

№ 2/2021

ISSN 0959-4493

*Российская версия
официального издания
Европейского Общества
ветеринарной дерматологии,
Американской Академии
ветеринарной дерматологии,
Всемирной Ассоциации
ветеринарной дерматологии —
журнал Veterinary Dermatology*

*Главный редактор
русского издания:
Николаева Л. В.,
ветеринарный врач-дерматолог,
резидент Европейского колледжа
ветеринарной дерматологии*

WILEY
Blackwell

Veterinary Dermatology

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЖУРНАЛ

veterinarydermatology.ru



В НОМЕРЕ

Аллергические заболевания кошек:
введение и предложенная номенклатура

Клинические признаки и диагноз
атопического синдрома кошек:
подробное руководство по постановке
правильного диагноза

Иммунопатогенез atopического синдрома
кошек

Лечение atopического синдрома кошек —
систематический обзор



ОТОКСОЛАН®

марбофлоксацин, клотримазол, дексаметазон

ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ
И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ОТИТА У СОБАК



Энроксил®
энрофлоксацин

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОТИТА У СОБАК И КОШЕК



ФИПРИСТ® Спот Он

фипронил 10%

ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕОСЛОЖНЕННОГО
ОТОДЕКТОЗА У КОШЕК И СОБАК



СелаФорт
селаментин

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОТОДЕКТОЗА У КОШЕК И СОБАК

**РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОТИТОВ
У КОШЕК И СОБАК**

www.krka.ru

KRKA

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

VETERINARY DERMATOLOGY

Российское издание / 2021 / № 2

Richard Halliwell, Cherie M. Pucheu-Haston, Thierry Olivry, Christine Prost, Hilary Jackson, Frane Banovic, Tim Nuttall, Domenico Santoro, Petra Bizikova и Ralf S. Mueller

Аллергические заболевания кошек: введение и предложенная номенклатура 4

Domenico Santoro, Cherie M. Pucheu-Haston, Christine Prost, Ralf S. Mueller и Hilary Jackson

Клинические признаки и диагноз atopического синдрома кошек: подробное руководство по постановке правильного диагноза 10

Richard Halliwell, Frane Banovic, Ralf S. Mueller и Thierry Olivry

Иммунопатогенез atopического синдрома кошек 30

Ralf S. Mueller, Tim Nuttall, Christine Prost, Bianka Schulz и Petra Bizikova

Лечение atopического синдрома кошек — систематический обзор 45

Mary Beth Spitznagel, Andrew Hillier, Margaret Gober и Mark D. Carlson

Сложность лечения аллергического / atopического дерматита собак и обременительность ухода за животным для владельца взаимосвязаны 66

Isaac Carrasco, Marta Martinez, Gloria Albinyana

Благоприятное действие оклацитиниба в случае листовидной пузырчатки у кошки 71

РОССИЙСКАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ ПРАКТИКА

Л. И. Куприянова

Опыт применения ушных капель Нептра® у собак с наружным отитом 75

Л. В. Николаева

Биопленка при отитах — что это и как бороться? 81

Издание осуществляется с согласия и при содействии Willey Blackwell.

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

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

Содержание всех переводных материалов строго соответствует оригиналам. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Российская редакция

Главный редактор российского издания:
Николаева Л. В.,
резидент Европейского колледжа ветеринарной
дерматологии (ECVD), член Европейского общества
ветеринарной дерматологии (ESVD)

Издательство «Логос Пресс»
Директор: Гейне М. В.

Издатель: ИП Солодилов Е. В.

Руководитель проекта:
Шугурова И. М., канд. биол. наук

Руководитель отдела маркетинга:
Лебедева Е. В.

Компьютерный дизайн:
ИП Солодилов Е. В.

Перевод:
«LP-bureau»

Адрес редакции:
127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2
E-mail: info@logospress.ru
veterinarydermatology.ru
Тел.: +7(495) 220-48-16,
+7(495) 689-85-16

Журнал Veterinary Dermatology / Российское издание

Свидетельство о регистрации СМИ:
ПИ № ФС77-57782

Аллергические заболевания кошек: введение и предложенная номенклатура

Richard Halliwell^{*}, Cherie M. Pucheu-Haston[†], Thierry Olivry[‡], Christine Prost[§], Hilary Jackson[¶], Frane Banovic^{}, Tim Nuttall^{††}, Domenico Santoro^{††}, Petra Bizikova^{‡‡} и Ralf S. Mueller^{††}**

^{*} Королевская ветеринарная школа (Дика), Эдинбургский Университет, Easter Bush Campus, Рослин, EH25 9RG, Великобритания

[†] Кафедра клинических ветеринарных наук, ветеринарная школа, Университет штата Луизиана, 1909 Skip Bertman Drive, Батон-Руж, LA 70803, США

[‡] Кафедра клинических наук, ветеринарный колледж, Университет Северной Каролины 1060 William Moore Drive, Поли, NC 27607, США

[§] Orange, 393 Route du Parc 84101, Париж, Франция

[¶] Специализированная ветеринарная служба, 528 Paisley Road West, Глазго, G51 1RN, Великобритания

^{**} Кафедра терапии и хирургии мелких животных, ветеринарный колледж, Университет Джорджии, GA 30605, США

^{††} Кафедра клинических наук в ветеринарии мелких животных, ветеринарный колледж, Университет Флориды, 2015 SW 16th Avenue, Гейнсвилль, FL 32601, США

^{‡‡} Центр клинической ветеринарии, Университет Людвиг-Максимилиана, Мюнхен, Veterinaerstraße 13, 80539 Мюнхен, Германия

Для переписки: Ralf S. Mueller, Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Veterinaerstraße 13, 80539 Munich, Germany.
Эл. почта: R. Mueller@lmu.de

Принято 14 июля 2020 г.

Предпосылки. Аллергические заболевания кошек представляют собой сложную проблему для практикующих ветеринаров, во многом из-за разнообразия типов реакций, ни один из которых не является специфическим признаком аллергии. Кроме того, существуют некоторые противоречия в номенклатуре для их описания.

Цели. Рассмотреть литературу, оценить состояние знаний по этой теме и степень, в которой данные заболевания можно классифицировать как атопические по своей природе, и дать рекомендации по номенклатуре.

Методы. Выполнен обзор атопических заболеваний людей и кошек. Затем проведено сравнение основных признаков у двух видов.

Результаты. Между атопическими заболеваниями людей и проявлениями предположительно аллергических заболеваний кошек обнаружены достаточно сходные черты, чтобы оправдать использование термина «атопический» для описания некоторых заболеваний кожи, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта у кошек. Однако ни одно из аллергических заболеваний кожи не обладало характерными особенностями атопического дерматита, описанного у людей и собак.

Выводы и клиническая значимость. Предложены термины «атопический синдром кошек» (АСК), охватывающий аллергические заболевания кожи, желудочно-кишечного тракта и органов дыхания, и «атопический кожный синдром кошек» (АКСК) для описания аллергического кожного заболевания, связанного с реакцией на аллергены окружающей среды. Нам не известно о каких-либо нежелательных реакциях на корм у кошек, которые можно объяснить иными причинами, чем иммунологические реакции на сами компоненты корма. Следовательно, мы предлагаем этиологическое определение «пищевая аллергия» (ПА) для описания таких случаев.

Введение

Исследования кожных заболеваний кошек предположительно аллергической этиологии начались намного позже, чем аллергических заболеваний собак. Частично это может быть связано с тем, что атопический дерматит (АД) поразительно сходен со своим аналогом у человека, и во многих исследованиях данное заболевание собак служило экспериментальной моделью заболевания челове-

ка. Еще одна проблема, из-за которой дерматология кошек (в противоположность другим видам) оставалась без внимания, заключается в том, что воспалительные заболевания кожи кошек проявляются целым спектром реакций, некоторые из которых, по-видимому, уникальны для данного вида, и в том, что каждая реакция может, в свою очередь, иметь очень разнообразные причины. Таким образом, нельзя ожидать, что проявления какого-либо кон-

кретного заболевания кошек будут такими же, как у аналогичных заболеваний собак и людей. Также имеются разногласия по поводу номенклатуры кожных заболеваний кошек; некоторые авторы предпочитают этиологический подход [1], тогда как другим больше нравится терминология, максимально близкая к используемой для людей и собак [2]. Кроме того, недостаточно данных о спонтанных реакциях гиперчувствительности со стороны желудочно-кишечного тракта и органов дыхания, хотя экспериментально индуцированная астма у кошек, используемая в качестве модели, хорошо описана [3].

Эта публикация, первая в серии работ об аллергических заболеваниях кожи кошек, вышла своевременно и представляет обзор актуальной опубликованной литературы по этим темам. Это введение начинается с исторического обзора характерных особенностей аллергических заболеваний людей, за которым следует оценка степени, в которой различные аллергические нарушения кошек можно считать эквивалентными клинико-патологическими нозологическими единицами. Если использование тех же описательных терминов представляется неоправданным, предлагается альтернативная терминология. Далее следуют три работы с обзором современных знаний иммунопатогенеза аллергических заболеваний кожи и легких кошек, их клинических признаков, особенностей диагностики и, наконец, возможностей лечения.

Атопические заболевания человека

1. Термин «атопия» и природа кожно-сенсibiliзирующих антител

Большая часть терминологии и основное понимание аллергии у людей исходит из новаторской работы, проведенной в 1920 и 1930 гг. Термин «атопия», взятый из греческого языка и означающий «странное заболевание», был введен в 1923 г. Кока и Куком [4] для описания двух заболеваний, во многом сходных по их мнению, а именно, астмы и сенной лихорадки, то есть аллергического ринита. Описание характеристик АД приписывают Сульцбергеру [5], и в 1934 г. Кока включил это состояние в свое определение «атопического» [6]. Было определено, что существенной особенностью атопического заболевания является семейная предрасположенность к аллергическим заболеваниям кожи, дыхательных путей и / или желудочно-кишечного тракта. Открытие связи этих заболеваний с кожно-сенсibiliзирующими антителами произошло в результате более ранних основополагающих исследований Прауснитца и Кюстнера [7]. У последнего была чувствительность исключительно к вареной рыбе, но не к сырой. Ответственное за реакцию антитело не связывало компонент, не осаждалось антигеном и было неспособным

к пассивной сенсibiliзации кожи морской свинки. Однако оно было способно сенсibiliзировать кожу человека-реципиента, не страдающего аллергией. После внутрикожной инъекции сыворотки Кюстнера в предплечье Прауснитца и последующей провокации антигеном вареной рыбы, развилась реакция в форме сыпи и покраснения. Сам Прауснитц страдал от сезонной сенной лихорадки, и у него была сильная реакция на райграс при кожной пробе с накалыванием. Однако парадоксально, что его сыворотка не могла сенсibiliзировать кожу Кюстнера сходным образом.

Этот феномен далее исследовали Кока и Грив [8], которые ввели термин «реагин» для обозначения такого кожно-сенсibiliзирующего антитела. Они подтвердили, что оно термолабильно и что способность к сенсibiliзации кожи в основном терялась после нагрева сыворотки до 56 °C в течение 30 минут. Кроме того, они показали, что кожа 11 % индивидов была совершенно невосприимчивой к пассивной сенсibiliзации, а еще у 5 % возникала частичная реакция. Таким образом, имели место сложности с использованием теста, который теперь известен как тест Прауснитца-Кюстнера (или ПК), для количественных исследований. В последующие четыре десятилетия предпринималось много усилий для дальнейшего описания природы реакина и определения класса антител, к которому он принадлежит. И наконец, в конце 1960 гг., в результате кропотливой работы, проведенной супругами Ишизака, выяснилось, что он принадлежит к до сих пор не описанному классу антител, который они назвали γE , и который в последующем стал известен как иммуноглобулины (Ig) E [9].

