное прогрессирование кератомалиции отмечено в 26 из 57 язв (рис. 2 и 3), и в этих случаях применялось хирургическое лечение, что также интерпретировали как неэффективность медикаментозного лечения. Хирургические техники перечислены в табл. 2. Медиана времени от начала лечения до констатации его неэффективности составила 3 дня, диапазон от 1 до 14 дней. Исходные данные и клинические особенности собак с неэффективным/успешным лечением перечислены в таблице 3.

**Таблица 2.** Хирургические техники в случаях неэффективности медикаментозного лечения

Хирургические техники	n = 26
Трансплантат конъюнктивы	9
Трансплантат из подслизистой основы тонкого кишечника свиньи	7
Трансплантат из амниотической оболочки овцы	6
Энуклеация	3
Трансплантат из слизистой оболочки мочевого пузыря свиньи	1

Из 17 язв с положительным результатом посева с роговицы в 13 случаях обнаружена устойчивость к выбранному антибиотикам: 5 язвы зажили без изменений в медикаментозном лечении, а в 8 случаях требовалась хирургическая стабилизация и изменение медикаментозного лечения. В оставшихся четырех случаях выделенные микроорганизмы были чувствительны к выбранному антибиотикам, однако в двух этих случаях

требовалась хирургическая стабилизация из-за прогрессирования кератомалиции.

### Исход для зрения

Для язв, лечение которых оказалось успешным, медиана длительности последующего наблюдения после закрытия дефекта роговицы составила 2,5 месяцев, диапазон от 7 дней до 2 лет. На момент последнего контрольного осмотра все глаза, кроме одного, были зрячими. У 15-летнего кастрированного кобеля ши-тцу развилась буллезная кератопатия на фоне прогрессирования дегенерации эндотелия с потерей зрения во время заживления роговицы. У этой собаки наблюдался постоянный выраженный отек роговицы на протяжении 18 месяцев последующего наблюдения. 13-летний некастрированный кобель бишон-фризе с глубокой язвой и кератомалицией поступил с прободением роговицы в месте предыдущего дефекта через 1 месяц после заживления. Роговицу стабилизировали с помощью лоскута конъюнктивы на ножке, и собака могла видеть после операции.

14 из 15 глаз в случаях успешного лечения, осмотренных через 60 дней после заживления, были зрячими. Степень помутнения роговицы оценили как легкую в девяти глазах, умеренную в трех и тяжелую в трех. У трех животных длительность последующего наблюдения была более 1 года, и прогрессирования рубца не отмечено.

Для язв, лечение которых оказалось успешным, медиана длительности последующего наблюдения после закрытия дефекта роговицы составила 4 месяца, диапазон от 3 недель до 3 лет. Если исключить один случай, когда животное оказалось недоступно для наблюдения, и трех собак, которым провели энуклеацию,

все глаза (22/26) остались зрячими. Степень помутнения роговицы сильно варьировала в зависимости от хирургической техники.

**Таблица 3. Исходные и клинические характеристики собак, лечение которых оказалось неэффективным/успешным**

Характеристики	Всего	Успех лечения	Неэффективность лечения
Брахицефалический тип, n (%)	34 (64)	17 (61)	17 (68)
Суки, n (%)	26 (49)	12 (43)	14 (56)
Порода французский бульдог, n (%)	14 (26)	3 (11)	10 (40)
Возраст, мес., медиана (межквартильный диапазон)	84 (37–127)	88 (50–149)	70 (34–109)
Заболевание роговицы, n (%)	24 (42)	14 (45)	10 (38)
Применение местных стероидов в прошлом, n (%)	6 (11)	3 (10)	3 (12)
Дезэпителизация алмазным бором, n (%)	4 (7)	1 (3)	3 (12)
Длительность клинических симптомов, дней, медиана (межквартильный диапазон)	3 (2–5)	3 (2,5–7)	3 (2–4)
Правый глаз, n (%)	30 (53)	14 (45)	16 (62)
Глубина язвы при первом поступлении, n (%)			
Поверхностная	29 (51)	17 (55)	12 (46)
Средняя	18 (32)	9 (29)	9 (35)
Глубокая	10 (18)	5 (16)	5 (19)
Центральное расположение, n (%)	41 (72)	21 (68)	20 (77)
Признаки переднего увеита, n (%)	45 (79)	22 (71)	23 (88)
Размер язвы при поступлении, мм <sup>2</sup> , медиана (межквартильный диапазон)	7,1 (3,1–18,8)	3,9 (3,1–8,2)	12,6 (7,1–28,3)
Результаты посева с роговицы			
Отсутствие роста	16 (28)	9 (29)	7 (27)
Рост микроорганизма	17 (30)	7 (22)	10 (38)
Не делался	24 (42)	15 (48)	9 (35)

## ОБСУЖДЕНИЕ

Описанное медикаментозное лечение кератомалиции основано на местных препаратах антибиотиков, местных и/или системных ингибиторах коллагеназы и, при симптомах переднего увеита, местном применении атропина и системных нестероидных и противовоспалительных препаратов (Ollivier *et al.* 2007, Ledbetter

& Gilger 2013). В идеале, антимикробную терапию выбирают по результатам микробиологического посева и определения чувствительности (Ollivier 2003), но из-за того, что результаты приходится ждать, часто сначала применяют местные антибиотики широкого спектра (Hindley *et al.* 2016). Знание распространенных патогенных видов и их антибиотикочувствительности в разных географических областях важно для выбора антимикробных препаратов. Хотя результаты оценки чувствительности к антибиотикам в разных исследованиях часто не согласуются, обнаружены значительные различия чувствительности грамположительных кокков и *P. aeruginosa* к антибиотикам (Tolar *et al.* 2006, Lin & Peterson-Jones 2007, Hindley *et al.* 2016, Suter *et al.* 2018). Эти исследования дают основания полагать, что антимикробная терапия при подозрении на бактериальный кератит в период ожидания результатов оценки чувствительности должна включать антимикробный препарат из каждой антибиотикограммы. Lin & Petersen-Jones (2007) и Hindley *et al.* (2016) сообщили о высокой частоте устойчивости к *Streptococcus* spp. к фторхинолонам и, таким образом, предположили протокол антибиотикотерапии ципрофлоксацином в сочетании с хлорамфениколом или цефалоспорином, изготовленным в аптеке. Suter *et al.* (2018) сообщили о высокой частоте устойчивости стафилококков к фторхинолонам и рекомендовали использовать тройное сочетание неомицин-полимиксин В-бацитрацин/грамицидин.

В настоящем исследовании использовался только один антибиотик — тобрамицин, относящийся к аминогликозидам. В целом, он высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, тогда как активность в отношении грамположительных ограничена видами рода *Staphylococcus* (Clode 2013). Это было подтверждено исследованием чувствительности к антибиотикам в этой работе, показавшим наибольшую частоту устойчивости к аминогликозидам у стрептококков (9/11 язв). В нашей стране законодательство предписывает не использовать фторхинолоны и цефалоспорины третьего и четвертого поколений без результатов микробиологического посева и оценки антибиотикочувствительности. Кроме того, инъекционные препараты цефалоспоринов первого или второго поколения в ампулах и тройные сочетания антибиотиков отсутствуют в продаже. Монотерапия аминогликозидами представляется наиболее подходящим начальным лечением. На основании результатов посева, а также для включения антибиотика, к которому чувствительны *Streptococcus* spp., сочетание местных форм тобрамицина и хлорамфеникола представляется предпочтительнее монотерапии (Hindley *et al.* 2016).

Выбрать альтернативный вариант антибиотикотерапии можно также на основании результатов цитологического исследования. У пациентов, у которых обнаружены кокки при цитологическом исследовании, добавление антибиотика, действующего на грамположительные микроорганизмы (такого, как хлорамфеникол), потенциально способно повысить успех медикаментозной терапии. Отсутствие

цитологических образцов — ограничение настоящего исследования.

Вероятно, что клинический исход бактериального кератита будет зависеть от чувствительности вызвавших его бактерий к медикаментозному лечению. Однако результаты определения чувствительности *in vitro* и клинический ответ часто не соответствуют друг другу (Jones 1979). Наиболее вероятная причина такого расхождения заключается в том, что указанные производителем граничные значения, используемые для определения устойчивости, основаны на концентрациях, которых возможно достичь в плазме, и не установлены для местных антибиотиков (Kaue *et al.* 2009). Концентрация антибиотиков при местном нанесении на роговицу может быть на порядки выше достижимых безопасных концентраций в плазме. Следовательно, выделенные бактериальные штаммы, определенные как «устойчивые» дискодиффузионным методом, могут оказаться клинически чувствительными к антибиотикам при нанесении на роговицу. Медицинское ретроспективное исследование показало, что тип микроорганизма позволяет прогнозировать клинический исход, а также зависимость между клиническим исходом и минимальной подавляющей концентрацией (МПК) ципрофлоксацина и офлоксацина в отношении некоторых видов бактерий (Kaue *et al.* 2010). Следовательно, предпочтительнее было бы получить МПК для сочетаний выделенного штамма/препаратов, использовавшихся в этом исследовании, однако значения МПК были недоступны на момент его проведения.

В глазах животных с кератомалацией наблюдается повышенная активность протеиназы (Ollivier *et al.* 2007); для лечения язвенного кератина рекомендуются ингибиторы протеазы, чтобы замедлить прогрессирование стромальных язв и свести к минимуму рубцевание роговицы (Ollivier 2003). Доступные ингибиторы протеиназ включают сыворотку, *N*-ацетилцистеин (НАС), этилендиамидтетраацетат натрия (ЭДТА), тетрациклины и более новые соединения, такие как тиолы (Ollivier *et al.* 2007). Мы предпочли лошадиную сыворотку аутологичной из-за ее большей доступности. Кроме того, показано, что лошадиная сыворотка эффективнее снижает разрушение роговицы протеиназами *in vitro*, чем собачья (Conway *et al.* 2015).

В этой работе интенсивная медикаментозная терапия оказалась успешной в 31 из 57 случаях язв роговицы с кератомалацией. Это очевидно ниже, чем описано ранее в работе Pot *et al.* (2014) (18/26) и, хотя нет объективного способа сравнения тяжести поражений между этим и нашим исследованиями, по-видимому, клинические отклонения в обеих работах очень сходны. Основное различие заключается в протоколах лечения ингибитором коллагеназы, так как в работе Pot *et al.* (2014) использовалась мазь с тетрациклином, капли К-ЭДТА, капли сыворотки и системная форма доксициклина, тогда как мы использовали только лошадиную сыворотку. Так как эти компоненты ингибируют протеазы по разным механизмам, возможно, что сочетание нескольких

ингибиторов протеаз эффективнее, как предполагалось ранее (Ollivier 2003).

В этой работе все глаза, кроме одного, после медикаментозного лечения остались зрячими по данным на момент последнего осмотра. Через 60 дней после заживления 14 из 15 глаз, лечение которых оказалось успешным, были зрячими. В большинстве случаев наблюдалась легкая мутность роговицы. Исход для зрения при успешном лечении представляется благоприятным, если глаз был поражен не очень тяжело. Было бы интересно понаблюдать за животными дольше, чтобы определить, уменьшается ли мутность роговицы, как описано у людей с бактериальным кератитом (McClintic *et al.* 2014). В настоящем исследовании одна собака поступила с прободением роговицы в месте, где ранее была язва с глубоким поражением стромы, через 1 месяц после заживления. В поврежденной роговице заживление стромы может занять несколько месяцев, и рубцовая ткань может быть более хрупкой, чем исходная ткань (Utsunomiya *et al.* 2014). Возможно, что глубокие язвы роговицы, а не только десцеметоцеле и прободение, лучше лечить хирургически, так как истонченные, фибротические участки склонны к изъязвлению и осложнениям в дальнейшем.

Недавно была описана клиническая эффективность формирования поперечных сшивок коллагена под действием УФ-А/рибофлавина при лечении кератомалации у собак (Pot *et al.* 2014). Эта техника повышает стабильность роговицы и индуцирует повреждение клеток и микроорганизмов в облучаемой области. В проспективном нерандомизированном исследовании не было обнаружено значимых различий в количестве глаз, лечение которых оказалось неэффективным, при сравнении метода образования перекрестных сшивок и медикаментозного лечения у собак (Pot *et al.* 2014). Однако при первом поступлении, в случаях, когда применялось формирование перекрестных сшивок, язвы были значительно глубже и больше, чем в контрольной группе. Такая систематическая ошибка отбора, вероятно, играла важную роль, так как размер язвы представляется важным фактором неэффективности лечения. Метод формирования перекрестных сшивок коллагена представляется интересным дополнительным способом лечения кератомалации у собак.

В заключение, частота успеха интенсивной медикаментозной терапии язв с кератомалацией составила примерно 50 % в этом ретроспективном исследовании. Следует рассмотреть возможность интенсивного медикаментозного лечения кератомалации, так как это не требует наркоза и менее дорого. Однако необходимы дальнейшие исследования в большей выборке, чтобы выявить другие факторы, определяющие неэффективность лечения, что поможет клиницистам выбрать лучший подход к лечению (медикаментозный/хирургический) при первом поступлении.

### Благодарности

Авторы хотят поблагодарить профессора Анри-Жана Булуи за микробиологические посевы и определение чувствительности к антибиотикам, д-ра Марка Ходкевича за внимательное редактирование этой статьи

и TVM и Domes Pharma laboratories за поддержку этого исследования.