2. Экзогенные и эндогенные атопические заболевания

Уже через несколько лет после открытия IgE стало ясно, что не все случаи астмы связаны с повышенным количеством аллерген-специфических IgE [10], и сходные наблюдения сделаны также в случаях АД и ринита. Это привело к выделению двух отдельных вариантов трех атопических заболеваний — «экзогенного», связанного с повышенным количеством IgE на аллергены окружающей среды и / или пищи, и «эндогенного», при котором отсутствует обнаруживаемая сенсibiliзация с участием IgE [11]. Их также называют «аллергическими» и «неаллергическими», соответственно. Патогенез последних неясен, хотя при этом обнаружена более высокая активация всех исследованных воспалительных путей, включая Th2 [12], поэтому термин «неаллергические», по-видимому, не обоснован. Эти варианты имеют не только иммунологические различия, но и разные клинические спектры [11]. По оценкам, у людей эндогенными являются 16–45 % случаев АД [13, 14], 10–33 % случаев астмы [15, 16] и, подобным обра-

зом, у 9–42 % пациентов с ринитом не обнаружено какой-либо связи с IgE [17].

3. Атопический марш

У пациентов возможно более одного проявления атопического заболевания одновременно, и у индивидов с атопией отмечена тенденция к первым проявлением признаков АД в детстве с последующим прогрессированием до астмы и / или аллергического ринита [18]. В исследовании, проведенном в Великобритании, за 100 детьми из семей, страдающих атопией, наблюдали в течение 22 лет [19]. К возрасту 1 года у 20 % детей развился АД, а к концу исследования его частота снизилась до 5 %. За тот же период частота аллергического ринита повысилась с 3 до 15 %, а пропорция пациентов, у которых появились свистящие шумы, характерные для астмы, повысилась до 40 % [19]. Однако правомерность термина «атопический марш» недавно была поставлена под сомнение и высказано предположение о роли других факторов в изменении спектра заболеваний со временем [20].

В какой степени аллергические заболевания кошек удовлетворяют критериям атопических по своей природе?

1. Есть ли доказательства генетической основы?

Исследования генетики кошек находятся в зачаточном состоянии, однако некоторые доказательства дают основания предполагать генетическую основу аллергических заболеваний кошек.

Первое представлено в публикации о дерматите и рвоте, сопровождающихся эозинофилией, у 8 из 26 (31 %) животных в колонии кошек, где имело место родственное скрещивание, в Венгрии; это было приписано пищевой аллергии [21]. Клинические симптомы у всех восьми животных разрешились при кормлении гипоаллергенным рационом и возобновились после пищевой провокации в четырех случаях.

Второе описано в публикации, посвященной трем 12-месячным домашним короткошерстным кошкам из одного помета, которые чесали себе морду, лизали живот, а также кусали и грызли лапы [22]. Состояние постепенно ухудшалось с 6-месячного возраста. При осмотре вибриссы на морде были деформированными и поломанными, а в уголках рта обнаружено покраснение. Присутствовал легкий церуминозный наружный отит, истончение шерсти на ушах и вентральной поверхности живота, а также локальные очаги без шерсти на конечностях. У одной кошки поражение было сильнее чем у других, на морде присутствовали очаги со струпом и линейные царапины, а также имелся сильный церуминозный наружный отит. Состояние не изменилось после пробной гипоаллергенной диеты. Год спустя внутрикожные пробы (ВКП) выявили чувствительность к множественным аллергенам, и у всех трех кошек

наблюдался хороший ответ на аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) с незначительными рецидивами в сезон повышенной концентрации пыльцы. Эти особенности полностью соответствуют диагнозу атопии. Также сообщалось, что мать этих кошек страдала от сезонных обострений в виде шелушения и образования корок на голове и шее, однако владельцы не согласились на дальнейшие исследования.

Данные из опубликованных серий случаев также указывают на некоторую породную предрасположенность. В многоцентровом исследовании 588 кошек с зудом в 381 случаях был поставлен диагноз дерматоза вследствие гиперчувствительности (ДГ) [23]. Сначала животных дополнительно разделили на страдающих от блошиного аллергического дерматита (БАД) ($n = 146$) и ДГ, не связанного с блохами ($n = 235$), а последняя группа включала пищевой ДГ и ДГ, не связанный с кормом или блохами. Доля чистопородных кошек (сиамских, персидских и мейн-кунов) в последней группе была значительно больше, чем в первой, что авторы интерпретировали как показатель возможной генетической основы заболеваний данной группы. Во второй публикации из Австралии описано 45 случаев с симптомами, характерными для АД, которые не исчезали после начала применения средств против блох и пробной гипоаллергенной диеты [2]. По сравнению с общей клинической популяцией отмечалась предрасположенность метисов домашних пород, абиссинской и девон-рекс. В следующей публикации, описывающей 194 случая АД в университетской клинике, отмечена повышенная пропорция абиссинских, гималайских и персидских кошек [24], при этом абиссинские кошки также упоминаются в работе из Германии [25], описывающей пять родственных кошек этой породы, у которых развилась кардиомиопатия, а у трех также зудящий дерматит. Хотя это состояние было описано не очень подробно, оно было сравнимым с АД. В двух случаях кожное заболевание сопровождалось эпизодами ринита и конъюнктивита, и у кошек отмечалась эозинофилия в периферической крови. У этих же двух кошек развилась анафилактическая реакция как после вакцинации, так и после введения пенициллина.

2. Есть ли доказательства роли IgE?

Наиболее веское доказательство роли IgE в аллергических заболеваниях кошек содержится в ранней публикации (1968), описывающей кошку с дерматитом и сопутствующим энтеритом [26]. При ВКП была обнаружена положительная реакция на антиген коровьего молока, а сыворотка давала положительную реакцию ПК. Гипоаллергенная пробная диета и последующая провокация подтвердили диагноз пищевой аллергии. Кошка принадлежала ветеринару и иммунологические исследования про-

водили два других ветеринара, входившие в число ведущих иммунологов того времени. Можно только догадываться, сколько подобных случаев за долгие годы не было описано из-за отсутствия необходимости опыта.

Роль IgE подробнее обсуждается в следующих публикациях из этой серии, где рассмотрены данные исследований кошек с подозрением на аллергический дерматит (за исключением аллергии на слюну блох и гиперчувствительности к укусам комаров) и астму. Возможные признаки, дающие основания предполагать роль IgE, включают реакцию на на-кожные пробы для выявления атопии, частоту положительной ВКП и положительной серологической реакции на аллерген-специфический IgE (по сравнению с контрольной популяцией), результаты избегания контакта с аллергеном, а также ответ на АСИТ, который долго считали классической особенностью аллергических заболеваний, опосредованных IgE. Общее заключение следующее: «рассмотренные в этой работе доказательства говорят в пользу роли IgE — хотя они недостаточно точные». Однако если у кошек существует эндогенная форма аллергического дерматита и / или астмы, не следует ожидать 100 % корреляции с наличием аллерген-специфического IgE.

3. Сходен ли спектр аллергических заболеваний кошек с атопическими заболеваниями человека, и существует ли у этого вида «атопический марш»?

У кошек, страдающих от дерматита предположительно аллергического происхождения, встречаются разнообразные проявления — и все же ни одно из них нельзя назвать «классическим» проявлением АД при сравнении с этим заболеванием у людей и собак. Возможно, это обусловлено ограниченным спектром типов реакции у кошек, при этом внешне идентичные проявления могут возникнуть по очень разнообразным несвязанным причинам. Кошки также могут страдать от энтерита, иногда с признаками аллергической природы, кроме того, в клинической практике часто встречается астма. Хотя мнения по поводу этиологии последней противоречивы и в некоторых случаях она может быть эндогенной, разработана модель аллергической астмы у кошек, очень сходная со спонтанно развивающимся заболеванием людей [3]. Еще одним примером является описанный случай сезонного аллергического ринита у японской домашней кошки, чьи клинические симптомы были поразительно сходны с наблюдаемыми при сезонном рините (или «сенной лихорадке») у людей [27], а в сыворотке обнаружена положительная реакция на IgE к японской криптомерии (*Cryptomeria japonica*) как при серологическом исследовании, так и при реакции ПК.

Предположение о существовании «атопического состояния» у кошек стало бы более обоснованным

в случае обнаружения у одного пациента более одного из этих возможных атопических заболеваний, а также доказательств «атопического марша». Одновременное наличие кожного и желудочно-кишечного заболевания описано в двух публикациях о пищевой аллергии, упомянутых выше: в одном случае у одной кошки [26], и в другом случае в колонии кошек [21], а также у 5 из 22 (23 %) кошек, у которых симптомы поддавались диете, из исследования в Новой Зеландии [28]. Во всех этих случаях желудочно-кишечные и кожные симптомы полностью разрешились после изменения рациона. Однако ответ на гипоаллергенную диету может быть частичным. В одной ранней публикации 5 из 90 кошек (6 %), обследованных по поводу возможной атопии, частично отвечали на пробную диету, что указывает на реакцию одновременно на аллергены корма и окружающей среды [29]; а в одной из серий случаев, упомянутых выше, пищевая аллергия была обнаружена в 6 из 45 (13 %) случаев с диагнозом АД [2]. Кроме того, в ретроспективном анализе 194 случаев, соответствующих диагнозу АД, в университетской ветеринарной клинике у девяти кошек (4,5 %) была диагностирована сопутствующая пищевая аллергия [24].

Также описаны случаи кожных симптомов и одновременного заболевания нижних дыхательных путей. Ринит был обнаружен в 5 из 10 случаев атопии из одной серии случаев [29], а конъюнктивит — в 2 из 45 случаев (4,4 %) [2] и 6 из 100 (6 %) [22] случаев с диагнозом АД и дерматита вследствие гиперчувствительности, не связанного с реакцией на блох / корм, соответственно, в двух других публикациях. Симптомы заболевания нижних дыхательных путей, предположительно или определенно диагностированные как астма, сопровождали АД в трех из 45 (6,6 %) и шести из 100 (6 %) случаях, соответственно, в двух сериях случаев, упомянутых ранее [2, 21], а также в одном недавнем описании клинического случая [30]. В другой публикации описана серия случаев предположительно астмы у кошек, обследованных в отделении сердечно-легочных заболеваний университетской ветеринарной клиники, при этом кошек без признаков кожного заболевания направляли в дерматологическое отделение для ВКП и серологического исследования на аллерген-специфические IgE. При дерматологическом обследовании «некоторых» (количество не указано) кошек пришлось исключить из исследования в связи с обнаружением симптомов, характерных для аллергического кожного заболевания [31]. Таким образом, возможно, что одновременное присутствие симптомов со стороны более чем одной системы встречается чаще чем описано, так как в некоторых случаях не проводится достаточно подробного обследования. Тем не менее, в настоящее время нет

данных о наличии у животных этого вида «атопического марша».

Выводы и предложенная номенклатура

Из рассмотренной выше литературы можно сделать вывод, что заболевания кошек предположительно аллергической этиологии по некоторым особенностям сравнимы с atopическими заболеваниями людей и АД собак. Веские доказательства генетической основы на данный момент отсутствуют — текущее развитие генетики кошек пока не позволяет выполнить необходимые исследования. Несмотря на это, тот факт, что кошки страдают от триады аллергического дерматита, аллергического энтерита и астмы, часто в сочетании и с определенными данными в пользу роли IgE, оправдывает отнесение этих заболеваний к вероятно atopическим. Необходимо более подробные и глубокие исследования для оценки наличия или отсутствия эндогенных вариантов, которые объяснили бы отсутствие более выраженной связи с IgE. Учитывая все эти ограничения, предложена следующая терминология:

Атопический синдром кошек (АСК)

Это понятие охватывает аллергический дерматит, связанный с аллергенами окружающей среды, пищевую аллергию и астму с возможной ролью антител класса IgE. Пищевая аллергия и аллергия на слюну блох могут проявляться сходно и / или вносить вклад в этот синдром, и их потенциальную роль необходимо оценить перед тем, как принимать решение по поводу лечения.

Атопический кожный синдром кошек (АКСК)

Кожный синдром с воспалением и зудом у кошек, проявляющийся целым спектром реакций, ни одна из которых не является специфической для данного синдрома; может быть связан с антителами класса IgE на аллергены окружающей среды. Пищевая аллергия и аллергия на слюну блох могут проявляться сходно и / или вносить вклад в этот синдром, и их потенциальную роль необходимо оценить перед тем, как принимать решение по поводу лечения.

Астма кошек

Эозинофильное воспалительное заболевание, поражающее бронхиолы и ведущее к спонтанному обратимому сужению бронхов и ремоделированию дыхательных путей, что проявляется острым нарушением дыхания или хроническим кашлем и свистящими шумами на выдохе; может быть связано с антителами класса IgE на вдыхаемые аллергены.

Эндогенные и экзогенные заболевания

Определения, применимые к АКСК и астме кошек, не исключают возможности существования

экзогенного и эндогенного (при котором не удается обнаружить соответствующей опосредованной IgE реакции) варианта обоих состояний, при этом эндогенный АКСК аналогичен дерматиту собак, подобному atopическому.

Пищевая аллергия у кошек

Этиологический диагноз, относящийся к любым клиническим проявлениям, включая АКСК, которые можно приписать иммунологической реакции на компоненты корма.

Из определения atopического заболевания исключены блошинный аллергический дерматит у кошек и гиперчувствительность к укусам комаров.

Примечание: в этой и последующих публикациях из данной серии аллерген-специфическая иммунотерапия (сокращенно АСИТ) означает серию инъекций аллергенов, состав которых подбирают по результатам ВКП и / или серологического исследования на аллерген-специфические IgE.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить Эммануэля Бен-сигнора, Патрика Хенсела, Питера Хилла и Манолиса Саридомикелякиса за обзор этой статьи. Выражаем благодарность Международной Ассоциации ветеринарной дерматологии (WAVD) за поддержку утренних сессий Международного Комитета по аллергическим заболеваниям животных (ICADA) на прошлом Европейском ветеринарном дерматологическом конгрессе и североамериканских ветеринарных дерматологических форумах, где планировалась эта работа и обсуждалось ее содержание.

Источники финансирования: это исследование финансировалось самостоятельно.

Конфликты интересов: Richard Halliwell: Avacta Animal Health (Уэзерби, Великобритания), Virbac (Карро, Франция), Cherie Pucheu-Haston: Kinetic Vet (Лексингтон, Кентукки, США), Royal Canin (Эмарг, Франция), Virax Animal Health (Оквилл, Онтарио, Канада). Thierry Olivry: Клинические лаборатории ветеринарной аллергологии (Канагава, Япония), Ceva (Либуэрн, Франция), Boehringer Ingelheim (Атенс, Джорджия, США), Bioragen (Исследовательский треугольник, Северная Калифорния, США), Dechra US (Оверленд-Парк, Канзас, США), Elanco (Гринфилд, Индиана, США), Galderma (Ла Тур-де-Пей, Швейцария), Gencils (Вандёвр-ле-Нанси, Франция), Immunogenic Therapeutics (Роквилл, Мэриленд, США), InVetx (Бостон, Массачусетс, США), Nextmune (Стокгольм, Швеция), Neurocycle Therapeutics (Кембридж, Массачусетс, США), Royal Canin (Эмарг, Франция), Simini (Торонто, Канада), Virbac (Карро, Франция), Zenoaq (Корияма, Япония), Zoetis (Парсипанни, Нью-Джерси,

США). Christine Prost: Elanco (Базель, Швейцария), Novartis Animal Health (Базель, Швейцария), Sanofi Pharma (Лион, Франция). Hilary Jackson: Zoetis (Парсипанни, Нью-Джерси, США). Frane Banovic: Boehringer Ingelheim Vetmedica (Сент-Джозеф, Миссури, США), Ceva (Либорно, Франция), Vetoquinol (Париж, Франция), Zoetis (Флорхем-Парк, Нью-Джерси, США). Tim Nuttall за последние 5 лет получал гонорары и/или имел договоренности или связи с компаниями Avacta Animal Health, Bova UK, Ceva Animal Health, Elanco Animal Health, ICF srl, Norbrook Laboratories, Virbac Animal Health и Zoetis. Domenico Santoro: Abasa (Порт-Алегра, Бразилия), Ceva (Либорн, Франция), DRN (Кремона, Италия), Virbac (Карро, Франция). Petra Bizikova: Royal Canin (Эмарг, Франция). Ralf S. Mueller: за последние 5 лет выступал консультантом, лектором или получал финансовую поддержку за исследования от компаний Artuvet, Bayer Animal Health, Elanco Animal Health, Greer Laboratories, Heska Laboratories, Hill's, Royal Canin, MSD Animal Health, Nextmune, Synlab, Virbac Animal Health и Zoetis.

ICADA не несет ответственности за ошибки или какие-либо последствия использования информации, содержащейся в этой статье. Читателям необходимо учитывать это и знать законодательство, регулирующее назначение лекарств в их странах.

Литература

- Favrot C, Steffan J, Seewall W et al. Establishment of diagnostic criteria for feline nonflea-induced hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 45–50.
- Ravens PA, Xu BJ, Vogelnest LJ. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001–2012). *Vet Dermatol* 2014; 25: 95–102.
- Norris Reiner CR, Decile KC, Berghaus RD et al. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or Bermuda grass allergen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 2004; 135: 117–131.
- Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomenon of hypersensitivity. *J Immunol* 1923; 8: 163–182.
- Wise F, Sulzberger MB. The 1933 Year Book of Dermatology and Syphilology. Chicago, IL: Year Book Publishers Inc., 1933: 38–39.
- Coca AF. Specific diagnosis and treatment of allergic disease of the skin: present status. *J Am Med Assoc* 1934; 103: 1,275–1,277.
- Prausnitz C, Kustner H. Studien über die Überempfindlichkeit. *Zentralb Bakteriell* 1921; 86: 160–169.
- Coca AF, Grove EE. Studies in hypersensitivity XIII: a study of the atopic reagins. *J Immunol* 1925; 10: 445–463.
- Ishizaka K, Ishizaka T, Terry WD. Antigenic structure of cE-globulin and reaginic antibody. *J Immunol* 1967; 99: 849–858.
- Rackemann FM. Nervous factors in asthma. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1969; 80: 50–53.
- Novak N, Bieber T. Allergic and non-allergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 252–262.
- Suarez-Farinas M, Dhingra N, Gittler J et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 361–370.
- Schafer T, Dockery D, Kramer U et al. Experiences with the severity scoring of atopic dermatitis in a population of German pre-school children. *Br J Dermatol* 1997; 137: 558–562.
- Schafer T, Heinrich J, Wjst M et al. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in school children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1,280–1,284.
- Humbert M, Grant JA, Taborda-Brata L et al. High-affinity IgE receptor (FcεR1)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and non-atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1,931–1,937.
- Humbert M, Menz G, Ying S et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20: 528–533.
- Settipane RA. Demographics and epidemiology of allergic and non-allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 185–189.
- Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S118–S127.
- Rhodes HL, Thomas P, Sporik R et al. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 176–180.
- Aw M, Penn J, Gavreau GM et al. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181: 1–10.
- Hirt R, Iben C. Possible food allergy in a colony of cats. *J Nutr* 1998; 128: 2792S–2794S.
- Moriello KA. Feline atopy in three littermates. *Vet Dermatol* 2001; 12: 177–181.
- Hobi S, Linek M, Marignac G et al. Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multicentre study on feline hypersensitivity-associated dermatoses. *Vet Dermatol* 2011; 22: 406–413.
- Scott DW, Miller WH. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 194 cases (1988–2003). *Jap J Vet Dermatol* 2013; 19: 135–147.
- Cieslicki M, Cieslicki P. Auftreten von endogenem Ekzem und Kardiomyopathie in einer Abessinier-Katzenzucht. *Kleintierpraxis* 1989; 34: 395–402.
- Walton GS, Parish W, Coombs RRA. Spontaneous allergic dermatitis and enteritis in a cat. *Vet Rec* 1968; 83: 35–41.
- Masuda K, Kurata K, Sakaguchi M et al. Seasonal rhinitis in a cat sensitized to Japanese Cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. *J Vet Med Sci* 2001; 63: 79–81.
- Guilford WG, Markwell PJ, Jones BR et al. Prevalence and causes of food sensitivity in cats with chronic pruritus, vomiting or diarrhea. *J Nutr* 1998; 128: 2790S–2791S.
- Carlotti D, Prost C. L'atopie feline. *Point Vet* 1988; 20: 777–784.
- Martini F, Favrot C, Baumann F et al. Compassionate use of Allermune immunotherapy in a cat with mite associated skin and respiratory hypersensitivity. *Vet Dermatol* 2019; 30: 453–469 (abstract).
- Moriello KA, Stepien RL, Henik RA et al. Pilot study: prevalence of positive aeroallergen reactions in 10 cats with small airway disease without concurrent skin disease. *Vet Dermatol* 2007; 18: 94–100.

Клинические признаки и диагноз атопического синдрома кошек: подробное руководство по постановке правильного диагноза

Domenico Santoro*, Cherie M. Pucheu-Haston†, Christine Prost‡, Ralf S. Mueller§ и Hilary Jackson¶

* Кафедра клинических наук в ветеринарии мелких животных, ветеринарный колледж, Университет Флориды, 2015 SW 16th Avenue, Гейнсвилль, FL 32610, США

† Кафедра клинических ветеринарных наук, ветеринарная школа, Университет штата Луизиана, 1909 Skip Bertman Drive, Батон-Руж, LA 70803, США

‡ Orange, 393 Route du Parc 84100, Париж, Франция

§ Центр клинической ветеринарии, Университет Людвиг-Максимилиана, Мюнхен, Veterinaerstraße 13, 50319 Мюнхен, Германия

¶ Специализированная ветеринарная служба, 528 Paisley Road West, Глазго, G51 1RN, Великобритания

Для переписки: Ralf S. Mueller, Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Veterinaerstraße 13, 80539 Munich, Germany. Эл. почта: R. Mueller@medizinische-kleintierklinik.de

Принято 8 сентября 2020 г.

Предпосылки. Атопический синдром кошек (АСК) описывает спектр реакций гиперчувствительности, характеризующихся очень разнообразными клиническими проявлениями, в том числе со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. К этим нарушениям относится атопический кожный синдром кошек (АКСК), при котором гиперчувствительность обычно возникает на аллергены окружающей среды, хотя возможна одновременная пищевая аллергия. Возможно также поражение других систем органов (например, астма). В связи с очень неоднородной клинической картиной АКСК бывает сложно диагностировать.

Цели. Подгруппе Международного комитета аллергических заболеваний животных была поставлена задача подытожить наиболее современную информацию о клинических проявлениях АКСК и разработать рекомендации по диагностике.

Методы и материалы. В онлайн-базах литературы и резюме международных конференций искали публикации, посвященные аллергическим состояниям кошек. При необходимости их сочетали с мнением специалиста.

Результаты. Всего было найдено 107 публикаций, актуальных для данного обзора. Собранные данные позволили составить подробное описание клинических особенностей АКСК и разработать рекомендации, уделяя особое внимание систематическому исключению других кожных заболеваний со сходными клиническими проявлениями. Так как дерматологи часто применяют аллергопробы для подтверждения клинического диагноза АКСК, также был выполнен краткий обзор этих методологий.

Выводы и клиническая значимость. Как и атопический дерматит собак, АКСК — это клинический диагноз, который ставится на основании характерных клинических признаков и исключения других заболеваний со сходными клиническими особенностями. Прежде чем ставить диагноз АКСК, обязательно исключить аллергию на блох, других паразитов, инфекции и пищевую аллергию.

Введение

Термин «атопический синдром кошек» (АСК) охватывает ряд аллергических заболеваний кошек. Сюда входят аллергический дерматит, астма / заболевания органов дыхания и желудочно-кишечные заболевания, которые могут быть связаны с гиперчувствительностью к аллергенам окружающей среды и корма и сопутствовать блошиному аллергическому дерматиту. В отличие от собак, у кошек возможна полиморфная клиническая реакция при сенси-

билизации к любому из этих компонентов. Кроме того, имеются некоторые разногласия по поводу роли иммуноглобулина (Ig) E в развитии гиперчувствительности к аллергенам окружающей среды (ранее атопическому дерматиту), тогда как у других видов (например, собак и людей) роль этого антитела более очевидна. В связи с этими сложностями некоторые избегают использовать термин «атопический дерматит» при описании кошек с гиперчувствительностью к аллергенам окружающей среды.