### 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

- Clode, A. (2013) Clinical pharmacology and therapeutics part 2: antibacterial agents, antifungal agents and antiviral agents. In: *Veterinary Ophthalmology*. Ed K. Gelatt. Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp 381-406
- Conway, E. D., Stiles, J., Townsend, W. M., *et al.* (2015) Evaluation of species differences and the effects of storage duration and temperature on the anticollagenase efficacy of canine, feline, and equine serum on *in vitro* corneal degradation. *American Journal of Veterinary Research* **76**, 989-995
- Dorbandt, D. M., Moore, P. A. & Myrna, K. E. (2015) Outcome of conjunctival flap repair for corneal defects with and without an acellular submucosa implant in 73 canine eyes. *Veterinary Ophthalmology* **18**, 116-122
- Famose, F. (2014) Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in eight dogs. *Veterinary Ophthalmology* **17**, 358-367
- Hindley, K. E., Groth, A. D., King, M., *et al.* (2016) Bacterial isolates, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics of bacterial keratitis in dogs presenting to referral practice in Australia. *Veterinary Ophthalmology* **19**, 418-426
- Jones, D. B. (1979) Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers. II. Specific antibiotic therapy based on corneal smears. *Survey of Ophthalmology* **24**, 105-116
- Kaye, S. B., Neal, T. & Nicholson, S. (2009) Concentration and bioavailability of ciprofloxacin and teicoplanin in the cornea. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **50**, 3176-3184
- Kaye, S., Tuft, S., Neal, T., *et al.* (2010) Bacterial susceptibility to topical antimicrobials and clinical outcome in bacterial keratitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **51**, 362-368
- Ledbetter, E. C. & Scarlett, J. M. (2008) Isolation of obligate anaerobic bacteria from ulcerative keratitis in domestic animals. *Veterinary Ophthalmology* **11**, 145-149
- Ledbetter, E. C. & Gilger, B. C. (2013) Diseases and surgery of the canine cornea and sclera. In: *Veterinary Ophthalmology*. Ed K. Gelatt. Blackwell Publishing, Ames, Iowa. pp 976-1049
- Lin, C. T. & Peterson-Jones, S. M. (2007) Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from corneal ulcers of dogs in Taiwan. *Journal of Small Animal Practice* **48**, 271-274
- McClintic, S. M., Prajna, N. V., Srinivasan, M., *et al.* (2014) Visual outcomes in treated bacterial keratitis: four years of prospective follow-up. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **55**, 2935-2940
- Ollivier, F. J. (2003) Bacterial corneal diseases in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* **18**, 193-198
- Ollivier, F. J., Gilger, B. C., Barrie, K. P., *et al.* (2007) Proteinases of the cornea and precorneal tear film. *Veterinary Ophthalmology* **10**, 199-206
- Pot, S. A., Gallhofer, N. S., Matheis, F. L., *et al.* (2014) Corneal collagen cross-linking as treatment for infectious and non-infectious corneal melting in cats and dogs: results of a prospective, nonrandomized, controlled trial. *Veterinary Ophthalmology* **17**, 250-260
- Spiess, B. M., Pot, S. A., Florin, M., *et al.* (2014) Corneal collagen cross-linking (CXL) for the treatment of melting keratitis in cats and dogs: a pilot study. *Veterinary Ophthalmology* **17**, 1-11
- Suter, A., Voelter, K., Hartnack, S., *et al.* (2018) Septic keratitis in dogs, cats and horses in Switzerland: associated bacteria and antibiotic susceptibility. *Veterinary Ophthalmology* **21**, 66-75
- Tolar, E. L., Hendrix, D. V., Rohrbach, B. W., *et al.* (2006) Evaluation of clinical characteristics and bacterial isolates in dogs with bacterial keratitis: 97 cases (1993-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* **228**, 80-85
- Utsunomiya, T., Hanada, K., Mutamatsu, O., *et al.* (2014) Wound healing process after corneal stromal thinning observed with anterior segment optical coherence tomography. *Cornea* **33**, 1056-1060
- Varges, R., Penna, B., Martins, G., *et al.* (2009) Antimicrobial susceptibility of Staphylococci isolated from naturally occurring canine external ocular diseases. *Veterinary Ophthalmology* **12**, 216-220



# Предварительный анализ антител к инсулину у собак с диабетом, получающих рекомбинантный человеческий инсулин

**Цели:** оценить количество антител к инсулину у собак с диабетом, получающих рекомбинантный человеческий инсулин, и определить, есть ли различия в дозе или длительности лечения инсулином между собаками, имеющими и не имеющими антитела к инсулину.

**Материалы и методы:** описательное предварительное исследование сыворотки от 24 собак с диабетом, принадлежащих владельцам, получавших рекомбинантный человеческий инсулин не менее 2 недель, и от 24 здоровых контрольных собак без диабета, принадлежащих владельцам. Сыворотку анализировали радиоиммунологическим методом на наличие антител к инсулину. Пропорцию собак с антителами сравнивали с помощью точного критерия Фишера.

**Результаты:** антитела к инсулину обнаружены у четырех собак с диабетом (16,6 %) и ни у одной из контрольных собак.

**Клиническая значимость:** эти результаты показывают, что лечение рекомбинантным человеческим инсулином может индуцировать выработку антител к инсулину у собак, хотя этот результат необходимо перепроверить в более крупном исследовании, чтобы изучить влияние антител к инсулину на контроль гликемии.

М. Lester\* и А. Л. О'Келл\*<sup>†,1</sup>

\*Госпиталь для мелких животных, ветеринарный колледж, Университет Флориды, Гейнсвилл, Флорида, 32608, США

<sup>†</sup>Кафедра клинических наук о мелких животных, ветеринарный колледж, Университет Флориды, Гейнсвилл, Флорида, 32608, США

<sup>1</sup>Для переписки: aokell@ufl.edu

*Journal of Small Animal Practice* (2020) 61, 236-240 DOI: 10.1111/jsap.13102

Принято: 24 ноября 2019 г.; опубликовано онлайн: 3 февраля 2020 г.

## ВВЕДЕНИЕ

Спонтанно развивающийся сахарный диабет у собак обычно связан с недостаточностью инсулина и

необходимостью пожизненной терапии экзогенным инсулином (Nelson & Reusch 2014). Патогенез диабета собак с недостаточностью инсулина изучен не полностью, однако предложенные причины включают разрушение  $\beta$ -клеток в связи с хроническим панкреатитом или иммуноопосредованное заболевание (Catchpole *et al.* 2005, Davison 2015, Gilor *et al.* 2016). У людей с диабетом 1 типа обнаруживаются аутоантитела к  $\beta$ -клеткам до появления симптомов, что служит маркером лежащих в основе аутоиммунных процессов (Gan *et al.* 2012). Сообщается, что у небольшой пропорции собак с диабетом есть аутоантитела к инсулину до начала терапии экзогенным инсулином (Davison *et al.* 2008a, Holder *et al.* 2015). Также у собак с диабетом обнаруживались аутоантитела к другим антигенам островков, хотя нечасто (Davison *et al.* 2008b, 2011, Ahlgren *et al.* 2014). В целом, доказательства иммуноопосредованного патогенеза диабета собак непостоянны (Gilor *et al.* 2016, O'Kell *et al.* 2017).

В противоположность аутоантителам к инсулину, присутствующим до начала введения экзогенного инсулина и связанного с патогенезом сахарного диабета у людей (Mathieu *et al.* 2018), антитела к инсулину могут выработаться после начала инсулиновой терапии и изменить ее терапевтическое действие (Fineberg *et al.* 2007). У людей антитела чаще вырабатываются на бычий или свиной инсулин, чем на рекомбинантный человеческий (Fireman *et al.* 1982). Следовательно, с появлением очищенных препаратов рекомбинантного человеческого инсулина иммунологические осложнения, связанные с экзогенным инсулином, у людей стали проявляться реже (Fineberg *et al.* 2007). Однако имеются отдельные сообщения об устойчивости к инсулину или, реже, гипогликемии, связанной с персистенцией антител к инсулину (Fineberg *et al.* 2007).

У собак описана выработка антител к инсулину вследствие терапии экзогенным инсулином, хотя их клиническая значимость для контроля гликемии неясна (Davison *et al.* 2008a, Holder *et al.* 2015, Kim *et al.* 2016). В выработке антител к инсулину могут играть роль как факторы инсулина (например, вид животных, от которых он получен) (Fineberg *et al.* 2007), так и факторы пациента (например, порода) (Holder *et al.* 2015). Тогда как аминокислотная последовательность собачьего и свиного инсулина идентична, бычий

инсулин отличается от собачьего тремя аминокислотами, а человеческий инсулин отличается от собачьего одной аминокислотой (Smith 1966, Asadi *et al.* 2015).

В настоящее время для лечения диабета собак в продаже имеются: свиной инсулин, рекомбинантный человеческий инсулин и синтетические аналоги человеческого инсулина. Только Ветсулин (Канинсулин) (Merck Animal Health/MSD Animal Health) и Процинк (Boehringer Ingelheim) в настоящее время лицензированы для собак, однако на момент взятия образцов в США для собак был лицензирован только Ветсулин. Препаратов бычьего инсулина больше нет в продаже (Zerrenner *et al.* 2007, Thompson *et al.* 2015). Опубликованные исследования антител к инсулину описывают преимущественно собак, получавших свиной или бычий инсулин. Антитела к инсулину обнаружены у 52–90 % собак, получающих бычий инсулин (Davison *et al.* 2003, 2008a, Holder *et al.* 2015) в сравнении с 12 % собак, получающих свиной инсулин (Davison *et al.* 2008a, Holder *et al.* 2015), что дает основания предполагать большую иммуногенность бычьего инсулина. Однако в исследовании собак с диабетом, в Великобритании не было обнаружено различий в количестве гликозилированных белков между собаками, получавшими бычий и свиной инсулин, хотя антитела к инсулину не определяли (Davison *et al.* 2005). Публикации, посвященные антителам к инсулину при использовании препаратов рекомбинантного человеческого инсулина для лечения собак, ограничены резюме, опубликованным 20 лет назад (Harb-Hauser *et al.* 1998) и рукописью, в которой не указана конкретная форма экзогенного инсулина, вводившаяся собакам с антителами к инсулину (Kim *et al.* 2016).

Основной целью нашего предварительного исследования было определение антител к инсулину у собак с диабетом, получающих исключительно рекомбинантный человеческий инсулин (NPH), и у здоровых контрольных собак, и сообщение результатов как «положительный» или «отрицательный». Дополнительной целью было определить, различается ли доза инсулина или длительность лечения между собаками с положительным и отрицательным результатом определения антител.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### План исследования

Это было описательное предварительное исследование, в котором сравнивали наличие антител к инсулину в образцах сыворотки от собак с диабетом, получавших рекомбинантный человеческий инсулин, и здоровых контрольных собак.

### Собаки

Образцы крови от собак с диабетом и здоровых собак собирали в рамках банка образцов для исследований патогенеза диабета, метаболизма и биомаркеров крови в период с мая 2016 г по июль 2018 г. Собак с диабетом включали в исследование при соответствии следующим критериям: подтвержденный сахарный

диабет, возраст более 1 года, вес более 5 кг и безопасность взятия дополнительного образца крови по мнению лечащего врача. Диагноз сахарного диабета ставил лечащий врач на основании соответствующих клинических признаков и лабораторных отклонений. В контрольную группу включали собак старше 1 года, весом более 5 кг, признанных здоровыми на основании анамнеза и результатов клинического осмотра, не получавших лекарств, кроме плановых профилактических средств от паразитов, и с подтвержденной нормальной концентрацией глюкозы. Исследование было одобрено Комитетом по уходу и использованию животных учреждения и Научным наблюдательным комитетом ветеринарной клиники. Владельцы дали письменное информированное согласие перед зачислением в исследование в период с мая 2016 г по июль 2018 г.

### Взятие образцов

Кровь брали стандартным способом из яремной вены в вакуумные пробирки для отделения сыворотки с активатором свертывания. Перед центрифугированием кровь выдерживали 20–30 минут при комнатной температуре для свертывания, немедленно отделяли сыворотку и замораживали при -80 °С.

### Выбор образцов

Из банка образцов сыворотки было отобрано 24 образца, взятых у собак с диабетом, получающих лечение исключительно рекомбинантным человеческим инсулином NPH как минимум 2 недели. Записывались такие данные, как дата взятия образца, возраст пациента на момент взятия, порода, пол, длительность сахарного диабета с постановки диагноза (что во всех случаях было равно длительности инсулиновой терапии), вес, упитанность и анамнез. Также записывали тип и дозу инсулина (Ед./кг на инъекцию), любые использовавшиеся ранее типы инсулина, степень контроля диабета по мнению владельца и то, взят ли образец натощак (и длительность голодания). Критериями исключения были введение любого нереккомбинантного человеческого инсулина в прошлом и лечение инсулином мене 2 недель.

Также из банка образцов выбрали 24 сыворотки от здоровых собак с нормальной концентрацией глюкозы, взятые за тот же период, что и сыворотки собак с диабетом. По возможности выбирали здоровых собак таких же пород, как собаки с диабетом. Состояние нормогликемии устанавливали по нормальной концентрации глюкозы (глюкометр AlphaTRAK® 2, Zoetis Inc.; n = 23) при взятии крови из вены или в рамках биохимического анализа сыворотки (гексокиназный метод, Siemens Dimension® Xpand® Plus; n = 1) для подтверждения отсутствия диабета.

### Определение антител к инсулину

Антитела к инсулину определяли в ветеринарной диагностической лаборатории Мичиганского Университета с помощью имеющегося в продаже радиоиммунологического метода. Результаты определяли с помощью анализа связывания, принцип которого

сходен с описанным в предыдущем исследовании кошек (Hoenig *et al.* 2000), однако с некоторыми изменениями методики, использующихся для измерения аутоантител к трийодтирону и тироксину у собак (Young *et al.* 1985, Nachreiner *et al.* 2002). Метод измеряет связывание радиоактивно меченого инсулина с антителами к инсулину в образце от пациента. Образцы с антителами связывают и задерживают радиоактивно-меченый инсулин, и результаты выражаются как процент задержанной/связанной радиоактивности по сравнению с общей радиоактивностью в реакционной смеси. Отрицательными считаются образцы со связыванием менее 20 %.

### Статистика

Данные о возрасте, весе, дозе инсулина и длительности инсулиновой терапии представлены как медиана (диапазон). Наличие антител к инсулину в контрольной группе и группе животных с диабетом сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Для статистического анализа использовали программу GraphPad Prism v7.0 (GraphPad).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исследуемая популяция

Медиана возраста собак с диабетом составила 9 лет (диапазон от 1,24 до 14,5 лет), медиана веса 7,6 кг (диапазон от 5,1 до 43,9); среди них было 8 кастрированных сук, 15 кастрированных кобелей и 1 некастрированный кобель. Медиана возраста контрольных собак составила 5,75 лет (диапазон от 1 до 11 лет), медиана веса 6,75 кг (диапазон от 4,9 до 45,9); среди них было 15 кастрированных сук и 9 кастрированных кобелей. В группе собак с диабетом было 3 таксы, 4 метиса, по 2 йоркширских терьера и карликовых пинчера, а также по одному представителю следующих пород: лабрадор-ретривер, керн-терьер, карликовый пудель, чихуахуа, ши-тцу, карликовый шнауцер, кавалер-кинг-чарльз-спаниель, малая австралийская овчарка, английский сеттер, стандартный шнауцер, силки-терьер, мальтийская болонка и австралийская овчарка. Контрольная группа состояла из девяти метисов, двух такс, метиса чихуахуа/таксы, двух ротвейлеров, а следующие породы были представлены по одному разу: лабрадор-ретривер, карликовый пинчер, керн-терьер, чихуахуа, карликовый шнауцер, кавалер-кинг-чарльз-спаниель, малая австралийская овчарка, силки-терьер, мальтийская болонка и померанский шпиц. Подробности об отдельных пациентах доступны онлайн в подтверждающих материалах (Приложение S1).