Предложены разные альтернативные терминологии, включая «дерматит вследствие гиперчувствительности, не связанный с реакцией на корм и блох» [1, 2]. В этой серии работ мы предлагаем изменить последнюю номенклатуру на «атопический кожный синдром кошек» (АКСК).

В первой публикации из этой серии представлены наиболее современные сведения о патогенезе АСК и причинах предложения новой номенклатуры. Основная цель текущей работы — подытожить клинические проявления, связанные с АКСК. Эта работа посвящена кожным и нежным проявлениям АКСК. Однако поскольку многие состояния, относящиеся к АСК, могут быть тесным и запутанным образом связаны с АКСК, им также будет уделено некоторое внимание в обсуждении (табл. 1).

Дополнительной целью этой работы было предоставление информации, которой клиницисты могли бы руководствоваться при постановке диагноза АКСК. Диагностика этого нарушения может быть сложной из-за поразительного сходства клинической картины аллергических и неаллергических дерматозов у кошек. Таким образом, мы описываем логический путь постановки диагноза на основании обследования пациента на клинические признаки, характерные для АКСК, и исключения других кожных заболеваний, проявляющихся сходно. И наконец, аналогично опубликованным руководствам по atopическому дерматиту собак [3], подгруппа Международного комитета по аллергическим заболеваниям животных (ICADA) рассмотрела наиболее актуальную информацию по диагностике, которая может

помочь подтвердить предположительный клинический диагноз АКСК.

Методы и материалы

Был выполнен поиск литературы об аллергиях кошек с 1950 по 2020 гг. в базах данных Pubmed (pubmed.gov), Web of Science (Thomson Reuters), CAB Abstracts (EBSCOhost Research Databases) и CAB Abstracts Archive (EBSCOhost Research Databases). При поиске публикаций не вводили ограничений (по дате или языку). Также включили опубликованные резюме материалов ежегодных конференций Европейского общества ветеринарной дерматологии / Европейской коллегии ветеринарной дерматологии, Американской академии ветеринарной дерматологии / Американской коллегии ветеринарной дерматологии и Всемирного конгресса ветеринарной дерматологии за период с 1995 по 2016 гг. И наконец, при необходимости поиск литературы дополняли мнениями специалистов. Всего было найдено 107 публикаций, которые кратко представлены ниже.

Клинические характеристики АКСК

Клиническая картина

В отличие от таких видов, как собака и человек (у которых симптомы atopического дерматита обычно имеют ограниченный диапазон и распределение), у кошек поражения кожи при АКСК гораздо разнообразнее по своему виду и менее предсказуемы по распределению. Как и при других формах кожных заболеваний кошек, у большинства кошек с АКСК

Таблица 1. Алгоритм, показывающий клинические признаки, связанные с atopическим синдромом кошек



обычно наблюдается один или несколько «типов кожной реакции». Эти типы включают милиарный дерматит (МД), самоиндуцированную алопецию / гипотрихоз (СИА), зуд головы и шеи (ЗГШ) и комплекс эозинофильной гранулемы (КЭГ). Эти типы, отдельно или в сочетании, характерны для диагноза АКСК после исключения других причин.

В своей простейшей форме МД проявляется в форме нескольких мелких (обычно ~ 1–2 мм) папул, обычно окруженных корочками (рис. 1). Эти очаги могут располагаться на относительно небольших участках тела, либо более генерализованно. Обычно данное состояние сопровождается зудом, и в результате на МД часто накладываются эксфолиации, эрозии и выпадение шерсти разной степени. В некоторых случаях МД не сопровождается видимым зудом. Возможно, что у некоторых из этих кошек зуд действительно отсутствует, однако вероятно, что многие владельцы его просто не замечают. Независимо от этого, животные с «незудящим» МД могут выглядеть клинически нормальными на расстоянии,



Рис. 1. Классические клинические проявления у кошек с АКСК. Милиарный дерматит; обратите внимание на мелкие папулы со струпом на шее. Диффузная самоиндуцированная алопеция на бедрах и боках у кошки с АКСК.



Рис. 2. Классические клинические проявления у кошек с АКСК. Диффузная самоиндуцированная алопеция на бедрах и боках у кошки с АКСК.

и наличие поражений становится очевидным только при близком и внимательном осмотре кожи [4].

При СИА кошка с зудом сама вызывает выпадение шерсти, постоянно вылизывая себя, кусая или дергая за шерсть, и иногда также расцарапывает



Рис. 3. Классические клинические проявления у кошек с АКСК. Сильное покраснение, алопеция, корки и ссадины в случае АКСК с зудом морды, головы и шеи.



Рис. 4. Классические клинические проявления у кошек с АКСК. Сильное изъязвление верхней губы у кошки с хронической незаживающей язвой.

кожу (рис. 2). Такое поведение часто приводит к заглатыванию чрезмерного количества шерсти и образованию волосяных шаров, способных привести к рвоте. Стоит спросить владельцев, не замечали ли они у кошки рвоты либо чрезмерного количества шерсти в кале. Иногда владельцы считают такое поведение нормальным уходом за шерстью и не сообщают об этом. Кроме того, кошки могут проявлять такое поведение, когда их никто не видит. В таких случаях владельцу может казаться, что шерсть у кошки выпадает самопроизвольно. В других случаях чрезмерное вылизывание не остается незамеченным, однако владелец или ветеринар приписывает его аномальной реакции на какой-то стрессовый фактор, а не проявлению зуда. Хотя некоторые кошки выдергивают себе шерсть в реально или предположительно стрессовых условиях («психогенная алопеция»), чрезмерное вылизывание вследствие аномального поведения, по-видимому, нехарактерно для этого вида животных. В одном исследовании 21 кошки, направленной для обследования в связи с психогенной алопецией, поведенческая или пси-



Рис. 5. Классические клинические проявления у кошек с АКСК. Белые папулы на твердом небе у кошки с гранулемой ротовой полости.

хогенная причина была выявлена всего у двух [5]. И наоборот, у 16 из этих кошек был обнаружен зудящий дерматит, а у оставшихся трех — сопровождающееся зудом заболевание, на которое наложился поведенческий компонент [5].

Третий тип реакции (ЗГШ) характеризуется (часто интенсивным) зудом морды, головы и шеи. Животные могут неистово скрести или царапать зудящие области, что приводит к экскориациям, эрозиям и изъязвлению разной степени (рис. 3). Иногда развивается блефарит со связанным изъязвлением роговицы или без изъязвления. Зуд при данном типе может быть особенно сильным и сложно поддаваться лечению, часто приходится прибегать к физическим мерам (повязкам или защитным воротникам), чтобы свести к минимуму самотравмирование.

Четвертый тип реакции — КЭГ. Этот «комплекс» состоит из расплывчатой группы (и часто с путаницей в названиях) клинических синдромов [6]. Первый из них — хроническая незаживающая язва, также известная как «разъедающая язва». Обычно это состояние поражает верхнюю губу на границе кожи и слизистой оболочки или непосредственно рядом с ней (рис. 4). Очаги изначально появляются как локальная язва на границе губы. Поражение, чаще одностороннее, по крайней мере, сначала. По мере прогрессирования состояния губа изъязвляется и фиброзируется, что приводит к деформации всей роstralной части губы до мочки носа (и иногда дальше). Обычно этот синдром не сопровождается зудом, если не осложнен бактериальной инфекцией.

Второй синдром — эозинофильная гранулема, также называемая «линейной гранулемой». Очаги могут появиться в разных местах, каждый со своим фенотипом. Очаги на тазовых конечностях обычно выглядят как линейные зоны утолщения кожи на каудальной поверхности бедер, дистальная граница которых может заходить за коленную складку и достигать каудальной части голени. Часто возникают эрозии или язвы. Этот синдром также может проявляться как пролиферативные очаги в ротовой полости, особенно на языке или твердом небе (рис. 5), либо как нечетко очерченная припухлость подбородка («ожиревший подбородок»). Эти очаги могут быть зудящими или нет.

Третий клинический синдром — эозинофильная бляшка. Чаще всего такие очаги располагаются на вентральной поверхности живота и медиальных поверхностях бедер, но возможны и в других местах (рис. 6). Они выпуклые, часто с эрозией или изъязвлениями. По форме отдельные очаги варьируют от круглых и овальных до ползучих. Часто они сопровождаются интенсивным зудом и самотравмированием, приводящим к самоподдерживающемуся порочному кругу воспаления. Часто такие очаги осложняются вторичными бактериальными инфекциями.

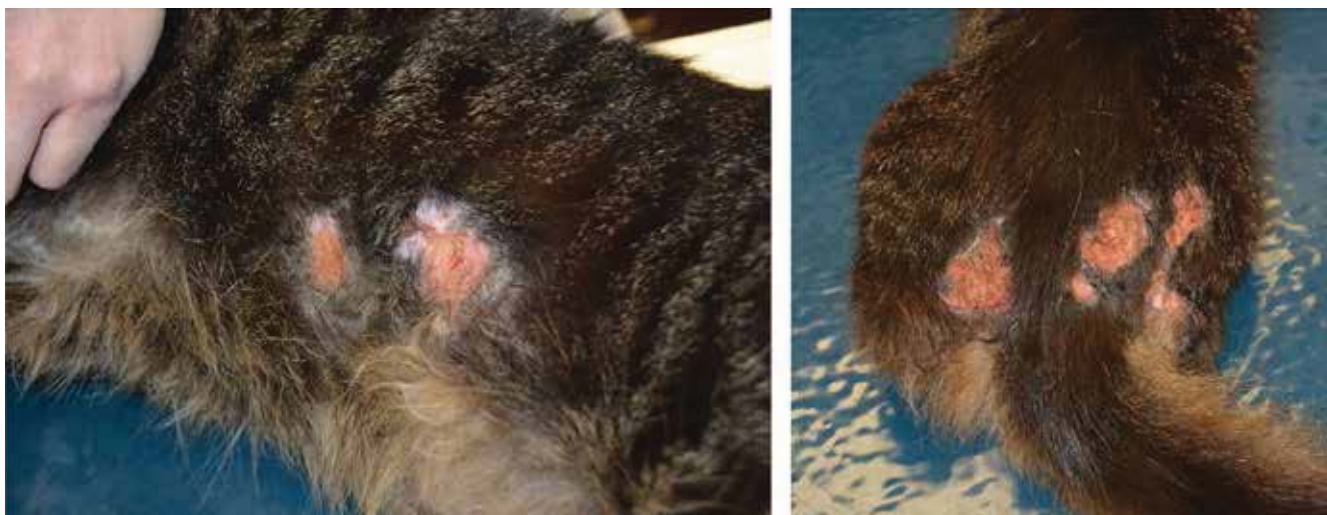


Рис. 6. Классические клинические проявления у кошек с АКСК. Множественные дермальные бляшки с эрозиями на боках и лапе кошки с АКСК.

Хотя при АКСК возможны любые из этих типов реакции, некоторые, по-видимому, встречаются чаще других. Обзор 10 публикаций, описывающих 263 кошек с диагнозом исключительно АКСК, говорит о следующей распространенности: 31,2 % МД; 60,1 % СИА; 43,0 % ЗГШ; и 25,9 % одна или несколько форм КЭГ. Число кошек с несколькими синдромами было указано не всегда, однако сообщается, что у 37,7 % было как минимум 2 синдрома [1, 7–15].

Тем не менее, в разных публикациях данные о распространенности каждой из этих клинических картин значительно различаются (табл. 2). Особенно это относится к МД и ЗГШ, при этом СИА несколько менее вариабельна, а КЭГ наименее вариабельна из всех. Эта вариабельность может быть отчасти обусловлена малым числом случаев в некоторых исследованиях. Второй причиной могут быть различия в описании клинической картины у разных наблюдателей. Например, один наблюдатель может описать кошку как страдающую от МД шеи, тогда как другой опишет эту кошку как имеющую ЗГШ. В противоположность этому, приведенные данные о распространенности КЭГ, которая чаще имеет характерный вид, различаются намного меньше.