Медиана длительности лечения инсулином животных с диабетом составила 8 месяцев (диапазон: от 2 недель до 4 лет), при этом 23/24 (96 %) собак получали инсулин как минимум 1 месяц. Медиана дозы инсулина составила 0,78 Ед./кг на инъекцию (диапазон: 0,15–1,35). Одна собака получала разные дозы инсулина на протяжении предшествующего месяца в связи с частыми корректировками дозы владельцем и лечащим врачом. Доза инсулина варьировала

от 1,2 Ед./кг раз в сутки до 1,5 Ед./кг дважды в сутки. Этого пациента исключили из вычисления дозы. Все собаки получали инсулин дважды в сутки. Для лечения собак с диабетом использовали такие марки инсулина, как Хумулин N (человеческий рекомбинантный инсулин NPH; Eli Lilly and Co) для 10 собак, Новолин N (человеческий рекомбинантный инсулин NPH; Novo Nordisk Inc) для 12 собак и Новолин 70/30 (человеческий рекомбинантный инсулин NPH 70 %, и обычный инсулин 30 %; Novo Nordisk Inc) для одной собаки. Одна собака получала неукрашенный рекомбинантный человеческий инсулин NPH. Дополнительно, 4/24 (17 %) получали Хумулин R (Eli Lilly and Co) во время предыдущего периода стационарного лечения, и одна собака, получавшая Новолин N, ранее получала Хумулин N.

Описанные сопутствующие заболевания в выборке собак с диабетом включали предполагаемый хронический панкреатит ( $n = 1$ ), гипердренокортицизм ( $n = 2$ ), гипотиреоз ( $n = 1$ ) и гипертриглицеридемию ( $n = 2$ ). Подозрение на хронический панкреатит было основано на результатах УЗИ брюшной полости, показавших увеличенную неоднородную поджелудочную железу с гиперэхогенной соседней брыжейкой в сочетании с периодическими желудочно-кишечными симптомами. Подробности об отдельных пациентах доступны онлайн в подтверждающих материалах.

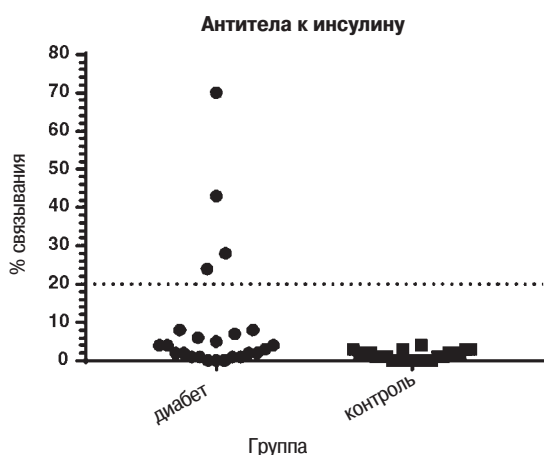
### Наличие/отсутствие антител к инсулину

Антитела к инсулину обнаружены у 4 из 24 собак с диабетом (16,6 %) и ни у одной из собак в контрольной группе (0/24) ( $P = 0,11$ ; рис. 1). У собак с положительным результатом определения антител к инсулину медиана дозы инсулина составила 0,81 Ед./кг на инъекцию (диапазон от 0,75 до 1,35), а медиана длительности инсулиновой терапии составила 5,5 месяцев (диапазон 2–10). У собак с отрицательным результатом определения антител к инсулину медиана дозы инсулина составила 0,78 Ед./кг на инъекцию (диапазон от 0,1 до 1,25), а медиана длительности инсулиновой терапии составила 9 месяцев (диапазон 0,5–48). Группа собак с антителами к инсулину состояла из чихуахуа, ши-тцу, карликового шнауцера и карликового пинчера. Одной собаке с антителами к инсулину (карликовый шнауцер) был поставлен новый диагноз гипердренокортицизма во время взятия крови для исследования, и в анамнезе была гипертриглицеридемия. У оставшихся трех собак с антителами не было указано значительных сопутствующих нарушений.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, это первое исследование в ветеринарии, в котором изучаются антитела к инсулину у собак со спонтанно развившимся сахарным диабетом, получающих лечение рекомбинантным человеческим инсулином. В предыдущих исследованиях антител к инсулину у собак с диабетом участвовали собаки, получающие свиной или бычий инсулин (Davison *et al.* 2003, 2008a, Holder *et al.* 2015), и данные

ограничены резюме (Harb-Hauser *et al.* 1998), в них не указаны использовавшиеся препараты инсулина и анамнез применения инсулина у собак с антителами (Haines 1986, Kim *et al.* 2016). Насколько нам известно, в единственном исследовании, в котором конкретно изучались антитела к инсулину у собак, получающих рекомбинантный человеческий инсулин, сообщается, что у 1/13 (7 %) животных присутствовали антитела, однако не указано, получали ли собаки другие типы инсулина в прошлом (Harb-Hauser *et al.* 1998). В настоящем исследовании собак с диабетом лечили исключительно рекомбинантным человеческим инсулином, и у четырех из 24 животных присутствовали антитела к инсулину, тогда как ни у одной из контрольных собак они не обнаружены. Апостериорный анализ (clinicalc.com) по результатам настоящего исследования показал статистическую мощность этого исследования 55 %, и для достижения статистической мощности 80 % с  $\alpha = 0.05$  потребовался бы размер выборки 42 собаки на группу. Необходимы дополнительные исследования с большим размером выборки, чтобы определить, сохраняются ли обнаруженные в этом исследовании закономерности в большей популяции собак. Делать выводы из этих результатов следует с осторожностью, учитывая предварительную природу исследования.



**Рис. 1.** Связывание радиоактивно-меченого инсулина в образцах сыворотки при радиоиммунологическом исследовании на антитела к инсулину (АИ) у собак с диабетом ( $n = 24$ ) и контрольных собак ( $n = 24$ ). Более 20 % считается положительным результатом (точечная линия).

Важный вопрос, который нужно учитывать в этом исследовании — то, что антитела к инсулину, выработавшиеся из-за введения экзогенного инсулина, нельзя дифференцировать от уже существующих аутоантител к инсулину при помощи метода, использованного в этом исследовании или, насколько нам известно, других доступных методов. Распространенность аутоантител к инсулину (до начала терапии экзогенным инсулином) у собак низкая и, как сообщается, варьирует от 3 % (Holder *et al.* 2015) до 12,5 % (Davison *et al.* 2008a). В нашем исследовании исходные образцы сыворотки от собак с диабетом до начала инсулиновой терапии, в которых можно было бы определить наличие аутоантител, были недоступны.

Таким образом, возможно, что некоторые антитела к инсулину, обнаруженные в нашем исследовании, были уже существовавшими антителами. Чтобы дифференцировать уже существующие аутоантитела и антитела к инсулину, выработавшиеся во время лечения, необходимо сравнить сыворотку, взятую до и во время терапии человеческим рекомбинантным инсулином. Пока такие исследования не проведены, результаты следует интерпретировать в свете этого значимого ограничения.

Вероятно, что выработка антител к инсулину многофакторна по своей природе и зависит как от факторов инсулина (вид животного, от которого он получен, чистота, молекулярное строение и способ инъекции (Fineberg *et al.* 2007), так и от факторов пациента (например, порода; Holder *et al.* 2015). Хотя мы не могли оценить породу в качестве фактора риска выработки антител к инсулину в настоящем исследовании, предыдущее исследование дает основания полагать, что у определенных пород собак (например, такса, керн-терьер, карликовый шнауцер и тибетский терьер) выше вероятность выработки антител на бычий или свиной инсулин (Holder *et al.* 2015). Это исследование также показало связь между определенными гаплотипами лейкоцитарных антигенов собак с выработкой антител к инсулину (Holder *et al.* 2015). Чтобы определить их возможную роль в выработке антител к инсулину, а также патогенезе диабета собак, необходимы дальнейшие исследования лейкоцитарного антигена собак и других генетических факторов риска.

Второй целью нашего исследования было определить, различается ли доза инсулина или длительность лечения между собаками с положительным и отрицательным результатом определения антител. Исследовать это надлежащим образом не представлялось возможным из-за малого количества собак с положительным результатом. Кроме того, возможно, что доза инсулина для каждой собаки не была оптимизирована на момент взятия образца крови, а источником устойчивости к инсулину могли быть сопутствующие заболевания. Кроме дозы инсулина, данные о контроле гликемии у разных собак были различны, и в некоторых случаях основывались на мнении владельца о клинических симптомах; таким образом, эти данные были слишком субъективны для достоверного анализа. В этом предварительном исследовании дозы инсулина и длительность инсулиновой терапии варьировали в широких пределах, и в группах собак с диабетом, имеющих и не имеющих антитела, наблюдалось значительное совпадение. Проспективные исследования в больших выборках и оценка дозы инсулина в сочетании с другими показателями контроля гликемии, такими как фруктозамин, кривые глюкозы и клинические системы оценки (Herring *et al.* 2014), могут служить лучшим показателем возможного влияния антител к инсулину на контроль гликемии.

Наше исследование имеет несколько дополнительных ограничений. Так как сыворотку контрольных животных и животных с диабетом выбирали ретроспективно из биобанка, подобрать животных

с диабетом и контрольных животных по возрасту не представлялось возможным. Еще одно потенциальное ограничение — длительность инсулиновой терапии в группе собак с диабетом. У большинства людей, получающих бычий инсулин, в течение 3–4 месяцев вырабатывались антитела к инсулину в обнаружимых количествах (Reeves & Kelly 1982). Единственное исследование собак по оценке антител к инсулину до и после начала введения экзогенного инсулина подтвердило выработку антител у трех из девяти собак через 3 месяца лечения инсулином, однако ранее исследование на антитела к инсулину не проводилось (Davison *et al.* 2008a). Все собаки, кроме одной, получали инсулин как минимум в течение месяца до взятия крови. Все четыре собаки, имеющие антитела к инсулину, получали его не менее 2 месяцев. Таким образом, возможно, что большая длительность лечения у некоторых собак в конечном итоге может привести к выработке антител к инсулину, либо у некоторых пациентов с большей длительностью заболевания антитела присутствовали ранее, но затем перестали обнаруживаться. У некоторых людей диабетиков описана временная реакция в форме выработки антител к инсулину (Nome *et al.* 2018). Чтобы определить, когда начинают образовываться антитела, а также установить, изменяется ли их присутствие со временем, необходимо взять серию проб крови у собак с недавно диагностированным диабетом через определенные интервалы.

Настоящее исследование представляет собой первое опубликованное описание антител к инсулину у собак с диабетом, получавших исключительно человеческий рекомбинантный инсулин. Так как это было небольшое предварительное исследование, необходимы более крупные долговременные исследования, чтобы подтвердить результаты, сделать выводы о клиническом влиянии антител к инсулину на контроль гликемии у собак с диабетом и подтвердить, что антитела к инсулину выработались на экзогенный инсулин, а не являются аутоантителами, отражающими аутоиммунный патогенез диабета.

### Благодарности

Это исследование финансировалось фондом исследований в ветеринарии мелких животных Луиса Куглера, ветеринарный колледж, Университет Флориды. Авторы благодарят д-ров Аманду Росгай и Сару Уильямс из Института Диабета Университета Флориды за помощь с редактированием, а также д-ра Кента Рефсала, Энассы Бассиоуни и д-ра Брайна Петроффа из диагностической лаборатории Мичиганского Университета за техническую помощь.

### Конфликт интересов

О конфликтах интересов не заявляется.

### Литература

Ahlgren, K. M., Fall, T., Landegren, N., *et al.* (2014) Lack of evidence for a role of islet autoimmunity in the aetiology of canine diabetes mellitus. *PLoS One* **9**, 1-7  
Asadi, A., Bruin, J. E. & Kieffer, T. J. (2015) Characterization of antibodies to products of proinsulin processing using immunofluorescence staining of pancreas in multiple species. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* **63**, 646-662