Лишь в немногих статьях описаны особенности распределения очагов у кошек с АКСК. Часто поражаются такие области, как морда, голова, шея и ушные раковины, вентральная поверхность живота и конечности (особенно медиальные поверхности), а также спина [1, 9, 12, 15, 16]. Реже очаги располагаются на боковой поверхности грудной клетки / боках, в промежности, подмышечных впадинах и пояснично-крестцовой области [1, 9, 16]. Иногда описывают алопецию без изменений кожи и генерализованное или многоочаговое поражение [9, 11, 12, 16]. В отличие от собак, у кошек АКСК редко затрагивает лапы [1, 9, 15, 16].

Отит — распространенное клиническое проявление у собак с atopическим дерматитом [3]. У кошек отит, с вторичной инфекцией или без, описан в 20,9 % (48 из 230) случаев АКСК [1 9–12, 15, 17].

И наконец, существуют также «атипичные» клинические симптомы, относимые (предположительно или точно) на счет АКСК. К ним относится пододерматит (с участием плазматических клеток или без) [18, 19] и зуд без поражений кожи [20]. В некоторых случаях эти симптомы описываются как единственное проявление АКСК, тогда как в других они сопровождают более «типичные» проявления.

Возраст возникновения

Определить средний возраст развития АКСК несколько сложно из-за того, что во многих исследованиях сообщается только возраст при обращении к ветеринару или диапазон возрастов. Во многих случаях кошки попадали к своим владельцам уже взрослыми, поэтому таких сведений нет. Кроме того, примерный возраст возникновения можно вычислить путем «обратного отсчета», вычитая предположительную длительность болезни из возраста. Независимо от этого, возраст первого появления симптомов АКСК, по-видимому, широко варьирует от 6 месяцев до 15 лет [1, 8, 9, 11, 12, 14–16]. Однако по данным большинства публикаций, в большинстве случаев заболевание проявляется относительно рано, в среднем в возрасте от 0,5 до 4,8 лет [1, 8, 11, 12, 14, 15]. Эта картина сходна с описанной в двух крупномасштабных ретроспективных исследованиях. В одном из этих исследований медиана возраста возникновения составила 2 года, у 65 % пациентов первые симптомы появились в возрасте до 3 лет, и всего у 22 % заболевание развилось в возрасте более 7 лет [15]. Во втором исследовании средний возраст возникновения составил 3 года, при этом у 72 % животных первые симптомы появились в возраст

Таблица 2. Распространенность разных клинических проявлений АКСК по данным избранных публикаций

Ссылка	Число кошек с АКСК	МД (%)	СИА (%)	ЗМГШ (%)	КЭГ (%)
Moriello ^{[12]*}	3	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100)	0 (0,0)
Saridomichelakis ^{[11]*}	10	6 (60,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	2 (20,0)
Carlotti ^{[9]*}	10	6 (60,0)	6 (60,0)	8 (80,0)	2 (20,0)
Schleifer ^{[13]*}	10	6 (60,0)	0 (0,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
McDougal ^[8]	13	4 (30,8)	6 (46,2)	0 (0,0)	3 (23,1)
Reedy ^[7]	15	7 (46,7)	7 (46,7)	0 (0,0)	1 (6,7)
Ravens ^{[15]*,†}	29	6 (20,7)	21 (72,4)	23 (79,3)	10 (34,5)
Diesel ^{[14]*}	31	6 (19,4)	24 (77,4)	17 (54,8)	3 (9,7)
Hobi ^{[1]*}	100	18 (18,0)	57 (57,0)	56 (56)	26 (26,0)
Halliwel ^{[10]*,†}	42	23 (54,8)	29 (69,1)	0 (0,0)	19 (45,2)
Всего (%)	263 (100)	82 (31,2)	158 (60,1)	113 (43,0)	68 (25,9)

Значения в каждом столбце представляют собой число кошек с данным типом реакции в соответствующем исследовании, а значения в скобках — процент кошек с данным типом реакции. У многих кошек были реакции более одного типа; таким образом, суммы часто превышают общее число кошек в исследовании. Подобным образом, суммы процентов кошек с конкретным типом реакции часто больше 100 %. МД — милиарный дерматит; ЗМГШ — зуд морды, головы и шеи; СИА — самоиндуцированная алопеция; КЭГ — комплекс эозинофильной гранулемы.

* У отдельных кошек наблюдалось несколько клинических проявлений в сочетании.

† За исключением кошек с сопутствующей аллергией на слюну блох или корм.

те до 3 лет и только у 12 % заболевание развилось в возрасте старше 6 лет [1]. Эти результаты отличаются от данных более старой публикации, в которой у 5 из 10 кошек первые симптомы появились в возрасте 7 лет и старше [9].

Половая предрасположенность

В целом, по-видимому, АКСК чаще выявляется у кошек, чем у котов. Из 226 случаев подтвержденного АКСК (в качестве единственного диагноза), описанных в литературе, рассмотренной в рамках данного исследования, кошки составляли 58,4 % (132 из 226), тогда как коты — всего 41,6 % (94 из 226) [1, 7–9, 11–14]. Эти цифры следует рассматривать с некоторым скептицизмом, так как многие из этих работ представляли собой описания относительно малого числа случаев и не сравнивались с клинической популяцией в целом. Найдено всего две крупных публикации, в которых указана специфика пола у кошек с АКСК (в качестве единственного диагноза) [1, 15]. Однако соотношения полов в этих исследованиях были сходны с описанными выше (59,7 % кошек: 40,3 % котов).

В трех исследованиях оценивалось распределение по полу в случаях АКСК, когда в некоторых или во всех случаях присутствовала аллергия на слюну блох и / или на корм, либо ее нельзя было исключить во всех случаях из-за того, что владельцы не соблюдали рекомендации [15–16, 21]. Из этих 267 животных кошки и коты составляли 58,4 % (156 из 267) и 41,6 % (111 из 267), соответственно.

Сезонность

Необходимо отметить, что установление сезонного или несезонного характера заболевания у пациента несколько неопределенно, так как часто для этого приходится полагаться на слова владельца. Хотя проникательные владельцы в состоянии различить полную и частичную ремиссию, либо частичную ремиссию и отсутствие улучшений, не все способны на такие наблюдения.

О наличии или отсутствии сезонности сообщается в 141 случае диагноза АКСК, из которых в 75,2 % случаев заболевание было несезонным [1, 8, 9, 11, 12, 17]. У двух из этих кошек заболевание изначально развилось как сезонное, однако со временем симптомы стали несезонными [17]. Из 35 кошек с сезонным заболеванием дополнительные подробности сообщаются в 7 случаях. Из этих семи кошек у одной симптомы проявлялись весной, у одной весной и летом, у двух — с конца лета до ранней осени, у одной — весной и осенью, у одной — зимой и еще у одной симптомы соответствовали половому циклу [11, 12].

Еще в двух исследованиях оценивались популяции кошек с АКСК, включая кошек с сопутствующей аллергией на слюну блох или корм [15, 16]. Из этих 238 кошек у 70,2 % (167 из 238) симптомы были несезонными, тогда как у 29,8 % (71 из 238) симптомы проявлялись сезонно. Из кошек с несезонным заболеванием у 9,6 % (16 из 167) симптомы были несезонными всегда, 72,5 % (121 из 167) имели несезонные симптомы с сезонными обострениями, у 6 %

(10 из 167) симптомы прогрессировали с сезонных до несезонных, и у 12 % (20 из 167) были периодически нарастающие и ослабевающие симптомы. Из кошек с сезонным заболеванием у 25,4 % (18 из 71) симптомы появлялись весной, у 39,4 % (28 из 71) — летом, у 33,8 % (24 из 71) — осенью и у 46,5 % (33 из 71) — зимой [16]. У многих из этих кошек клинические симптомы присутствовали на протяжении двух или трех сезонов (преимущественно летом и осенью).

Породная предрасположенность и наследственность

В противоположность собакам, у которых показана различная степень породной предрасположенности, наследственности и / или предрасполагающих генетических полиморфизмов, о роли наследственности в аллергических заболеваниях кошек известно относительно мало. Одна из возможных причин этого — относительно малое количество чистопородных кошек по сравнению с метисами (домашняя короткошерстная и домашняя длинношерстная). Кроме того, из-за больших скрещивающихся между собой популяций бродячих кошек во многих регионах установить конкретные линии наследования крайне сложно. И наконец, многие породы кошек (и их метисы) бывает сложно различить неопытному человеку, тогда как многие породы собак часто имеют очень характерный внешний вид.

Тем не менее, имеются некоторые данные в пользу возможного наследственного компонента в развитии аллергического дерматита у кошек. В двух крупных ретроспективных исследованиях кошек с аллергиями доля абиссинской породы среди кошек с АКСК была непропорционально большой [15, 16]. По данным крупного ретроспективного исследования > 8000 кошек в Финляндии, среди кошек с признаками «кожной аллергии» наблюдалась повышенная доля абиссинской породы (а также сомалийской и оцикет) (отношение рисков 2,1 для всех трех пород) [22]. В другом ретроспективном исследовании 502 кошек с аллергическим и неаллергическим дерматитом абиссинские кошки присутствовали только в группе «дерматита, не связанного с гиперчувствительностью к слюне блох» [1]. Однако, клиническую значимость этих данных сложно оценить, поскольку данная порода составляла лишь небольшую часть исследованных кошек (всего 10 кошек). Абиссинские кошки и их метисы часто упоминаются также в более мелких исследованиях, хотя в большинстве этих исследований их долю обычно не сравнивали с распространенностью этой породы в общей популяции кошек в клинике [7, 13, 23, 24].

Также опубликовано небольшое число работ, описывающих клинические случаи семейного ал-

лергического дерматита. В одном описанном клиническом случае у трех кошек из одного помета развился зуд разной степени и самоиндуцированная алопеция головы и шеи, которые начались в возрасте примерно 6 месяцев [12]. К возрасту 1 года симптомы расширились, кошки кусали себя за лапы и неистово вылизывали живот. Соскобы кожи, анализ кала методом флотации, отоскопия, цитологическое исследование содержимого слухового прохода и исследование поверхностного детрита не выявили паразитов или инфекционных причин зуда. Зуд также не уменьшился после обработки средствами против блох, ивермектина и исключаящей диеты. Были сделаны внутрикожные пробы и начата иммунотерапия по результатам. У двух кошек эффект был превосходным и симптомы отсутствовали большую часть года, а у третьей кошки симптомы значительно ослабли. Интересно, что у матери этих котят осенью появлялись корочки на голове и шее, а также алопеция вентральной поверхности живота. К сожалению, разрешения на обследование этой кошки получить не удалось. Еще в одной публикации упоминается, что у 5 из 16 кошек с атопическим дерматитом были родственники первой степени (однопометники или родители), имевшие сходные симптомы, однако дальнейших подробностей не предоставлено [17].

Еще в двух работах описываются кошки с поражениями и / или клиническими симптомами, характерными для аллергического дерматита, которым не были поставлены конкретные диагнозы. В одной из них описаны три близкородственные абиссинские кошки, у которых развился интенсивный зуд, дерматит с корочками, ринит, конъюнктивит, эозинофилия в периферической крови и повышение общего содержания IgE в сыворотке [25]. Однако не ясно, жили ли все пораженные кошки в одном доме на момент развития заболевания (в возрасте между 12 и 18 месяцами). Кроме того, не упоминается, какие способы использовались для исключения аллергии на блох, корм или неаллергических причин дерматита. Во второй работе описаны 7 норвежских лесных кошек, у которых развились незаживающие хронические язвы и / или линейные гранулемы [26]. Ни у одной из них не было зуда. У всех кошек был один отец, и они родились либо от одной и той же кошки, либо от ее дочери. Подробных сведений по всем кошкам не сообщается, и указывается, что симптомы появились в возрасте от 5 до 15 месяцев, при этом некоторые очаги, возможно, присутствовали уже в недельном возрасте. Все эти кошки жили в разных домах. К сожалению, не предпринималось попыток установить какие-либо связанные аллергические или неаллергические заболевания, поэтому достоверно отнести эти поражения на счет АКСК (или любого другого аллергического заболевания) нельзя.