Catchpole, B., Ristic, J. M., Fleeman, L. M., *et al.* (2005) Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia* **48**, 1948-1956  
Davison, L. J. (2015) Diabetes mellitus and pancreatitis - cause or effect? *Journal of Small Animal Practice* **56**, 50-59  
Davison, L., Ristic, J. M. E., Herrtage, M. E., *et al.* (2003) Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **91**, 53-60  
Davison, L. J., Herrtage, M. E. & Catchpole, B. (2005) Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Veterinary Record* **158**, 467-471  
Davison, L., Walding, B., Herrtage, M. E., *et al.* (2008a) Anti-insulin antibodies in diabetic dogs before and after treatment with different insulin preparations. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **22**, 1317-1325  
Davison, L., Weenink, S. M., Christie, M. R., *et al.* (2008b) Autoantibodies to GAD65 and IA-2 in canine diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **126**, 83-90  
Davison, L., Herrtage, M. E. & Catchpole, B. (2011) Autoantibodies to recombinant canine proinsulin in canine diabetic patients. *Research in Veterinary Science* **91**, 58-63  
Fineberg, S. E., Kawabata, T. T., Finco-Kent, D., *et al.* (2007) Immunological responses to exogenous insulin. *Endocrine Reviews* **28**, 625-652  
Fireman, P., Fineberg, S. & Galloway, J. (1982) Development of IgE antibodies to human (recombinant DNA), porcine, and bovine insulins in diabetic subjects. *Diabetes Care* **5**, 119-125  
Gan, M. J., Albanese-O'Neill, A. & Haller, M. J. (2012) Type 1 diabetes: current concepts in epidemiology, pathophysiology, clinical care, and research. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* **42**, 269-291  
Gilor, C., Niessen, S. J. M., Furrow, E., *et al.* (2016) What's in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **30**, 927-940  
Haines, D. M. (1986) A re-examination of islet cell cytoplasmic antibodies in diabetic dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **11**, 225-233  
Harb-Hauser, M., Nelson, R., Gershwin, L., *et al.* (1998) Prevalence of insulin antibodies in diabetic 62 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **12**, 213  
Herring, I. P., Panciera, D. L. & Werre, S. R. (2014) Longitudinal prevalence of hypertension, proteinuria, and retinopathy in dogs with spontaneous diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **28**, 488-495  
Hoening, M., Reusch, C. & Peterson, M. E. (2000) Beta cell and insulin antibodies in treated and untreated diabetic cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **77**, 93-102  
Holder, A. L., Kennedy, L. J., Ollier, W. E. R., *et al.* (2015) Breed differences in development of anti-insulin antibodies in diabetic dogs and investigation of the role of dog leukocyte antigen (DLA) genes. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **167**, 130-138  
Home, P., Derwahl, K.-M., Ziemann, M., *et al.* (2018) Anti-insulin antibodies and adverse events with biosimilar insulin lispro compared with Humalog insulin Lispro in people with diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* **20**, 160-170  
Kim, J. H., Furrow, E., Ritt, M. G., *et al.* (2016) Anti-insulin immune responses are detectable in dogs with spontaneous diabetes. *PLoS One* **11**, 1-11  
Mathieu, C., Lahesmaa, R., Bonifacio, E., *et al.* (2018) Immunological biomarkers for the development and progression of type 1 diabetes. *Diabetologia* **61**, 2252-2258  
Nachreiner, R., Refsal, K., Graham, P., *et al.* (2002) Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **220**, 466-471  
Nelson, R. W. & Reusch, C. E. (2014) Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology* **222**, T1-T9  
O'Kell, A. L., Wasserfall, C., Catchpole, B., *et al.* (2017) Comparative pathogenesis of autoimmune diabetes in humans, NOD mice, and canines: has a valuable animal model of type 1 diabetes been overlooked? *Diabetes* **66**, 1443-1452  
Reeves, W. G. & Kelly, U. (1982) Insulin antibodies induced by bovine insulin therapy. *Clinical and Experimental Immunology* **50**, 163-170  
Smith, L. (1966) Species variation in the amino acid sequence of insulin. *American Journal of Medicine* **40**, 662-666  
Thompson, A., Lathan, P. & Fleeman, L. (2015) Update on insulin treatment for dogs and cats: insulin dosing pens and more. *Veterinary Medicine: Research and Reports* **6**, 129-142  
Young, D., Sartin, J. & Kempainen, R. (1985) Abnormal canine triiodothyronine-binding factor characterized as a possible triiodothyronine autoantibody. *American Journal of Veterinary Research* **46**, 1346-1350  
Zerrenner, D., Peterson, M. & Crawford, M. A. (2007) The evolution of insulin therapy. *Compendium* September **2007**, 522-536

# Инtradуральная экстрамедуллярная зернистоклеточная опухоль у кошки

**7-летняя домашняя короткошерстная кошка поступила для обследования в связи с прогрессирующим парапарезом, неспособностью прыгать, параличом хвоста и неспособностью к мочеиспусканию. Неврологическое обследование показало локализацию поражения в области L4-S3. Обзорные рентгеновские снимки поясничного отдела позвоночного столба показали ремоделирование тел позвонков L4-L7. При МРТ на T1-взвешенных снимках до введения контраста был обнаружен диффузный рентгеноконтрастный инtradуральный очаг, занимающий пространство от L4 до S1. При посмертном гистологическом исследовании обнаружены крупные мезенхимные клетки округлой до многогранной формы, расположенные в виде гнезд или пластов. Эти клетки характеризовались большим количеством цитоплазматических PAS-положительных устойчивых к диастазу гранул и положительной иммуноэкспрессией виментина, S-100, нейронспецифической енолазы и десмина. Это первое описание зернистоклеточной опухоли позвоночника у кошки.**

A. Valentini\*, S. Canal†, 1, M. T. Mandara‡, F. Balducci† и M. Bernardini\*, †

\*Кафедра ветеринарии, производства и здравоохранения, Университет Падуи, 35020 Леньяро, Италия

†Отделение неврологии, ветеринарный госпиталь Портони Росси, 40069 Дзола Предоза, Италия

‡Кафедра ветеринарии, Университет Перуджи, 06126 Перуджа, Италия

1Для переписки: sara.canal@portonirossi.it

*Journal of Small Animal Practice* (2020) 61, 259-262 DOI: 10.1111/jsap.12854

Принято: 8 января 2018 г; опубликовано онлайн: 10 мая 2018 г.

## ВВЕДЕНИЕ

Зернистоклеточные опухоли (ЗКО) — редкие новообразования неопределенного гистогенеза, описанные у ряда видов, включая человека, лошадей, собак, кошек, хорьков и австралийских попугаев (Patnaik 1993, Liu *et al.* 2004, Higgins *et al.* 2017). ЗКО составляют значительное число новообразований, возникающих как в нервной системе, так и вне ее (Mandara *et al.*

2006). ЗКО, возникающие в центральной нервной системе (ЦНС), описаны исключительно у людей и крыс (Yoshida *et al.* 1997, Li *et al.* 2016). Домашние животные, по-видимому, болеют редко. До настоящего времени ЗКО описаны у 16 собак (Parker *et al.* 1978, Patnaik 1993, Barnhart *et al.* 2001, Higgins *et al.* 2001, Liu *et al.* 2004, Sharkey *et al.* 2004, Klopp & Ridway 2009, Regan *et al.* 2011, Mishra *et al.* 2012, Anwer *et al.* 2013) и одной кошки (Mandara *et al.* 2006), при этом ЗКО позвоночника описаны всего у двух собак (Montoliu *et al.* 2006, Rao *et al.* 2010).

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

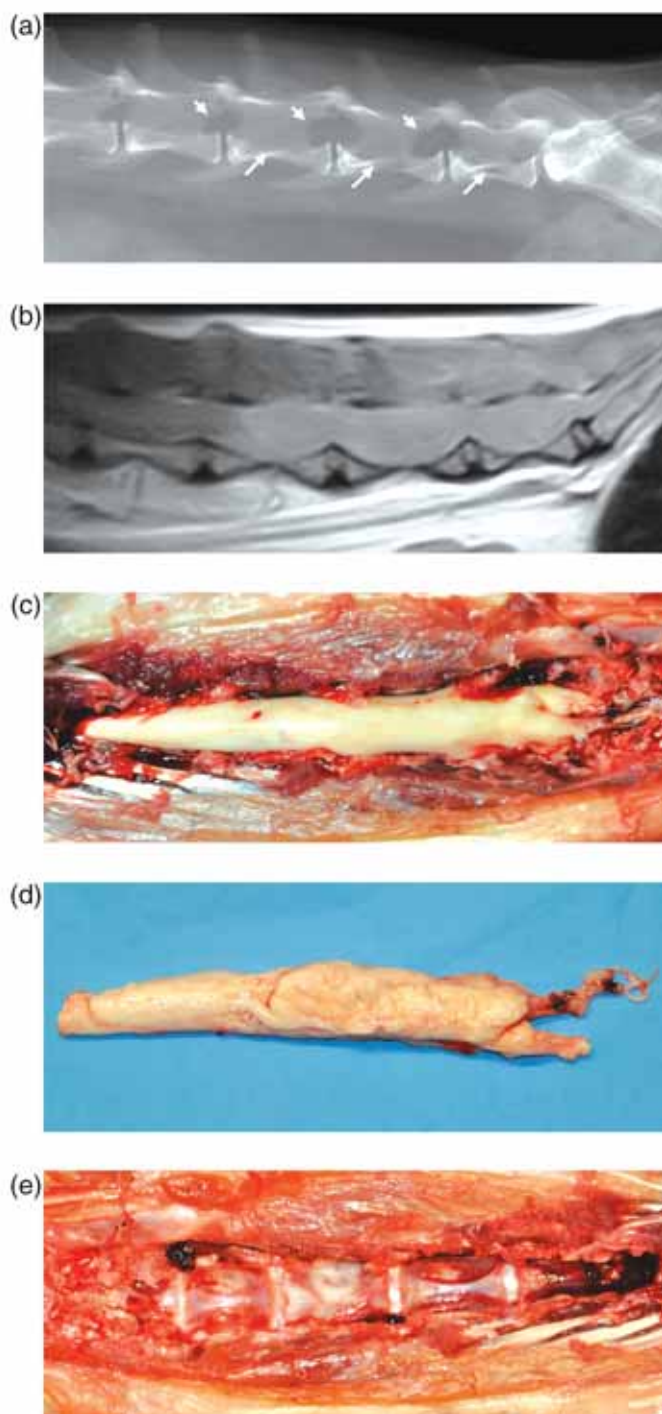
7-летний кастрированный домашний короткошерстный кот поступил в связи с неспособностью прыгать на протяжении 2 месяцев и прогрессирующим парапарезом. Животное в настоящее время не вакцинировали и держали исключительно в доме, однако в семье была еще одна кошка. В анамнезе не было заболеваний, контакта с ядами или травм. Стандартный клинический и биохимический анализ крови, сделанный направившим ветеринарным врачом, показал лимфопению, выраженную гипергликемию и гиперальбуминемию. 1-месячный курс преднизона (0,5–1 мг/кг внутрь раз в сутки) и антибиотиков не принес улучшения. За 2 недели до поступления животное потеряло способность опорожнять мочевой пузырь. В связи с этим был поставлен постоянный мочевой катетер. По словам владельца, признаки боли отсутствовали.

Неврологическое обследование показало парапарез с неспособностью передвигаться, позу с опорой на плюсны, ослабление спинномозговых рефлексов и снижение болевой чувствительности обеих тазовых конечностей, а также вялый хвост с отсутствием глубокой болевой чувствительности. У кошки присутствовала выраженная гиперестезия в поясничной области при пальпации позвоночного столба. Неврологическое обследование показало локализацию очага в пояснично-крестцовом отделе (сегменты спинного мозга L4-S3).

Обзорные рентгеновские снимки поясничной области показали локальное, четко ограниченное расширение спинномозгового канала в области L4-L7 из-за вогнутой формы дорсальной границы тела каждого позвонка и выраженное увеличение межпозвоночных отверстий L5-L7 (рис. 1a).

Была проведена МРТ пояснично-крестцовой области под наркозом на установке 0,22 Т (MrVet, Paramed Medical Systems). Протокол включал получение T1- и T2-взвешенных изображений до и после введения

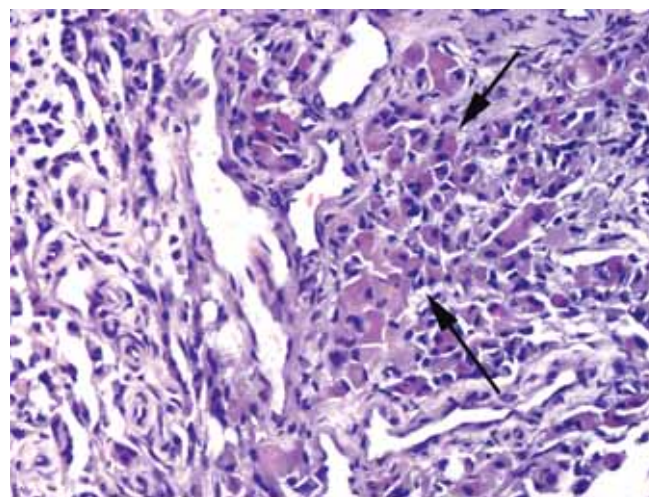
контраста [после внутривенного введения гадотеровой кислоты в дозе 0,1 ммоль/кг (дотарем; Guerbet SpA)] в сагиттальной, поперечной и дорсальной проекциях.



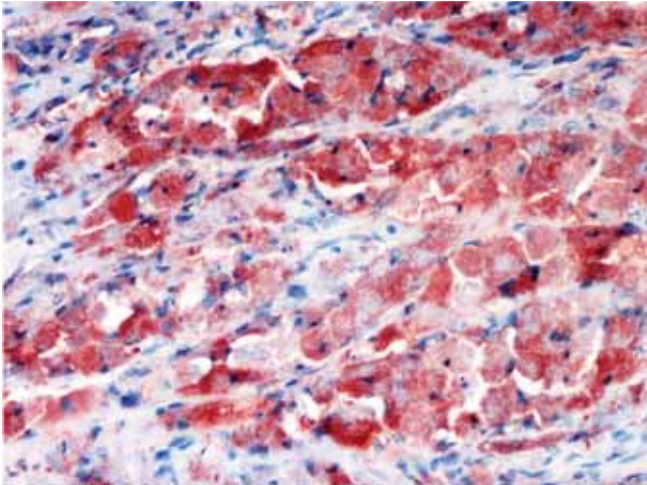
**Рис. 1.** (а) Обзорный рентгеновский снимок пояснично-крестцового отдела позвоночника в боковой проекции. Обратите внимание на увеличенные межпозвоночные отверстия (короткие стрелки) и вогнутую форму дорсальной границы тел позвонков L5, L6 и L7 (длинные стрелки). (b) T1-взвешенные изображения в средне-сагиттальной проекции пояснично-крестцового отдела позвоночника. Новообразование заполняет спинномозговой канал на уровне тел позвонков L5-L7. (c, d) Вскрытие спинномозгового канала в пояснично-крестцовом отделе показало инtradуральное расположение новообразования, которое выглядело как экстрамедуллярное после удаления твердой оболочки. (e) Дно спинномозгового канала на уровне позвонков L4-L7 с признаками ремоделирования в зонах, покрытых дорсальной связкой.

Также получали изображения в режиме инверсии – восстановления с коротким временем релаксации в дорсальной и поперечной проекциях. МРТ показала локальный инtradуральный очаг, занимающий пространство от каудальной замыкательной пластинки позвонка L4 до краниальной замыкательной пластинки позвонка S7, заполняя весь диаметр спинномозгового канала. Очаг был однородно и слегка гиперинтенсивным на T1-взвешенных изображениях, изо- или гиперинтенсивным на T2-взвешенных изображениях, с легким и диффузным усилением контраста (рис. 1b). На основании этих результатов был поставлен предположительный диагноз инtradурального новообразования в области L4-S1. Владелец отказался от дальнейшего диагностического обследования и предпочел эвтаназию.