Некожные клинические признаки, связанные с АКСК

Истинная частота развития некожных клинических признаков у кошек с АКСК неизвестна. В большинстве публикаций с дерматологическим уклоном некожные симптомы вообще не упоминаются; это может быть связано как с их отсутствием, так и с тем, что их просто не фиксировали и не описывали в публикации. Либо, сопутствующие некожные симптомы могли маскироваться противовоспалительной терапией, назначенной в связи с кожным заболеванием.

Специальное упоминание некожных симптомов встречается в семи рукописях [1, 9–12, 15, 17]. В одной из них в исследование включили некоторое количество кошек с сопутствующей аллергией на блох (11 из 45) и / или корм (6 из 45), обе из которых предположительно находились в ремиссии при постановке диагноза [15]. Из 230 кошек, описанных в этих 7 работах, у 8,3 % (19 из 230) описывается какая-либо форма респираторного заболевания, в том числе чихание у пяти, астма у трех и неуказанные респираторные симптомы у 11 [1, 10, 11, 15]. Конъюнктивит описан у 4,8 % (11 из 230) кошек, а неуказанные желудочно-кишечные симптомы — у 3,9 % (9 из 230) [1, 11, 15]. Всего описано 39 случаев некожных симптомов; однако у нескольких из этих кошек было более одного нарушения (например, ринит и конъюнктивит). Поскольку эти работы включают лишь малую часть описанных случаев АКСК, неясно, можно ли обобщить эти данные на всю популяцию кошек с атопией.

Связь АКСК с аллергией на слюну блох или корм. Во многих работах, описывающих серии случаев АКСК, кошки с аллергией на слюну блох или корм специально исключались для большей ясности. По этой причине данная информация представлена в относительно малом числе работ, что ограничивает возможности оценки частоты других аллергических заболеваний кожи, сопутствующих АКСК. В целом в этих публикациях описана 321 кошка с АКСК, из них у 74 кошек имелась сопутствующая аллергия на слюну блох и (или) корм [14, 15, 22, 23, 26]. Если оценивать всех этих кошек как одну группу, аллергия на слюну блох в сочетании с АКСК встречалась у 16,5 % (53 из 321) кошек, описанных в этих исследованиях. Сопутствующая пищевая аллергия наблюдалась у 5,9 % (19 из 321) пациентов, и 0,6 % (2 из 321) пациентов страдали от всех трех нарушений. Эти данные следует интерпретировать с осторожностью, так как эти конкретные работы были посвящены АКСК, поэтому некоторые случаи аллергии на корм или блох могли остаться незамеченными или быть исключены на основании индивидуальных различий в диагностических критериях. Альтернативно, кошки с аллергией на блох, которых нача-

ли активно обрабатывать средствами против блох осенью или зимой, могли быть ошибочно отнесены к страдающим от сезонного аллергического дерматита, характерного для АКСК.

Эти цифры могут ввести в некоторое заблуждение, так как данные о распространенности сопутствующей аллергии на слюну блох или корм очень сильно различаются в разных публикациях. В частности, кошки с АКСК и сопутствующей аллергией на слюну блох составляли 100 %, 48,5 %, 33,3 %, 24,4 % и 0 % случаев, описанных в соответствующих исследованиях [15, 16, 23, 24, 27]. Причина такой крайней вариативности неясна. Однако обзор другой работы одного из тех же авторов, охватывающей тот же период времени, дает основания полагать, что аллергия на слюну блох у кошек просто является редким диагнозом (3,7 % из 1497 случаев) в этом учреждении [28]. Данное учреждение находится в верхней северо-восточной части США и, возможно, что малое число описанных случаев аллергии на блох может отражать относительно малую популяцию блох в целом (из-за географического положения), а не сниженную распространенность аллергии на них.

Другие возможные причины различий в описанной частоте аллергии на слюну блох включают появление в последнее время более удобных в использовании и эффективных средств против блох, а также индивидуальные различия в критериях диагностики аллергии на слюну блох. Например, один исследователь мог поставить диагноз аллергии на слюну блох исключительно на основании клинического ответа на инсектицидные средства, тогда как другим требовались также положительные результаты серологических исследований или внутрикожной пробы, либо реакция на провокацию живыми блохами. И наконец, нельзя исключить, что в некоторых случаях аллергия на слюну блох могла остаться недиагностированной из-за переменных, затрудняющих оценку, например, если владелец не соблюдал рекомендации (и не сказал об этом).

В отличие от аллергии на слюну блох, данные о пищевой аллергии менее вариативны; по данным трех исследований, от нее страдали 13,3 %, 6,1 % и 4,6 % кошек, а по данным двух последних исследований — 0 % [15, 16, 23, 24, 27].

Прочие заболевания спектра АСК

Пищевая аллергия у кошек

В связи с поразительным клиническим сходством между АКСК и пищевой аллергией необходимо назначить строгую исключающую диету, чтобы установить и / или исключить диагноз пищевой аллергии у кошки, прежде чем начинать диагностику АКСК. Как и у собак, необходимо соблюдать строгую диету (только назначенный корм и вода), либо состоящую из новых ингредиентов (готовую или домашнюю),

либо гидролизованную [28, 29]. В начале кормления пробной диетой допустимы противовоспалительные препараты для облегчения клинических симптомов и улучшения качества жизни животных и их владельцев. В некоторых случаях может потребоваться вторая пробная диета, чтобы достоверно исключить пищевую аллергию.

При обзоре литературы (1982–2014) было найдено 243 кошки с диагнозом пищевой аллергии. О сопутствующем АКСК сообщалось у 2,4 % (24 из 243) кошек, а АД — у 0,002 % (2 из 243), при этом только у одной кошки были одновременно АКСК и АД. Однако следует отметить, что в этих цифрах присутствует систематическая погрешность, так как для большинства публикаций отбирали кошек с подтвержденной пищевой аллергией.

В 10 исследованиях [30–39] был указан возраст возникновения клинических симптомов, и у 27 % из этих 95 кошек (26 из 95) клинические симптомы появились в возрасте до 12 месяцев. Возраст возникновения заболевания варьировал от 3 месяцев до 13 лет, среднее от 3,4 до 4,9 лет. Медиану возраста возникновения невозможно определить по опубликованным данным. Домашние короткошерстные кошки преобладали, хотя присутствовало также небольшое число чистопородных кошек. В одном исследовании был вычислен повышенный риск у сиамских кошек (ОР 5,0) по сравнению с популяцией пациентов клиники в целом [40]. Соотношение кошки: коты (если сообщалось) составляло 1,4:1 [30–40].

Описания клинических симптомов различны, поэтому трудно сделать выводы о «типичных» клинических проявлениях. Данные девяти исследований 153 кошек с пищевой аллергией либо содержат описание конкретных типов реакций (например, МД, ЗГШ, СИА, КЭГ), либо позволяют экстраполировать данные на один или несколько из этих типов [1, 14, 30, 31, 34, 36–39, 41]. Зуд головы и шеи описан у 42 % (65 из 153), СИА у 52 % (80 из 153), МД у 31 % (47 из 153) и КЭГ у 18 % (28 из 153) кошек. Зуд присутствовал

неизменно. Прочие описанные кожные симптомы включали крапивницу [35], незудящие кожные узелки [32] и плазмоцитарный пододерматит [42].

Часто упоминалось поражение ушей, однако было неясно, относилось ли это к ушной раковине или слуховому проходу. Некожные симптомы были описаны в пяти исследованиях; желудочно-кишечные симптомы (такие как вздутие живота, рвота и диарея) отмечены у 18 % (15 из 83) кошек [31, 33, 34, 39, 43], конъюнктивит — у 12 % (9 из 75) [1, 31], респираторные симптомы у 11 % (7 из 61) и гиперактивность у одной кошки [35]. Благоприятный ответ на глюкокортикоиды в дозах, снижающих зуд, внутрь или местно (в 1 случае) описан в 85 % (23 из 27) случаев [37, 39], тогда как в другом исследовании не отмечено ответа на инъекционные глюкокортикоиды [41].

В этих исследованиях диагноз пищевой аллергии ставился на основании результатов пробной гипоаллергенной диеты с ограниченным содержанием антигенов или новым источником белка, выбранной на основании анамнеза кормления кошки. Диету применяли от одной до 13 недель, что обычно определялось временем разрешения клинических симптомов без сопутствующего применения противовоспалительных препаратов. В одном исследовании, хотя это не очень правильно, провокацию не делали, так как клинические симптомы кошек полностью разрешились [41], а во втором провокацию применяли всего в 59 % (10 из 17) случаев по той же причине [31]. В связи с отсутствием провокации для подтверждения диагноза пищевой аллергии предположение о том, что у кошек без провокации действительно была гиперчувствительность к корму, необходимо интерпретировать с осторожностью. Время до клинического рецидива после пищевой провокации сообщается в трех исследованиях [35, 37, 39] и варьирует от 15 минут до 18 дней. В 60 случаях были указаны провоцирующие аллергены, которые показаны в таблице 3.

Таблица 3. Провоцирующие аллергены, описанные у кошек с нежелательными реакциями на корм в избранных опубликованных исследованиях

	Число кошек	Ягнати́на (%)	Птица (%)	Рыба (%)	Говядина (%)	Молоч. продукты (%)	Яйца (%)	Готовый корм (%)
Leistra ^[32]	19	6 (31,6)	13 (68,4)					
Guaguere ^[34]	10			2 (20)	4 (40)	3 (30)	1 (10)	
Denis ^[33]	9	9 (100)						
White ^[31]	8			6 (75)	1 (7,2)	2 (25)		
Vogelnest ^[39]	14		1 (7,2)	2 (14,3)				10 (71,4)
Bcero (%)	60 (100)	15 (25)	14 (23,3)	10 (16,7)	5 (8,3)	5 (8,3)	1 (1,7)	10 (16,7)

Астма кошек

Астма — распространенное воспалительное заболевание нижних дыхательных путей со значительной заболеваемостью, иногда приводящее к смерти. С клинической и патогенетической точки зрения астма кошек очень сходна с астмой у человека, что оправдывает использование кошек в качестве модели заболевания. Как и у людей, у больных кошек наблюдается спонтанная и естественная чрезмерная возбудимость дыхательных путей, приводящая к обратимому сужению бронхов [44]. Астма кошек обусловлена гиперчувствительностью 1 типа к взвешенным в воздухе аллергенам и характеризуется преобладанием цитокинов Т-хелперов 2 типа (интерлейкин (ИЛ) — 5, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-13) [40, 44–47].

У больных кошек проявляется гиперреактивность бронхов, сопровождающаяся воспалением нижних дыхательных путей, что приводит к одышке со свистящими шумами при выдохе, хроническому кашлю и непереносимости физических нагрузок. Клинические симптомы, наблюдаемые во время приступа астмы, обусловлены различными факторами, например, обратимым спонтанным сужением бронхов (сокращением гладкой мускулатуры дыхательных путей), отеком слизистой оболочки бронхов, чрезмерной выработкой слизи и хроническим ремоделированием дыхательных путей. Обычно, у кошек с астмой хроническое воспаление дыхательных путей присутствует независимо от наличия клинических симптомов. В таком воспалении преобладают эозинофилы, представляющие собой основные эффекторные клетки данного воспалительного процесса. Они инфильтрируют подслизистую основу, и возникающее в результате повреждение может привести к слущиванию эпителия [45, 48, 49]. У кошки с астмой возможны такие признаки, как острая экспираторная одышка с расстройством дыхания, дыхание с открытым ртом, гипервентиляция, учащенное дыхание, бледность, цианоз и коллапс. Клинические

симптомы обычно обратимы при применении глюкокортикоидов в сочетании с бронхорасширяющим средством и кислородом. В некоторых случаях хронический кашель может быть единственным наблюдаемым признаком. При аускультации выявляются свистящие шумы и крепитирующие хрипы на выдохе. Выстукивание грудной клетки может давать коробочный звук из-за хронического перерастяжения легких. Между приступами бронхоспазма результаты аускультации могут быть полностью нормальными. Следует помнить, что кашель у кошек внешне может напоминать рвоту, так как у многих кошек приступ кашля заканчивается рвотными позывами, как при отрывании шерсти. У молодых или более активных кошек часто отмечают непереносимость физических нагрузок [40, 45, 47–49].