При вскрытии обнаружено инtradуральное-экстрамедуллярное сероватое новообразование, занимающее пространство от четвертого до седьмого поясничного позвонка (рис. 1c,d). Дно позвоночного канала от L4 до L7 имело признаки резорбции и ремоделирования кости (рис. 1e). Новообразование сильно сдавливало спинной мозг и нервы «конского хвоста». Для постановки гистологического диагноза были изготовлены срезы толщиной 5 мкм, залитые в парафин, для стандартного окрашивания гематоксилином-эозином (ГЭ) и периодной кислотой – реактивом Шиффа-диастазой (PAS). Дополнительно изготовили срезы толщиной 4 мкм для иммуногистохимического окрашивания на белок S-100 (1:1000; кроличье поликлональное антитело), виментин (1:250; мышинный клон V9), нейронспецифичную енолазу (NSE) (1:100; мышинный клон BBS/NC/VI-H14) и десмин (1:200; мышинный клон D33). После удаления парафина и регидратации для демаскировки антигена срезы обрабатывали микроволновой энергией в течение 20 минут в буфере с цитратом натрия (10 ммоль/л натрия цитрата, pH 6,0) для исследования с антителами к виментину, нейроспецифической енолазе (онкомаркер) и десмину. Для исследования с антителом к S-100 демаскировка антигена не требовалась. Иммунореактивность обнаруживали



**Рис. 2.** Фиброзно-сосудистая строма новообразования инфильтрирована объемными PAS-диастаза-положительными клетками (стрелки) (краситель PAS-диастаза; ×10)



**Рис. 3.** Опухолевые клетки характеризуются диффузной выраженной иммунореактивностью в цитоплазме на белок S-100 (авидин-биотиновый метод; гематоксилин Караччи;  $\times 20$ )

авидин-биотиновым методом (LSAB +/система с ПХ, DakoCytomation Glostrup) с использованием аминоктил-карбазолового субстрата (АЭК + субстрат-хромоген, готовый к использованию, DakoCytomation). Для контрастного окрашивания использовали гематоксилин Караччи.

При гистологическом исследовании были обнаружены гнезда и пласты крупных клеток от круглой до многогранной формы со скудной сосудисто-волокнистой стромой (рис. 2). Процесс затрагивал корешки спинномозговых нервов, что было связано с выраженным фиброзом. Клетки имели четкие границы, эксцентрические ядра и обильную цитоплазму, заполненную PAS-положительными, устойчивыми к диастазе гранулами (рис. 2). Митотические фигуры были редкими, присутствовали множественные очаги некроза. При иммуногистохимическом окрашивании обнаружено интенсивное и диффузное окрашивание на виментин, S-100, НСЕ и десмин (рис. 3). Был поставлен диагноз интрадуральной ЗКО спинного мозга.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз интрадуральной ЗКО спинного мозга поставлен по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования образцов ткани. Эти данные согласовались с гистологической картиной уникального случая ЗКО головного мозга у кошки (Mandara *et al.* 2006) и большинства ЗКО в ЦНС собак, описанных раньше (Parker *et al.* 1978, Barnhart *et al.* 2001, Higgins *et al.* 2001, Liu *et al.* 2004, Sharkey *et al.* 2004, Montoliu *et al.* 2006, Rao *et al.* 2010, Mishra *et al.* 2012, Anwer *et al.* 2013).

Гистогенез ЗКО по-прежнему обсуждается, так как иммуногистохимические исследования дали различные и несогласующиеся данные, касающиеся происхождения данного типа опухолей (Rao *et al.* 2010). В нашем случае мы обнаружили резко положительную иммуноэкспрессию НСЕ и S-100 (маркеры нейронного происхождения) и десмина (маркер мы-

шечного происхождения). Одновременная положительная реакция на S-100 и НСЕ уже описана в двух случаях ЗКО у собак (Liu *et al.* 2004, Rao *et al.* 2010), и подтверждена в ЗКО у людей (Takayama *et al.* 2004, Weinstein *et al.* 2010, Vaghasiya *et al.* 2014). Такая иммуногистохимическая картина, по-видимому, говорит в пользу происхождения этих опухолей из шванновских клеток (Takayama *et al.* 2004, Rekhi & Jambhekar 2010). Соответственно, необычное расположение опухоли и поражение корешков спинномозговых нервов поддерживает гипотезу о происхождении из шванновских клеток также и в нашем случае. Положительная реакция на десмин не согласуется с ранее опубликованными случаями в ветеринарии (Liu *et al.* 2004, Rao *et al.* 2010) и медицине (Rekhi & Jambhekar 2010). Положительная реакция в нашем случае снова подтверждает неопределенность происхождения ЗКО, или отражает рабдоидную дифференциацию опухоли. Этот последний тип дифференциации уже описан при опухолях влагалищ периферических нервов у людей (Li *et al.* 2015, Shete *et al.* 2015).

Тогда как в предыдущих двух случаях ЗКО спинного мозга у собак (Montoliu *et al.* 2006, Rao *et al.* 2010) располагались экстрадурально, в нашем случае расположение было интрадуральным-экстрамедулярным. Аналогичным образом такая локализация представляется наиболее распространенной у людей (Takayama *et al.* 2004, Weinstein *et al.* 2010, Vaghasiya *et al.* 2014). В связи с локализацией опухоли, потенциальные дифференциальные диагнозы включают менингиому со значительным зернисто-клеточным компонентом (Patnaik 1993, Mandara *et al.* 2006) и рабдоидную дифференциацию (Schoniger *et al.* 2013, Louis *et al.* 2016). Кроме того, у животных описана смесь зернистых клеток и опухолевых клеток мозговых оболочек (Higgins *et al.* 2017).

Необычный вид тел позвонков, соседствующих с новообразованием, может быть связан с медленным ростом этого типа ЗКО. Действительно, ремоделирование кости описано при других медленно растущих опухолях позвоночного канала, таких как менингиомы и опухоли влагалищ периферических нервов (Kraft *et al.* 2007, Haranhalli *et al.* 2017).

Данные о результатах МРТ при ЗКО в ЦНС домашних животных скудны (Higgins *et al.* 2001, Liu *et al.* 2004, Sharkey *et al.* 2004, Klopp & Ridway 2009, Rao *et al.* 2010, Regan *et al.* 2011, Mishra *et al.* 2012, Anwer *et al.* 2013). На основании этих публикаций гиперинтенсивность на T1-взвешенных изображениях представляется отличительной особенностью ЗКО ЦНС собак. Как и в публикации Anwer *et al.* (2013), мы не обнаружили признаков кровотечения, отложения ферритина или меди при гистологическом исследовании, чтобы объяснить эту особенность МРТ. Таким образом, вероятно, что в нашем случае это также обусловлено повышением содержания внутриклеточного белка в зернистых клетках. Гиперинтенсивность на T1-взвешенных изображениях до введения контраста описана в редких случаях при других опухолях нервной системы, таких как менингиомы, глиомы, эпендимомы и опухоли влагалищ периферических нервов (Kraft *et al.* 2007, Sturges *et al.* 2008, Ródenas



*et al.* 2011, Wisner *et al.* 2011). Однако данная необычная особенность при МРТ встречается при ЗКО ЦНС настолько постоянно, что данный тип опухолей следует обязательно включать в список возможных дифференциальных диагнозов.

### Благодарности

Авторы не получали финансовой поддержки за исследование, авторство и/или публикацию этой статьи.

### Конфликт интересов

О конфликтах интересов не заявляется.

### Литература

- Anwer, C. C., Vernau, K. M., Higgins, R. J., et al. (2013) Magnetic resonance imaging features of intracranial granular cell tumors in six dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 54, 271-277
- Barnhart, K. F., Edwards, J. F. & Storts, R. W. (2001) Symptomatic granular cell tumor involving the pituitary gland in a dog: a case report and review of the literature. *Veterinary Pathology* 38, 332-336
- Haranhalli, N., Nakhla, J. P., Yassari, R., et al. (2017) Radiographic pearls in the evaluation of an extradural thoracic meningioma: a case report. *Cureus* 9, e1031
- Higgins, R. J., LeCouter, R. A., Vernau, K. M., et al. (2001) Granular cell tumor of the canine central nervous system: two cases. *Veterinary Pathology* 38, 620-627
- Higgins, R. J., Bollen, A. W., Dickinson, P. J., et al. (2017) Tumors of the nervous system. In: *Tumors in Domestic Animals*. 5th edn. Ed D. J. Meuten. Wiley Blackwell, Oxford, UK. pp 870-872
- Klopp, L. S. & Ridway, M. (2009) Use of an endoscope in minimally invasive lesion biopsy and removal within the skull and cranial vault in two dogs and one cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2009, 1573-1577
- Kraft, S., Ehrhart, E. J., Gall, D., et al. (2007) Magnetic resonance imaging characteristics of peripheral nerve sheath tumors of the canine brachial plexus in 18 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 48, 1-7
- Li, G., Liu, C., Liu, Y., et al. (2015) Analysis of clinical features and prognosis of malignant triton tumor: a report of two cases and literature review. *Oncology Letters* 10, 3551-3556
- Li, P., Yang, Z., Wang, Z., et al. (2016) Granular cell tumors in the central nervous system: a report on eight cases and a literature review. *British Journal of Neurosurgery* 30, 611-618
- Liu, C. H., Liu, C. I., Liang, S. L., et al. (2004) Intracranial granular cell tumor in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science* 66, 77-79
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., et al. (2016) The 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica* 131, 803-820
- Mandara, M. T., Ricci, G. & Sforza, M. (2006) A cerebral granular cell tumor in a cat. *Veterinary Pathology* 43, 797-800
- Mishra, S., Kent, M., Haley, A., et al. (2012) Atypical meningeal granular cell tumor in a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 24, 192-197
- Montoliu, P., Vidal, E., Pumarola, M., et al. (2006) Granular cell tumour in the spine of a dog. *Veterinary Record* 158, 168-170
- Parker, G. A., Botha, W., Van Dellen, A., et al. (1978) Cerebral granular cell tumor (myoblastoma) in a dog: case report and literature review. *The Cornell Veterinarian* 68, 506-520
- Patnaik, A. K. (1993) Histologic and Immunohistochemical studies of granular cell tumors in seven dogs, three cats, one horse, and one bird. *Veterinary Pathology* 30, 176-185
- Rao, D., Rylander, H., Drees, R., et al. (2010) Granular cell tumor in a lumbar spinal nerve of a dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 22, 638-642
- Regan, D. P., Kent, M., Mathes, R., et al. (2011) Clinicopathologic findings in a dog with a retrobulbar meningioma. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 23, 857-862
- Rekhi, B. & Jambhekar, N. A. (2010) Morphologic spectrum, immunohistochemical analysis, and clinical features of a series of granular cell tumors of soft tissues: a study from a tertiary referral cancer center. *Annals of Diagnostic Pathology* 14, 162-167
- Ródenas, S., Pumarola, M., Gaitero, L., et al. (2011) Magnetic resonance imaging findings in 40 dogs with histologically confirmed intracranial tumours. *The Veterinary Journal* 187, 85-91
- Schoniger, S., Wollford, L., Jutras, L., et al. (2013) Unusual features in four canine meningiomas. *Journal of Comparative Pathology* 149, 237-241
- Sharkey, L. C., McDonnell, J. J. & Alroy, J. (2004) Cytology of a mass on the meningeal surface of the left brain in a dog. *Veterinary Clinical Pathology* 33, 111-114
- Shete, S., Bolde, S., Pandit, G., et al. (2015) Unusual histological variant of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation. *World Journal of Clinical Cases* 3, 389-392
- Sturges, B. K., Dickinson, P. J., Bollen, A. W., et al. (2008) Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial Meningiomas in 112 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 586-595
- Takayama, Y., Hasuo, K., Takahashi, N., et al. (2004) Granular cell tumor presenting as an intradural extramedullary tumor. *Clinical Imaging* 28, 271-273
- Vaghasiya, V. L., Nasit, J. G., Parikh, P. A., et al. (2014) Intradural spinal granular cell tumor. *Asian Journal of Neurosurgery* 9, 96-98
- Weinstein, B. J., Arora, T. & Thompson, L. D. R. (2010) Intradural, extramedullary spinal cord granular cell tumor: a case report and clinicopathologic review of the literature. *Neuropathology* 30, 621-626
- Wisner, E. R., Dickinson, P. J. & Higgins, R. (2011) Magnetic resonance imaging features of canine intracranial neoplasia. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 52, S52-S61
- Yoshida, T., Mitsumori, K., Harada, T., et al. (1997) Morphological and ultrastructural study of the histogenesis of meningeal granular cell tumors in rats. *Toxicologic Pathology* 25, 211-216

# Идиопатическая стерильная гнойная гранулема у трех домашних кошек

**Описано множество случаев гнойно-гранулематозного воспаления у кошек, особенно при инфекционном перитоните кошек, а также в связи с инфекциями, вызванными микобактериями, актиномицетами, *Nocardia*, *Rhodococcus* и грибковыми инфекциями. Также описан идиопатический стерильный гнойно-гранулематозный дерматит. В этой серии случаев мы описываем клиническую картину, гистологическую картину и исход в трех случаях идиопатической стерильной гнойной гранулемы, поддающейся стероидной терапии, у кошек, с разной клинической картиной и разной локализацией очагов, но с общей особенностью в виде объемного образования без захвата поверхностных слоев кожи.**

A. Giuliano<sup>1</sup>, P. Watson, L. Owen, B. Skelly,  
L. Davison, J. Dobson и F. Costantino-Casas

Ветеринарный факультет, Кембриджский Университет,  
Кембридж CB3 0ES, Великобритания.

<sup>1</sup> переписки: ag847@cam.ac.uk

*Journal of Small Animal Practice* (2020) 61, 202-205 DOI: 10.1111/jsar.12853

Принято: 2 марта 2018 г; опубликовано онлайн: 15 мая 2018 г.