Диагноз астмы кошек

Как и при АКСК, специфических стандартных методов диагностики астмы у кошек не существует. В связи с недостаточной доступностью оборудования и техническими сложностями спирометрию и плетизмографию всего тела для диагностики и контроля течения астмы кошек используют редко [49]. Диагноз ставится на основании анамнеза, клинических признаков, исследования грудной полости визуальными методами (рис. 7), бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и цитологического исследования [46, 49–51]. Очень важно исключить другие заболевания, по клинико-патологическим признакам сходные с астмой, включая хронический бронхит, паразитов дыхательных путей, заболевания сердца, пневмоторакс, выпот, опухоли, инородные тела, бактериальные и вирусные инфекции.

Визуальное исследование грудной полости (рентгенография или компьютерная томография)

Рентгеновские снимки часто показывают усиленный бронхиальный рисунок с утолщением стенок бронхов из-за околобронхиального инфильтрата, на-

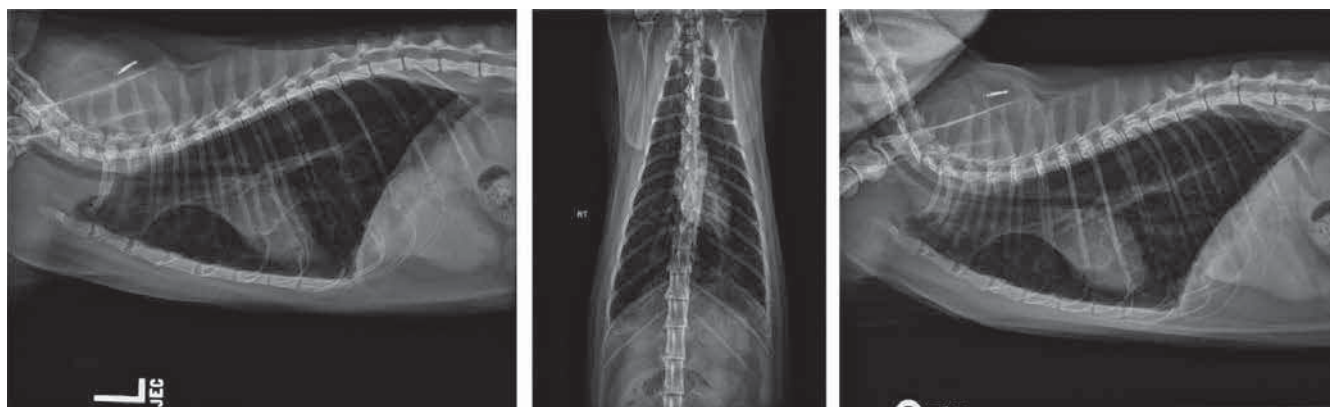


Рис. 7. Рентгеновский снимок грудной полости кошки с астмой. В трех проекциях [левая боковая (а), грудинная (b) и правая боковая (с)] видно затемнение с плотностью мягких тканей с воздушной бронхограммой и стиранием рисунка сосудов легких по краям (перерастяжение легких).

поминающий «бублики» или «рельсы». Часто наблюдается перерастяжение легких, приводящее к уплотнению диафрагмы. Также описывают локальный ателектаз, чаще всего со спадением правой средней доли. Присутствие воздуха в желудке и пищеварительном тракте может быть связано с заглатыванием воздуха, сопровождающим одышку. Однако у некоторых кошек с астмой рентгенография грудной клетки не показывает отклонений. Компьютерную томографию (КТ) можно использовать в дополнение к рентгенографии для обследования кошек с астмой. Цилиндр из плексигласа позволяет получить снимки при легкой седации или без седации. Хотя КТ — информативный способ дифференциации кошек с астмой от здоровых, она не позволяет отличить астму от других заболеваний нижних дыхательных путей.

Отбор проб из дыхательных путей

Цитологическое исследование жидкости после БАЛ — ключ к дифференциации от хронического бронхита. Тогда как маркером хронического воспаления бронхов являются нейтрофилы, для астмы характерно эозинофильное воспаление. У здоровых кошек эозинофилы составляют 6–7 % (до 18 %) всей клеточной популяции в жидкости, полученной при БАЛ. Бронхиальная эозинофилия определяется как количество эозинофилов более 17–20 % [49–53]. В случае терапии глюкокортикоидами ее следует приостановить за 48 ч до эндоскопического исследования дыхательных путей и сбора жидкости. Хотя для исключения инфекционных болезней у кошек с астмой рекомендуется микробиологический посев, результаты чаще всего отрицательные. Астма у кошек редко осложняется бактериальной инфекцией.

Дополнительные диагностические исследования

Могут потребоваться другие диагностические исследования для подтверждения астмы и исключения других дифференциальных диагнозов. Они включают общий клинический анализ крови (эозинофилия в периферической крови — непостоянный признак у кошек с астмой), анализ кала (методом флотации по Берману для поиска *Aelurostrongylus abstrusus* и *Eucoleus aerophilus*) и исследование на дирофиляриоз (для исключения инвазии *Dirofilaria immitis*).

Специфические дифференциальные диагнозы, которые необходимо рассмотреть и исключить для постановки правильного диагноза АКСК

Так как клинические проявления АКСК невероятно вариабельны, при обследовании кошки с потенциальным АКСК приходится рассматривать большое количество дифференциальных диагнозов. Многие другие кожные и нежные заболевания также могут

проявляться в форме папул с корочками, алопеции, зуда головы и шеи и кожных бляшек с эрозией.

Эктопаразиты

Кроме блох, у кошек встречаются другие наружные паразиты, вызывающие зуд и / или дерматит, которых необходимо идентифицировать или исключить, прежде чем приступить к обследованию на аллергическое кожное заболевание. К ним относятся вши, чесоточные клещи *Demodex* (особенно *D. gatoi*), *Notoedres*, *Cheyletiella*, *Otodectes*, клещи *Trombiculid* (краснотелки; *Neotrombicula/Eutrombicula* и *Walbachia*) и *Lynxacarus* [54–61]. Хотя все эти клещи могут поражать почти любую часть тела, некоторые предпочитают определенные области, что может помочь практикующему врачу составить список дифференциальных диагнозов. Клещи *Notoedres*, *Otodectes* и *Trombiculid* часто вызывают поражения на морде, голове и ушах / ушных раковинах [55, 58, 61–65]. *Cheyletiella* и *Lynxacarus* чаще поражают спину и (в случае *Lynxacarus*) промежность, каудолатеральные поверхности бедер и основание хвоста [54, 59, 65].

Информативные диагностические методы идентификации данных клещей включают поверхностные соскобы кожи (*D. gatoi*, *Notoedres*, *Cheyletiella*, эктопические клещи *Otodectes* и тромбикулиды), глубокие соскобы кожи (*D. cati*), непосредственное исследование выдернутой шерсти (*D. gatoi*, *Lynxacarus* и пока неназванный третий вид кошачьих клещей *Demodex*), сбор и исследование поверхностного дермита (*Cheyletiella* и эктопические клещи *Otodectes*), мазки-отпечатки с пораженных участков кожи, сделанные с помощью клейкой ленты (*Notoedres*, *D. gatoi*, эктопические клещи *Otodectes*, *Cheyletiella* и тромбикулиды), мазки из слухового прохода или взятие материала кюреткой Фолькмана (*Otodectes* и *D. cati*), а также непосредственный осмотр пораженных участков с помощью лупы или отоскопа (*Otodectes*, тромбикулиды и *Cheyletiella*) [55, 57, 61, 64–67]. Иногда клещи выявляются при анализе кала [55, 57, 67, 68–70]. Так как многие из этих клещей могут заражать других кошек, стоит взять образцы также у животных, бывших в контакте (которые в случае отсутствия симптомов реже стряхивают с себя / заглатывают этих клещей) [57]. И наконец, в случае клещей, которых очень сложно обнаружить (особенно *D. gatoi*), может потребоваться симптоматическое лечение и наблюдение после лечения.

Блошинный аллергический дерматит

Одним из наиболее важных дифференциальных диагнозов при АКСК является блошинный аллергический дерматит (БАД). Распространенность блох (и связанных с ними аллергий) зависит от географической зоны. Например, для блох благоприятен жар-

кий влажный климат, а в сухих регионах или на большой высоте над уровнем моря они чувствуют себя не так хорошо [71]. Наиболее распространенным видом, паразитирующим на кошках во всем мире, является *Ctenocephalides felis subsp. felis*, хотя на некоторых территориях встречаются и другие роды блох [71, 72].

Истинную распространенность заражения блохами и БАД у кошек сложно оценить, так как много случаев выявляется и лечится на уровне ветери-

нарного врача общей практики. Действительно, в одном крупном одноцентровом ретроспективном исследовании 1407 кошек с кожным заболеванием блохи были обнаружены всего у 7,0 % (99 из 1407) от общего числа дерматологических пациентов, а БАД — всего у 4,9 % (70 из 1407) кошек [16]. В противоположность этому, АД был установлен у 29 % из 502 кошек в крупном многоцентровом ретроспективном исследовании [1]. Эта вариабельность может быть частично обусловлена географическими раз-

Таблица 4. Основные дифференциальные диагнозы при atopическом кожном синдроме кошек

Тип реакции	Основной дифференциальный диагноз
Милиарный дерматит	Блохи Блошиный аллергический дерматит Пищевая аллергия Дерматофития Бактериальный фолликулит <i>Otodectes cynotis</i> <i>Cheyletiella</i> spp. Листовидная пузырчатка Лекарственная сыпь
Самоиндуцированная алопеция	Блохи Блошиный аллергический дерматит Пищевая аллергия <i>Demodex gatoi</i> Дерматофития Малассезиозный дерматит Психогенная алопеция Заболевание нижних мочевыводящих путей
Зуд головы и шеи	Блохи Блошиный аллергический дерматит Пищевая аллергия <i>Demodex gatoi</i> <i>Notoedres cati</i> <i>Otodectes cynotis</i> Дерматофития Поверхностная и глубокая бактериальная инфекция Малассезиозный дерматит Вирусные заболевания (герпесвирус, папилломавирус, кальцивирус, поксивирус, вирус лейкоза кошек) Новообразования кожи (кожная лимфома, мастоцитомы, плоскоклеточный рак) Нежелательная реакция на спот-он препараты Лекарственная реакция (например, метимазол) Листовидная пузырчатка Первичный гиперпаратиреоз
Комплекс эозинофильной гранулемы (незаживающая язва, эозинофильные бляшки, линейная гранулема, гранулема ротовой полости)	Блохи Блошиный аллергический дерматит Пищевая аллергия Микобактериоз Ноккардиоз Грибковое заболевание (споротрихоз) Вирусные заболевания Новообразования кожи (кожная лимфома, мастоцитомы, плоскоклеточный рак) Глубокая бактериальная инфекция Стерильные гранулематозные заболевания кожи (например, ксантоматоз)

личиями в распространении блох. Упомянутое выше одноцентровое исследование [16] проводилось в верхней северо-восточной части США с длинными суровыми зимами, которые, возможно, ограничивают популяцию блох. В противоположность этому, случаи, оценивавшиеся в многоцентровом исследовании [1], были из самых разнообразных областей, включая Францию, Германию, Швейцарию, юго-восток США, Бельгию, Швецию, Эстонию и Великобританию. Во многих этих регионах климат умеренный или даже субтропический, что, как можно ожидать, благоприятно для блох.