## ВВЕДЕНИЕ

Гнойно-гранулематозное воспаление (ГГВ) представляет собой хроническое воспаление с преобладанием макрофагов и нейтрофилов, часто в сочетании с плазматическими клетками и гигантскими клетками (Raskin 2001). Генерализованное ГГВ подробно описано в ветеринарной литературе, в частности, при инфекционном перитоните кошек (ИПК) (Weiss & Scott 1981, Kipar *et al.* 2005). Кожное, подкожное и, реже, системное ГГВ у кошек связано главным образом с микобактериальными и грибковыми инфекциями (Malik *et al.* 1992, 1994, 2000, Brömel & Sykes 2005, Baral *et al.* 2006) со спорадической ролью *Actinomyces*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Streptomyces*, *Francisella*, *Bartonella* и *Leishmania* (Patel 2002; Valentine *et al.* 2004; Malik *et al.* 2006; Farias *et al.*, 2007; Santero *et al.* 2008; Sharman *et al.* 2009, Gelzer *et al.* 2012; Traslavina *et al.* 2015). Также у кошек описан идиопатический стерильный гнойно-гранулематозный дерматит (Scott *et al.* 1990). Мы описываем клиническую картину и исход в трех случаях идиопатической стерильной гнойной грануле-

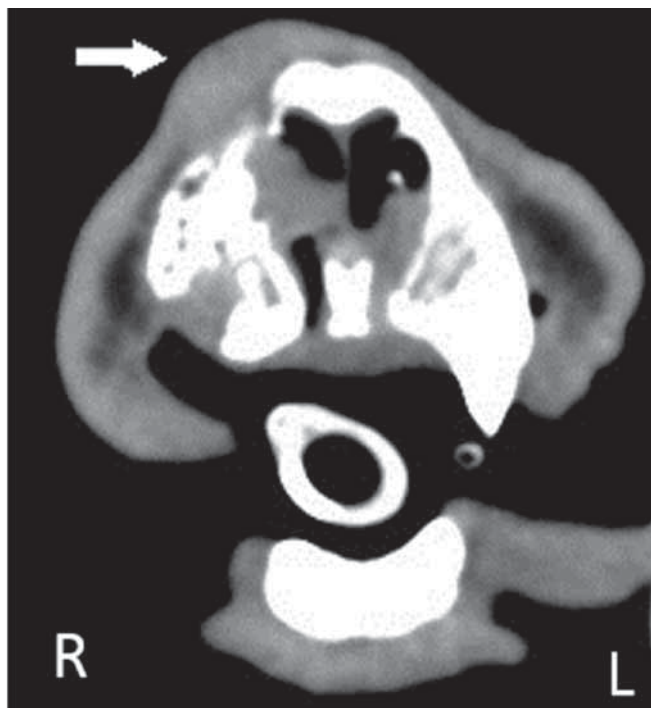
мы кошек с разными проявлениями и локализациями, но с общей особенностью — объемное образование, не затрагивающее поверхностные слои кожи. Насколько нам известно, стерильная гнойная гранулема в виде объемного образования при отсутствии поражения кожи ранее не описана у кошек.

## СЛУЧАЙ 1

5-летний кастрированный домашний короткошерстный кот поступил для обследования в связи с объемным образованием в области носа и верхней челюсти справа. При стандартном клиническом осмотре было обнаружено общее воспаление десен, более выраженное в области правого клыка. Ветеринарный врач, направивший животное, удалил правый клык, очистил зубы от зубного камня и отполировал их. Припухлость на морде появилась через 2 недели после стоматологической процедуры, и на протяжении 6 недель кошка получала амоксициллин-клавулановую кислоту, однако улучшения не наступило. Владелец не сообщал о каких-либо клинических симптомах, кроме редкого чихания, за прошедшие несколько недель. При клиническом осмотре животное было бодрым и активным. Присутствовало твердое, нечетко отграниченное объемное образование, занимающее пространство от проксимальной части верхней челюсти до области носа справа, деформирующее морду. Изъязвление или повреждения кожи отсутствовали; осмотр ротовой полости не показал особенностей, за исключением припухлости в проксимальной части нижней челюсти справа, вблизи удаленного клыка. Результаты клинического и биохимического анализа крови были без особенностей, результат анализа на антиген вируса лейкоза и антитела к вирусу инфекционного перитонита был отрицательным.

Рентгеновский снимок ротовой полости исключил оставшийся корень клыка. В связи с сильным подозрением на новообразование была сделана КТ головы, шеи и грудной клетки. КТ подтвердила мягкотканное объемное образование на спинке носа, продолжающееся вбок в сторону отсутствующего клыка, с лизисом резцовой и носовой костей. Образование распространялось в правую часть носовой полости с разрушением носовых раковин и легким отклонением носовой перегородки (рис. 1).

После разреза и тупого разделения кожи и подкожной клетчатки была сделана клиновидная хирургическая биопсия. Биоптаты взяли из двух разных участков объемного образования для повышения шансов на получение характерного образца и немедленно отправили на гистологическое исследование. В связи с сильным подозрением на новообразование образцы для посева не брали и не начинали лечение анти-



**Рис. 1.** Случай 1, 5-летний кастрированный кот. Поперечное КТ-изображение носовой полости на уровне небных бороздок в костном режиме. Дорсальное мягкотканное образование справа, вызывающее лизис резцовой и носовой костей и продолжающееся в правую половину носовой полости, не пересекая среднюю линию.

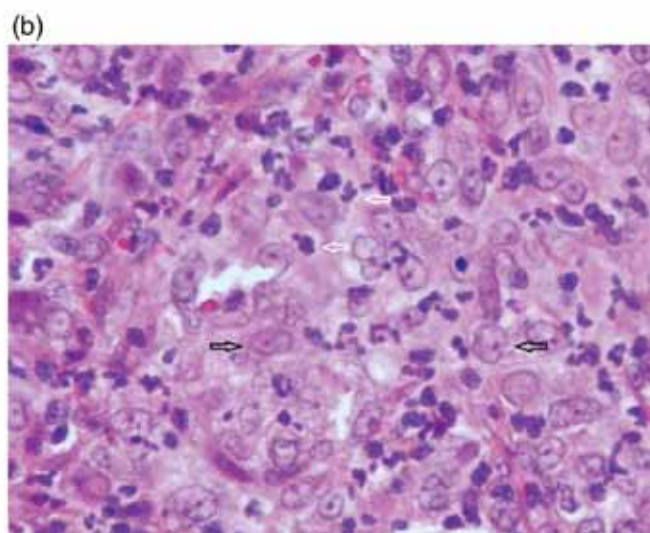
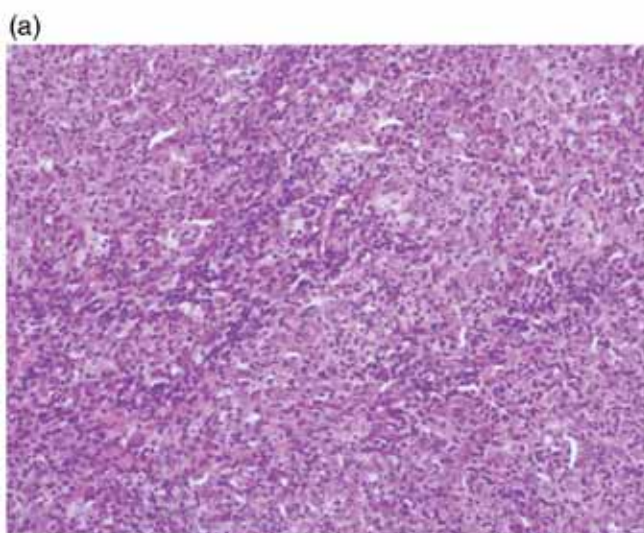
биотиками или какими-либо другими препаратами. Микроскопическое исследование показало сильный гнойно-гранулематозный и лимфоцитарный целлюлит и легкий гнойно-гранулематозный и лимфоцитарный миозит (рис. 2а, б).

Признаков опухоли в каких-либо из исследованных образцов не обнаружено. Окрашивание по Граму, Цилю-Нильсену (ЦН) и периодной кислотой – реактивом Шиффа не выявило микроорганизмов-возбудителей. Иммуногистохимическое окрашивание при помощи антител FIPV3-70 к коронавирусу кошек (Tammer *et*

*al.* 1995) дало отрицательный результат. Для анализа на грибковые возбудители в целом, методом ПЦР (область ITS1-ITS2 рибосомной ДНК, как описано ранее (Lau *et al.* 2007) и микобактерии (области ITS1-ITS2), как описано ранее (Hughes *et al.* 1997, Fyfe *et al.* 2008), были направлены образцы тканей в форме парафинового блока; оба результата были отрицательными. Анализ с помощью зонда 16s РНК методом FISH на эубактерии дал отрицательный результат (Maunder *et al.* 2016). При клиническом осмотре образование оставалось сходного размера на протяжении 2 месяцев, однако чихание участилось. Было начато лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь, образование уменьшилось в размере, а чихание стало заметно реже; преднизолон продолжали давать в той же дозе в течение 12 месяцев до последнего наблюдения. Кошка была по-прежнему жива на момент написания через 12 месяцев после поступления, а припухлость морды и чихание почти полностью исчезли.

### СЛУЧАЙ 2

6-летняя кастрированная домашняя кошка поступила для дополнительного обследования в связи с объемным образованием в брюшной полости. Направивший ее ветеринарный врач заметил образование случайно, когда кошка поступила для ежегодной вакцинации. В анамнезе животного не было заболеваний, и владелец не сообщал о каких-либо текущих проблемах или клинических симптомах; в остальном кошка была здоровой и чувствовала себя хорошо. При пальпации живота в средне-каудальной части брюшной полости обнаружено безболезненное, плотное, частично подвижное объемное образование. На этой стадии, учитывая размер объемного образования в брюшной полости и клиническую картину, наиболее вероятным диагнозом было новообразование, хотя также рассматривался инфекционный перитонит кошек, грибковая и микобактериальная гранулема. Клинический и биохимический анализ крови не показали особенностей, кроме легкой гиперглобулинемии 54 г/л (пределы



**Рис. 2.(а,б)** Случай 1, 5-летний кастрированный кот. Биоптат подкожной ткани, содержащий большое количество макрофагов, нейтрофилов, умеренное количество лимфоцитов и меньшее количество плазматических клеток. Окрашивание ГЭ. ×100 слева и ×400 справа. Длина линии = 100 мкм. Белые стрелки — нейтрофилы, черные стрелки — макрофаги или плазматические клетки.

нормы 24–47). Результат определения антител к вирусу инфекционного перитонита и антигена вируса лейкоза был отрицательным. УЗИ брюшной полости показало неоднородное объемное образование смешанной эктогенности без других отклонений. Образование имело размер примерно 5 × 4 см и, как полагали, происходило из брыжеечного лимфатического узла. Цитологическое исследование тонкоигольного аспирата (ТИА) печени и селезенки для исключения связанного заболевания этих органов не показало отклонений. ТИА образования показала ГТВ со смешанной инфильтрацией, главным образом нейтрофилами и макрофагами. Биопсия образования с помощью иглы «тру-кат» под контролем УЗИ под наркозом подтвердила его гнойно-гранулематозный характер. Поскольку подозрение на новообразование по-прежнему было высоким, была сделана диагностическая лапаротомия. Было подтверждено, что образование берет начало из брыжеечного лимфатического узла, и его нельзя иссечь, не повредив сосуды, снабжающие кровью кишечник. Было взято несколько клиновидных биоптатов для посева и гистологического исследования. Гистологическое исследование показало гнойно-гранулематозный и некротизирующий лимфаденит с фиброзом. В препаратах, окрашенных по Граму, по ЦН и PAS, не было обнаружено возбудителей. Иммуногистохимическое окрашивание на коронавирус при помощи антител FIPV3-70 к коронавирусу кошек также дало отрицательный результат. Были отправлены образцы ткани в парафине для анализа на любые грибковые возбудители методом ПЦР (область ITS1-ITS2 рибосомной ДНК) и замороженные образцы для анализа на микобактерии методом ПЦР (область ITS микобактерий), оба результата отрицательные. Анализ с помощью зонда 16s РНК методом FISH на зубактерии дал отрицательный результат. В связи со случайным обнаружением и бессимптомной природой было принято решение наблюдать за образованием без лечения. Размер образования не изменился, и о связанных с ним клинических признаках не сообщалось. Кошка была жива почти 2 года после постановки диагноза, после чего погибла в ДТП.

### СЛУЧАЙ 3

6-летний кастрированный ДКШ поступил для дальнейшего обследования в связи с подчелюстным подкожным объемным образованием размером 5–6 см, расположенным справа. Впервые владелец заметил образование 5 месяцев назад, тогда оно имело диаметр примерно 3 см; оно было безболезненным и не вызывало клинических симптомов. Направивший животное ветеринарный врач назначил ему 7-дневный курс мелоксикама и амоксициллина-клавулановой кислоты, однако улучшения не наступило. При поступлении клиническое состояние кота было хорошим, и владелец не сообщал о каких-либо проблемах или клинических признаках, кроме объемного образования. Возникло подозрение на опухоль, в связи с чем была проведена рентгенография грудной клетки и клиновидная биопсия под наркозом. На рентгеновском снимке грудной клетки обнаружено очаговое обызвествление левой каудальной доли легкого, что расценили как случайную находку, однако других

особенностей не было. Гистологическое исследование показало выраженный гнойно-гранулематозный и лимфоцитарный целлюлит с легким миозитом без признаков новообразования. Образование продолжало расти, и диагноз новообразования по-прежнему оставался в начале списка дифференциальных диагнозов, поэтому проведена хирургическая резекция. Второе гистологическое исследование подтвердило предыдущий диагноз гнойной гранулемы, и окрашивание по Граму, ЦН и PAS не обнаружило микроорганизмов. Замороженную (хранившуюся при -80 °C) и свежую ткань исследовали на микобактерии путем ПЦР и посева, соответственно, оба результата были отрицательными. Результат анализа ткани в парафиновых блоках на грибковые возбудители методом ПЦР (область ITS1-ITS2 рибосомной ДНК) также был отрицательным, однако удалось выделить *Candida albicans*. Хотя вероятно, что это было обусловлено загрязнением, животному назначили 3-месячный курс итраконазола. Месяц спустя в цепи шейных лимфатических узлов были обнаружены новые множественные узелки, не связанные с ранее удаленным образованием, однако повторного роста в месте ранее удаленной гранулемы не обнаружено. МРТ подтвердила присутствие узелков на шее и увеличенного предлопаточного лимфатического узла справа; других отклонений не обнаружено. Рентгенография грудной клетки и УЗИ брюшной полости не показали особенностей. Предлопаточный лимфатический узел и три шейных узла удалили в целях диагностики. Гистологическое исследование подтвердило гнойно-гранулематозный целлюлит и миозит с легким фиброзом дермы и гнойно-гранулематозным лимфаденитом. Микроорганизмов-возбудителей не обнаружено, несмотря на многократное окрашивание PAS, по Граму и ЦН. Результаты микробиологического посева тканей, ПЦР на грибы и микобактерии были отрицательными. Иммуногистохимическое окрашивание на антиген коронавируса (с помощью антител FIPV3-70) и FISH с зондом 16s РНК на зубактерии дали отрицательный результат. Очаги не изменились на протяжении последующих 3 недель, был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки на 2 недели, однако это не принесло улучшения. Дозу повысили до 3 мг/кг еще на 2 недели, а затем снизили до 2 мг/кг на следующий месяц. Несмотря на начальное отсутствие ответа, очаги заметно уменьшились и полностью исчезли в последующие 2 месяца. Дозу преднизолона постепенно уменьшили и затем отменили совсем. Ко времени написания у животного по-прежнему не было симптомов, и признаков рецидива очагов не отмечено более чем через 1 год после первого обращения.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, это первое описание идиопатической стерильной гнойной гранулемы у кошек без поражения кожи. В этой работе описаны гнойные гранулемы у ДКШ кошек от молодого до среднего возраста, которые различались по локализации, но имели сходные гистологические особенности,

а микроорганизмов-возбудителей обнаружить не удалось, несмотря на тщательное исследование. ПЦР для обнаружения 16s рРНК микобактерий в свежих, замороженных или даже залитых в парафин образцах ткани считается очень чувствительным и специфичным методом диагностики лепроматоза/микобактериоза у кошек по сравнению с гистологическим исследованием и окрашиванием по ЦН, поэтому ложноотрицательные результаты маловероятны (Hughes *et al.* 2004). ПЦР для обнаружения грибов путем амплификации области ITS1-5'8s-ITS2 рибосомной ДНК считается чувствительным методом, и в сочетании с традиционными лабораторными исследованиями повышает точность обнаружения грибов в образцах ткани (Lau *et al.* 2007), таким образом, грибковую инфекцию сочли крайне маловероятной. Все образцы тканей для ПЦР, фиксированные формалином и залитые в парафин, фиксировали не более 24 ч и анализировали не позднее чем через 7 дней после взятия пробы, чтобы снизить риск ложноотрицательных результатов, как описано ранее (Hughes *et al.* 2004, Reppas *et al.* 2013). Анализ 16s РНК с помощью зонда методом FISH не выявил бактерий. Этот метод считается чувствительнее микробиологического посева, что исключает возможную роль бактерий. Bartonеллы часто не вызывают симптомов у кошек, хотя недавно они были выделены у двух кошек с гнойно-гранулематозным миокардитом (Varanat *et al.* 2012). Распространенность бартонелл у кошек может быть довольно высокой и их связь с проявлением какого-либо заболевания сложно доказать (Barnes *et al.* 2000). В нашем случае мы не делали исследований на бартонеллы, таким образом, полностью исключить такую возможность нельзя. Кроме того, отсутствие значимого прогрессирования или развития системных изменений, особенно после лечения преднизолоном в случаях 1 и 3, более характерно для неинфекционного процесса. Клинический ответ на преднизолон в случаях 1 и 3 фактически может показывать возможную иммуноопосредованную/воспалительную этиологию, сходную с описанной у собак (Fraga-Manteiga *et al.* 2016) и в настоящее время все еще исследующуюся (Vexfield *et al.* 2015).

В заключение, мы описали три случая идиопатической стерильной гранулемы у кошек, выглядящей как объемное образование. В целом гранулемы характеризуются медленным ростом и доброкачественностью, несмотря на клиническую картину агрессивного процесса и довольно большие размеры во всех случаях. В случае 3 с помощью хирургической резекции сначала удалось контролировать заболевание, однако в связи с появлением новых очагов месяц спустя польза хирургического способа, за исключением диагностической, остается неясной. Иммуносупрессивное лечение преднизолоном может быть эффективно, однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения этого наблюдения.

### 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

- Baral, R. M., Metcalfe, S. S., Krockenberger, M. B., *et al.* (2006) Disseminated *Mycobacterium avium* infection in young cats: overrepresentation of Abyssinian cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **8**, 23-44
- Barnes, A., Bell, S. C., Isherwood, D. R., *et al.* (2000) Evidence of *Bartonella henselae* infection in cats and dogs in the United Kingdom. *The Veterinary Record* **147**, 673-677
- Bexfield, N., Myatt, P. & Gajanayake, I. (2015) Study into sterile neutrophilic-macrophagic lymphadenitis in the English springer spaniel. *Veterinary Record* **177**, 104-104
- Brömel, C. & Sykes, J. E. (2005) Epidemiology, diagnosis, and treatment of blastomycosis in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* **20**, 233-239
- Farias, M. R., Takai, S., Ribeiro, M. G., *et al.* (2007) Cutaneous pyogranuloma in a cat caused by virulent *Rhodococcus equi* containing an 87 kb type I plasmid. *Australian Veterinary Journal* **85**, 29-31
- Fraga-Manteiga, E., Veloso, G. F. & Schwarz, T. (2016) Idiopathic sterile pyogranulomatous lymphadenitis in a nine-month-old springer spaniel. *Veterinary Record Case Reports* **4**, e000347
- Fyfe, J. A., McCowan, C., O'Brien, C. R., *et al.* (2008) Molecular characterization of a novel fastidious mycobacterium causing lepromatous lesions of the skin, subcutis, cornea, and conjunctiva of cats living in Victoria, Australia. *Journal of Clinical Microbiology* **46**, 618-626
- Hughes, M. S., Ball, N. W., Beck, L.-A., *et al.* (1997) Determination of the aetiology of presumptive feline leprosy by 16S rRNA gene analysis. *Journal of Clinical Microbiology* **35**, 2464-2471
- Hughes, M. S., James, G., Taylor, M. J., *et al.* (2004) PCR studies of feline leprosy cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **6**, 235-243
- Kipar, A., May, H., Menger, S., *et al.* (2005) Morphologic features and development of granulomatous vasculitis in feline infectious peritonitis. *Veterinary Pathology* **42**, 321-330
- Lau, A., Chen, S., Sorrell, T., *et al.* (2007) Development and clinical application of a panfungal PCR assay to detect and identify fungal DNA in tissue specimens. *Journal of Clinical Microbiology* **45**, 380-385
- Malik, R., Wigney, D. I., Muir, D. B., *et al.* (1992) Cryptococcosis in cats: clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered fluconazole. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* **30**, 133-144
- Malik, R., Hunt, G. B., Goldsmit, S. E., *et al.* (1994) Diagnosis and treatment of pyogranulomatous panniculitis due to mycobacterium smegmatis in cats. *Journal of Small Animal Practice* **35**, 524-530
- Malik, R., Wigney, D. I., Dawson, D., *et al.* (2000) Infection of the subcutis and skin of cats with rapidly growing mycobacteria: a review of microbiological and clinical findings. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **2**, 35-48
- Malik, R., Krockenberger, M. B., O'Brien, C. R., *et al.* (2006) *Nocardia* infections in cats: a retrospective multi-institutional study of 17 cases. *Australian Veterinary Journal* **84**, 235-245
- Maunder, C. L., Reynolds, Z. F., Peacock, L., *et al.* (2016) *Campylobacter* species and neutrophilic inflammatory bowel disease in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **30**, 996-1001
- Patel, A. (2002) Pyogranulomatous skin disease and cellulitis in a cat caused by *Rhodococcus equi*. *Journal of Small Animal Practice* **43**, 129-132
- Raskin, R. E. (2001) General categories of Cytologic interpretation. In: Atlas of Canine and Feline Cytology. Eds R. E. Raskin and D. J. Meyer. Saunders, Philadelphia, PA, USA, pp 19-33
- Reppas, G., Fyfe, J., Foster, S., *et al.* (2013) Detection and identification of mycobacteria in fixed stained smears and formalin-fixed paraffin-embedded tissues using PCR. *The Journal of Small Animal Practice* **54**, 638-646
- Santero, D., Prisco, M. & Ciaramella, P. (2008) Cutaneous sterile granulomas/pyogranulomas, leishmaniasis and mycobacterial infections. *The Journal of Small Animal Practice* **49**, 552-561
- Scott, D. W., Buerger, R. G. & Miller, W. H. (1990) Idiopathic sterile granulomatous and pyogranulomatous dermatitis in cats. *Veterinary Dermatology* **1**, 129-137
- Sharman, M. J., Goh, C. S., von Lande, R. G. K., *et al.* (2009) Intra-abdominal actinomycetoma in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **11**, 701-705
- Tammer, R., Evensen, O., Luta, H., *et al.* (1995) Immunohistochemical demonstration of feline infectious peritonitis virus antigen in paraffin-embedded tissues using feline ascites or murine monoclonal antibodies. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **45**, 177-182
- Traslavina, R. P., Reilly, C. M., Vasireddy, R., *et al.* (2015) Laser capture microdissection of feline *Streptomyces* spp pyogranulomatous dermatitis and cellulitis. *Veterinary Pathology* **52**, 1172-1175
- Valentine, B. A., DeBey, B. M., Sonn, R. J., *et al.* (2004) Localized cutaneous infection with *Francisella tularensis* resembling ulceroglandular tularemia in a cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **16**, 83-85
- Varanat, M., Broadhurst, J. & Linder, K. E. (2012) Identification of *Bartonella henselae* in 2 cats with pyogranulomatous myocarditis and diaphragmatic myositis. *Veterinary Pathology* **49**, 608-611
- Weiss, R. C. & Scott, F. W. (1981) Pathogenesis of feline infectious peritonitis: pathologic changes and immunofluorescence. *American Journal of Veterinary Research* **42**, 2036-2048

# Лимфома головного мозга у собаки

M. N. Andruzzi\*, J. M. Mankin\*, C. H. Lau†, R. J. Ploeg†,  
Z. A. Grami‡ и N. D. Jeffery<sup>1,\*</sup>

\*Кафедра клинических наук в ветеринарии мелких животных, Техасский Университет A&M, Колледж-стейшен, Техас, 77843, США

†Кафедра ветеринарной патологии, ветеринарный колледж, Техасский Университет A&M, Колледж-стейшен, Техас, 77843, США

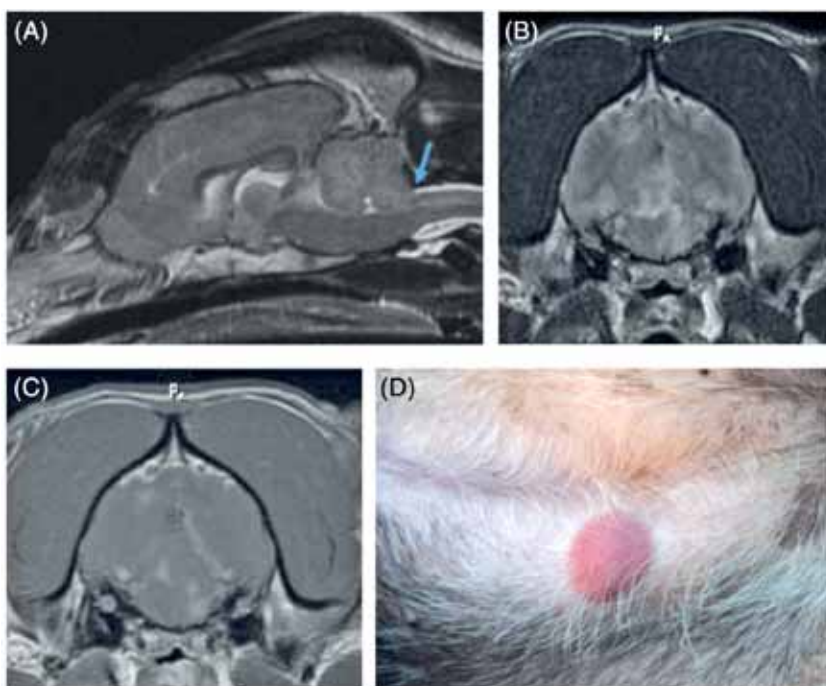
‡Медицинская школа MSIV McGovern, Хьюстон, Техас, 77030, США

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

Представленные снимки получены у 8-летней кастрированной суки стаффордширского бультерьера с острыми быстро прогрессирующими центральными вестибулярными симптомами на протяжении 3 дней. На животе также обнаружен выпуклый участок покрасневшей кожи размером 3 x 3 см с макулами; результаты предыдущей тонкоигольной аспирации давали основания предполагать гистиоцитому. МРТ головного мозга показала отклонения, характерные для проницаемости гематоэнцефалического барьера и отека, в связи с чем взятие образца спинно-мозговой жидкости сочли опасным (рис. 1). Основным дифференциальным диагнозом был менингоэнцефаломиелит невыясненного происхождения (МНП), хотя также были проведены исследования на инфекционные заболевания. В связи с ухудшением неврологического статуса было начато иммуносупрессивное лечение (цитарабин в форме в/в инфузии и дексаметазон в/в) в сочетании с клиндамицином и доксициклином

внутри. Биопсию кожи отложили в связи с недавним применением глюкокортикоидов и ажитацией животного. Во время 7-дневного пребывания в стационаре неврологический статус значительно улучшился, однако затем быстро ухудшился, и через 16 дней после первичного поступления развилась глубокая атаксия, офтальмоплегия и смертельная аритмия. Посмертное гистологическое исследование головного мозга и кожи подтвердило диагноз Т-клеточной лимфомы. Анализ перестройки антигенных рецепторов методом ПЦР подтвердил инфильтрацию обеих тканей популяцией сходных моноклональных опухолевых клеток.

Представленная в этом случае терапевтическая дилемма хорошо известна, и окончательный диагноз можно поставить только гистологически. Однако это подчеркивает необходимость учитывать, что у некоторых животных с предположительным диагнозом МНП диагностическую информацию можно получить путем исследования не только нервной системы, но и других органов. Возможно, наш опыт изучения этого случая говорит о том, что иммуносупрессивная терапия, которая также применяется при лимфоме ЦНС (например, кортикостероиды + ломустин), может быть предпочтительным вариантом при подозрении на МНП, если нельзя исключить лимфому. С другой стороны, такая терапия может усугубить инфекционное заболевание (если присутствует), кроме того, прогноз при лимфоме ЦНС неблагоприятный даже при надлежащем лечении.



**Рис. 1.** (А) T2-взвешенное МРТ-изображение в средне-сагиттальной проекции, показывающее области гиперинтенсивности в головном мозге и видимое расширение силвиева водопровода, плюс признаки грыжи мозжечка на ранней стадии (стрелка); (В) T2-взвешенное МРТ-изображение в поперечной проекции на уровне мозжечкового намета, показывающее обширные зоны гиперинтенсивности в мозжечке, стволе мозга и больших полушариях; (С) T1-взвешенное МРТ-изображение после введения контраста на том же уровне, что и (В), показывающее усиление контраста мозговых оболочек вблизи мозжечкового намета и пятнистое усиление контраста в стволе мозга, особенно справа; (D) фото кожи на животе с бесшерстным выпуклым покрасневшим участком рядом со средней линией.

# Исследование дезинфицирующего действия Экоцида С в условиях ветеринарной клиники для мелких домашних животных

Отличительной особенностью ветеринарных клиник является неоднородность пациентов, что значительно увеличивает риск развития нозокомиальных инфекций, что в итоге может привести к развитию резистентности у животных к антибактериальным средствам, поэтому важность дезинфекции в ветеринарных клиниках трудно переоценить. В настоящее время в арсенале врача имеется большое количество дезинфицирующих средств, но это никак не упрощает их выбор. Особо стоит отметить, что одним из важных критериев выбора дезинфектанта является минимальное время экспозиции, необходимое для сокращения интервала между приемами пациентов, бесперебойной работы стационара и как результат — обеспечение сервиса высокого качества владельцам животных. При этом снижение времени экспозиции не должно влиять на качество проводимой дезинфекции против основных патогенов — бактерий, вирусов и грибов.

## Цель исследования

1. Определение эффективности Экоцида С на различных поверхностях в клинических условиях.
2. Определение минимального времени экспозиции Экоцида С на поверхностях с разной степенью загрязненности.

Nataša Tozon\*, Majda Biasizz\*, Leon Ščuka\*\*

\*Клиника для мелких домашних животных, Ветеринарный факультет Люблянского университета, Любляна, ул. Гербичева

\*\*КРКА, д.д., Новоместо

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе клиники для мелких домашних животных Ветеринарного факультета Люблянского университета.

Потенциальными факторами передачи патогенов в клинике для мелких домашних животных являются такие объекты как весы для взвешивания, смотровые столы, а также клетки в стационарах. Не стоит забывать и о предметах многоразового использования, которые подлежат обязательной механической очистке и дезинфекции после каждого применения — эндотрахеальные трубки для ингаляционного наркоза, соединительные трубки (коннекторы) для ингаляционной терапии в специальной камере, коврики для согревания пациентов после общего наркоза.

В ходе исследования, в соответствии с надлежащей клинической практикой, регулярно проводилась процедура механической очистки вышеуказанных объектов, после чего на них наносился дезинфицирующий раствор в соответствии с рекомендациями производителя.

Бактериологический контроль с целью определения общей микробной обсемененности (общего микробного числа, ОМЧ) проводился методом смывов с различных поверхностей, которые отбирались в смотровых, хирургических, стоматологических кабинетах и стационарных помещениях до очистки, после очистки и дезинфекции. Места взятия смывов были определены с учетом частоты контактов с источниками заражения.

Микробиологические исследования смывов проводились в Институте безопасности пищи, кормов и окружающей среды Люблянского университета.

Для процедуры дезинфекции использовали 1 % рабочий раствор Экоцида С. Для его приготовления отмеряли 10 г Экоцида С на весах и смешивали с 1 л теплой воды в пластиковом распылителе. Затем, после механической очистки, наносили Экоцид С на поверхности методом орошения. Поскольку все обрабатываемые поверхности были гладкими, расход Экоцида С составил примерно 100 мл раствора на 1 м<sup>2</sup>. Дезсредство оставляли действовать примерно 5–10 минут на всех поверхностях, а на напольных весах — 30 минут, что было связано с рельефной поверхностью

весов, а также более высокой степенью загрязненности по сравнению с другими поверхностями.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Результаты теста были представлены по отдельным местам взятия смывов.

В статистический анализ было включено **21 место взятия проб**.

Исходные данные приведены в таблице 1.

### 1. Смывы, взятые с клеток (поддоны, стенки, решетки)

Результаты, приведенные в таблице 2 показывают, что ОЧМ в смывах на поверхности клеток после использования Экоцид С в среднем уменьшилась на 99,64 %, что является статистически достоверным ( $P < 0,01$ ).

### 2. Смывы, взятые с поверхности столов

Результаты, приведенные в таблице 3 показывают, что ОЧМ в смывах с поверхности столов после исполь-

Таблица 1. Общая численность микроорганизмов (ОЧМ) (КОЕ/20 см<sup>2</sup>) на отдельных местах взятия и этапах испытания (исходные данные)

Поверхность дезинфекции	Порядковый № пробы	1	2	3
Клетка в предоперационном кабинете, сверху – стенка	1	0	0	0
Клетка в предоперационном кабинете, сверху – решетка	2	65	1 200	10
Клетка в предоперационном кабинете, снизу – стенка	3	0	4 600	0
Клетка в предоперационном кабинете, снизу – дно	4	600	3 000	25
Стол кардиологический УЗ	5	25	40	0
Хирургический кабинет № 3 – стол	6	65	2 200	0
Предоперационный стол	7	15	15 000	0
Стоматологический стол	8	0	15 000	0
Трубка (кот), ортопедическая	9	750	0	0
Трубка (собака), стоматологическая	10	85	10	0
Трубка (собака), ортопедическая	11	0	0	0
Термофор (кот)	12	15	0	0
Трубка (кот)	13	20	0	0
Весы, приемная	14	950	2 300	60
Весы, смотровой кабинет	15	550	8 000	0
Клетка (кошачья) – дно	16	220	2 300	0
Клетка (кошачья) – стенка	17	15	6 000	0
Клетка (собачья) – дно	18	150 000	12 000	10
Клетка (собачья) – стенка	19	2 300	85 000	10
Стол, смотровой кабинет № 106	20	15	6 000	0
Стол, стационарный	21	180	85	0
Ингаляционная камера – стенка	22	1 100	15	0
Ингаляционная камера – коннекторы	23	0	0	0
Стол, УЗ (после осмотра собаки)	24	460	0	0
Транспортный стол	25	450	30	0
Стол в рентгеновском кабинете	26	55	10	10
Ламинарный шкаф для приготовления цитостатических препаратов	27	40	15 000	15
Термофор (собака)	28	140	25	20
Стол дерматологический	29	1 400	15 000	20

#### Пояснения к таблице:

1 – общая численность микроорганизмов (ОЧМ) до очистки (КОЕ/поверхность)

2 – ОЧМ после очистки (КОЕ/поверхность)

3 – ОЧМ после дезинфекции (КОЕ/поверхность)

**Примечание в отношении значения 0:** результаты ОЧМ < 5 КОЕ/поверхность (значения ниже порога обнаружения) отмечались как 0,00



**Таблица 2. Сравнение ОЧМ (в %) в течение отдельных этапов исследования**

ОЧМ			Снижение (%)	
До очистки	После очистки	После дезинфекции	Сравнение После очистки/после дезинфекции	Сравнение До очистки/после дезинфекции
65	1 200	10	-99,17	-84,62
600	3 000	25	-99,17	-95,83
220	2 300	0	-100,00	-100,00
15	6 000	0	-100,00	-100,00
150 000	12 000	10	-99,92	-99,99
2 300	85 000	10	-99,57	-99,57
Среднее значение (± станд. ошибка)			-99,64 (± 0,16)	

**Таблица 3. Сравнение снижения ОЧМ (в %) в течение отдельных этапов исследования**

ОЧМ			Снижение (%)	
До очистки	После очистки	После дезинфекции	Сравнение После очистки/после дезинфекции	Сравнение До очистки/после дезинфекции
25	40	0	-100,00	-100,00
65	2 200	0	-100,00	-100,00
15	15 000	0	-100,00	-100,00
15	6 000	0	-100,00	-100,00
180	85	0	-100,00	-100,00
460	0	0	-100,00	-100,00
450	30	0	-100,00	-100,00
55	10	10	0,00	-81,82
1 400	15 000	20	-99,87	-98,57
Среднее значение (± станд. ошибка)			-88,87 (± 11,11)	

**Таблица 4. Сравнение снижения ОЧМ (в %) в течение отдельных этапов исследования**

ОЧМ			Снижение (%)	
До очистки	После очистки	После дезинфекции	Сравнение После очистки/после дезинфекции	Сравнение До очистки/после дезинфекции
750	0	0	-	-100,00
85	10	0	-100,00	-100,00
20	0	0	-	-100,00
Среднее значение (± станд. ошибка)			-100,0	

звания Экоцид С в среднем уменьшилась на 88,87 %, что является статистически достоверным (P < 0,01).

### 3. Смывы, взятые с трубок

Результаты, приведенные в таблице 4, показывают, что очистка является важным этапом в снижении ОЧМ. Однако, после использования Экоцид С, ОЧМ на трубках в среднем уменьшилась на 100 %. Снижение ОЧМ после дезинфекции по сравнению с ОЧМ до очистки было статистически достоверным (P = 0,011)

### 4. Смывы, взятые с поверхности весов

Результаты, приведенные в таблице 5, показывают, что снижение ОЧМ после дезинфекции настолько значительно, что можно утверждать об их достоверности,

несмотря на то что смывы брались только с 2 весов, имеющихся в клинике.

### 5. Смывы, взятые с термофоров

Результаты в таблице 6 показывают, что очистка является важным этапом в снижении ОЧМ. Однако, снижение ОЧМ после дезинфекции настолько значительно, что можно утверждать об их достоверности, несмотря на небольшое количество взятых проб.

### 6. Смывы, взятые с поверхности другого оборудования

Результаты, приведенные в таблице 7 показывают, что ОЧМ после использования Экоцид С в среднем уменьшилась на 100 % (ингаляционная камера) и 99,90 % (в условиях ламинарного потока воздуха).

**Таблица 5. Сравнение снижения ОЧМ (в %) в течение отдельных этапов исследования**

ОЧМ			Снижение (%)	
До очистки	После очистки	После дезинфекции	Сравнение После очистки/после дезинфекции	Сравнение До очистки/после дезинфекции
950	2 300	60	-97,39	-93,68
550	8 000	0	-100,00	-100,00
Среднее значение ( $\pm$ станд. ошибка)			-98,70 ( $\pm$ 1,30)	

**Таблица 6. Сравнение снижения ОЧМ (в %) в течение отдельных этапов исследования**

ОЧМ			Снижение (%)	
До очистки	После очистки	После дезинфекции	Сравнение После очистки/после дезинфекции	Сравнение До очистки/после дезинфекции
15	0	0	-	-100,00
140	25	20	-20,00	-85,71
Среднее значение ( $\pm$ станд. ошибка)			-20,00	

**Таблица 7. Сравнение снижения ОЧМ по отдельным этапам испытания, в %; ОЧМ на термофорах (КОЕ/20 см<sup>2</sup>) на отдельных этапах испытания**

ОЧМ			Снижение (%)	
До очистки	После очистки	После дезинфекции	Сравнение После очистки/после дезинфекции	Сравнение До очистки/после дезинфекции
1 100	15	0	-100,00	-100,00
40	15 000	15	-99,90	-62,50

Места взятия проб представлены в таблице сверху вниз: стенка ингаляционной камеры, биологический шкаф безопасности для приготовления цитостатических средств.

## Выводы

1. Экоцид С эффективен в клинических условиях при соблюдении используемых в клинике методов очистки и дезинфекции в соответствии с профессиональными рекомендациями и принципами надлежащей практики и при условии приготовления препарата в соответствии с рекомендациями производителя. После дезинфекции препаратом Экоцид С ОЧМ снизилась

в среднем на 91,2 %. Снижение было статистически достоверным ( $P < 0,05$ ).

2. Исследования продемонстрировали эффективность Экоцид С даже при значительном сокращении времени экспозиции — достаточно всего 5–10 минут после нанесения на предварительно очищенные поверхности.
3. Исследования также продемонстрировали, что в большинстве случаев при дезинфекции столов и клеток нет необходимости смывать дезсредство водой, достаточно его удалить с помощью бумажных полотенец. В особенных случаях, например, при наличии респираторных заболеваний или аллергических реакций, дезсредство необходимо смыть водой.

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



# Экоцид С

Дезинфектант вирулицидного, бактерицидного  
и фунгицидного действия

- ▶ доказанная эффективность против патогенов животных<sup>1</sup>
- ▶ всего 5–10 минут экспозиции на предварительно очищенных поверхностях
- ▶ индикатор розового цвета в составе для контроля активности рабочего раствора
- ▶ может применяться с бытовыми моющими средствами без ограничений



**Состав:** Экоцид С является синергической композицией калия пероксомоносульфата (д.в.) и поверхностно-активных веществ, органических кислот и неорганической буферной системы. Совместное действие компонентов препарата обуславливает его высокую дезинфицирующую активность в различных условиях. **Инструкция по применению:** Рабочий раствор Экоцида С применяют влажным способом (орошение, протирание, погружение) или аэрозольно. **Для дезинфекции предварительно очищенных поверхностей и оборудования используют 1%-ный раствор Экоцида С.** **Упаковка:** Пакеты из ламинированной фольги по 50 г, 25 шт в упаковке; пакеты по 1 кг и 2,5 кг порошка. При использовании дезинфектанта придерживайтесь мер предосторожности. Перед использованием прочитайте инструкцию по применению и информацию о продукте.

Источник информации: 1. Отчет prEN 14675, Германия; отчет prEN 14675, Словения; отчет prEN 1656, Словения; отчет prEN 1656, Германия.

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.ru@krka.biz, www.krka.ru

 KRKA

На правах рекламы



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
ВЕТЕРИНАРНАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ



21-22-23  
ОКТАБРЯ 2020  
МОСКВА. CROCUS EXPO

АХЪ ЭТИ ВЕТЕРИНАРЫ

И-Е-С-И-Э-Н-В-И-С-И\*

\*ГОЙ ЕСИ ЭНВИСИ

В предыдущие годы мы незаслуженно обошли вниманием фауну Средней полосы России. Пришло время исправить эту ошибку. Жар-птица, кикимора, Змей-Горыныч под пристальным взглядом экспертов в новом сезоне NVC.

Коллегия ветеринарных специалистов приглашает обсудить родную фауну на NVC2020 в Крокус Экспо!

RGSTR  
до 12 МАЯ

**5000**  
рублей

**HOT!  
PRICE**

 **PURINA**  
**PRO PLAN**

Генеральный спонсор конференции

 **ROYAL CANIN**

Официальный партнер конференции



+7 (495) 984 3390

info@nvc.moscow

www.nvc.moscow