Специфические клинические критерии диагноза БАД у кошек еще не разработаны. В отличие от собак, у которых симптомы аллергии на слюну блох часто очень четкие, БАД у кошек может проявляться в форме любого из четырех типов клинической реакции: МД, СИА, ЗМГШ и КЭГ [1, 73]. Кроме того, у кошек возможен генерализованный, локальный или очаговый зуд, при этом связанные экскориации и другие признаки самотравмирования могут присутствовать или отсутствовать. Кроме того, аллергия на слюну блох может проявляться в сочетании с другими формами аллергического дерматита [23, 24, 27]. По этим причинам выявление и исключение БАД является решающей стадией диагностического обследования любой кошки с подозрением на АКСК.

Исторически предложено несколько методов подтверждения диагноза БАД, включая внутридермальную инъекцию экстракта цельных блох, либо экстракта антигенов слюны блох; серологическое исследование для определения специфических IgE к блохам или их слюне; оценку активации базофилов после провокации экстрактами блох; и провокация с помощью живых блох [74–77]. Из этих способов провокация живыми блохами наиболее близко имитирует клинический сценарий и, следовательно, должна быть наиболее «специфичным» методом подтверждения диагноза БАД. Однако для успешного выполнения этот способ требует некоторых навыков и инфраструктуры, и провокация живыми блохами трудноосуществима и неэтична в клинической практике.

Хотя эти методологии по-прежнему можно использовать, чтобы убедить владельца-«отрицателя блох», появление доступных, эффективных и простых в применении средств для борьбы с блохами в последнее время вывело большинство из этих процедур из употребления, кроме, возможно, в научных целях. Как результат, диагноз БАД теперь часто ставится по результатам мероприятий по полному уничтожению блох в течение 9–12 недель. Агрессивные мероприятия по борьбе с блохами обычно включают одновременное применение нескольких

Таблица 5. Клинико-диагностические критерии для постановки диагноза atopического кожного синдрома кошек

Диагностические критерии дерматита вследствие гиперчувствительности, не связанного с реакцией на блох	Диагностические критерии дерматита вследствие гиперчувствительности, не связанного с реакцией на блох, если гиперчувствительность к слюне блох исключена
Поражение как минимум двух частей тела	Наличие зуда при возникновении симптомов
Присутствие как минимум двух из четырех типов клинической картины: • Симметричная алопеция • Милиарный дерматит • Эозинофильный дерматит • Эрозии/язвы на голове и шее	Присутствие как минимум двух из четырех классических типов клинической реакции: • Симметричная алопеция • Милиарный дерматит • Эозинофильный дерматит • Эрозии/язвы на голове и шее
Симметричная алопеция	Поражение как минимум двух областей
Любые поражение на губах	Милиарный дерматит в качестве преобладающей реакции
Эрозии или язвы на подбородке или шее	Эозинофильный дерматит или симметричная алопеция или эрозии/изъязвления на голове, морде, губах, ушах или шее
Отсутствие поражений на крупе	Несимметричная алопеция на крупе, хвосте или тазовых конечностях
Отсутствие несимметричной алопеции на крупе или хвосте	Симметричная алопеция на животе
Отсутствие узелков или опухолей	Отсутствие эрозий/язв на грудных конечностях
	Отсутствие поражений на груди или в подмышечных областях
	Отсутствие узелков или опухолей
Выполнение пяти из восьми критериев позволяет поставить диагноз дерматита вследствие гиперчувствительности, не связанного с реакцией на блох с чувствительностью 75 % и специфичностью 76 %	Выполнение шести из десяти критериев позволяет поставить диагноз дерматита вследствие гиперчувствительности, не связанного с реакцией на блох, с чувствительностью 90 % и специфичностью 83 %

препаратов, действующих на взрослые и ювенильные стадии. Для этого к препарату, убивающему взрослых блох, может добавляться регулятор роста насекомых (обычно аналог гормона ювенильных форм или ингибитор синтеза хитина). Альтернативно, некоторые препараты для уничтожения взрослых блох действуют на разные стадии развития, либо действуют достаточно быстро, чтобы блохи погибли, не успев отложить яйца.

Эффективные программы борьбы с блохами также должны включать определенную степень контроля блох в окружающей среде. И помещения, и внешние территории можно обрабатывать регуляторами роста насекомых (в частности, пирипроксифеном, стабильным при УФ-облучении) для снижения жизнеспособности любых незрелых стадий блох в окружающей среде. Регулярная уборка пылесосом может помочь удалить яйца и некоторое количество личинок блох.

Распространенные причины «неэффективной борьбы с блохами» включают отсутствие обработки всех животных, находящихся в контакте (включая собак и мелких млекопитающих); выпуск пациента (или других животных в доме) на свободный выгул в период пробных обработок; мытье пациента после нанесения некоторых средств против блох для местного применения; и невнимательность к потенциальным другим источникам блох (например, постоянное «рассеивание» яиц блох в таких зонах, как сарай или подполье, дикими животными).

Полное разрешение симптомов обычно подтверждает диагноз БАД в качестве самостоятельной нозологической единицы, хотя акарицидные эффекты некоторых более новых препаратов против блох (например, изоксазолинов) несколько осложняют такую интерпретацию.

Частичное разрешение дает основания предполагать наличие одной или нескольких сопутствующих причин зуда / дерматита. Полное отсутствие эффекта говорит о том, что у кошки нет аллергии на блох, либо режим борьбы с блохами имеет существенные недостатки.

Стафилококковая инфекция и чрезмерный рост дрожжей *Malassezia*

Чрезмерный рост / инфекции, вызванные стафилококками и дрожжами *Malassezia*, очень часты у кошек с аллергией. Обычно они проявляются симптомами, варьирующими от покраснения до пустул и себореи. В связи с клиническим сходством между такими инфекциями и некоторыми клиническими проявлениями АКСК (зуд головы и шеи, эозинофильные бляшки, покраснение и шелушение) важно исключить такие инфекции, чтобы получить более точное представление о тяжести аллергического заболевания.

Данные о распространенности поверхностной пиодермы на фоне аллергий, вызванной стафилококками, у кошек относительно мало. Однако ретроспективное исследование показало, что 22 из 45 (48,9 %) кошек являлись носителями стафилококков на поверхности своей кожи [15]. Это исследование [15] подтвердило, что инфекция, если присутствует, обычно вызывается коагулазоположительными и коагулазоотрицательными видами *Staphylococcus*. Помимо прочих, *S. pseudintermedius* и *S. aureus* — виды, чаще всего выделяемые от здоровых кошек и кошек с кожными поражениями [78]. Исследования людей и собак с атопией показали повышенную адгезию и колонизацию *Staphylococcus* на роговых клетках кожи [79–82]; однако неизвестно, наблюдается ли это также у кошек с АКСК.

Опубликовано всего три исследования [15, 83, 84] по оценке чрезмерного роста / инфекции, вызванной дрожжами *Malassezia*. В одном исследовании с участием 18 кошек с аллергией чрезмерный рост *Malassezia spp.* был обнаружен цитологически у большинства из них более чем на одном участке кожи: на морде (61,1 %; 11 из 18), на вентральной поверхности шеи (33,3 %; 6 из 18), на животе (33,3 %; 6 из 18), в слуховом проходе (22,2 %; 4 из 18), на подбородке (11,1 %; 2 из 18), на ушной раковине (11,1 %; 2 из 18), в межпальцевых пространствах (5,6 %; 1 из 18) и в когтевых складках (5 %; 1 из 18) [83]. За этим исследованием последовало второе [84], проведенное для сравнения микрофлоры слуховых проходов здоровых кошек, кошек с аллергией и системным заболеванием. Оно показало значительно большее количество микроорганизмов *Malassezia* и бактерий в ушах кошек с аллергией и системным заболеванием по сравнению со здоровыми. Кроме того, у кошек с аллергией количество бактерий (но не дрожжей) было значительно выше, чем у кошек с системным заболеванием. И наконец, в ретроспективном исследовании 45 кошек с АКСК сообщается о гораздо меньшей распространенности дерматита, вызванного *Malassezia* (3 из 45 кошек; 6,7 %) [15].

В связи с сильными различиями (6,7–61,1 %) в распространенности чрезмерного роста дрожжей (и, возможно, бактерий) и инфекций у кошек с аллергией, кошкам с АКСК необходимо цитологическое исследование кожи и слуховых проходов для выявления таких инфекций. Как и у других видов, результаты цитологического исследования необходимо рассматривать с учетом клинической картины и анамнеза. При наличии таких инфекций они могут способствовать зуду. Рекомендуется пролечить такие инфекции местными и / или системными антимикробными средствами, прежде чем начинать диагностическое обследование кошки на аллергическое заболевание кожи, чтобы луч-

ше оценить истинную тяжесть АКСК. Кроме того, оценка на кожные инфекции необходима для более эффективного лечения АКСК и оптимизации ответа на препараты против воспаления / зуда.

Диагноз АКСК

В связи с огромным разнообразием клинической картины АКСК предпринимались попытки разработать набор или наборы критериев, которыми практикующий ветеринар мог бы руководствоваться при постановке клинического диагноза АКСК, как описано для атопического дерматита собак [85–87]. Однако до настоящего времени эквивалентный набор критериев пока не разработан. Крупный ретроспективный анализ не смог показать каких-либо четких различий между клинической картиной у кошек с АКСК и у кошек с пищевой аллергией, за исключением значительно большей распространенности себореи при АКСК [1, 85]. Хотя поражение морды у кошек с пищевой аллергией было более постоянным признаком, различие не было статистически значимым.

Хотя критерии, позволяющие дифференцировать АКСК от пищевой аллергии у кошек, пока не установлены, разработано два набора критериев, которые помогают дифференцировать кошек с дерматитом из-за гиперчувствительности, не связанным с блохами (ДГНБ; чаще всего АКСК, пищевая аллергия или оба нарушения) от дерматита по другим причинам, включая аллергию на блох и инфекционные причины зуда (табл. 5) [85]. Первый набор критериев предназначен для дифференциации случаев ДГНБ от других распространенных причин зуда или дерматита. Наличие хотя бы пяти из приведенных критериев позволяет поставить диагноз ДГНБ с умеренной чувствительностью и специфичностью. Второй набор критериев используется, если аллергия на слюну блох исключена. В этом случае наличие как минимум шести из критериев позволяет поставить диагноз ДГНБ с высокой чувствительностью и специфичностью от умеренной до высокой. Ни один из наборов критериев не заменяет тщательного обследования на инфекции, паразитов или другие причины зуда. Однако полностью исключить некоторые дифференциальные диагнозы (например, *D. gatoi*) бывает сложно. Таким образом, использование клинических критериев помогает подтвердить диагноз АКСК. Действительно, если другие заболевания исключены и пациент соответствует одному или обоим из наборов критериев, диагноз пищевой аллергии или АКСК очень вероятен. В таком случае практикующий врач может быть обоснованно уверен, что назначение одной или нескольких пробных исключающих диет для дифференциации двух заболеваний приемлемо.

Аллергопробы и АКСК

Аллергопробы следует проводить только после того, как диагноз АКСК установлен путем исключения других диагнозов. Аллергопробы не являются диагностическими. Они только подтверждают клинический диагноз АКСК и позволяют установить, какие аллергены могут вызывать заболевание и должны быть выбраны для аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), если это предпочтительный способ лечения [88]. АСИТ у кошек можно подбирать по результатам внутрикожной пробы (ВКП) или серологического исследования на аллерген-специфические IgE. К сожалению, число исследований, в которых критически оценивались ВКП и определение аллерген-специфических IgE у кошек, очень мало, и, хотя клиницисты предпочитают первый способ, определение аллерген-специфических IgE — техника, чаще всего используемая практикующими врачами. Неудобство ВКП для обычного практикующего ветеринара связано не только со стоимостью хранения аллергенов, но и с большей сложностью интерпретации результатов ВКП у кошек по сравнению с другими видами (собаками и лошадьми).

Кроме технических различий между двумя методами, следует помнить, что ВКП обнаруживает присутствие аллерген-специфических IgE, связанных с тучными клетками кожи, тогда как анализ сыворотки выявляет присутствие циркулирующих аллерген-специфических IgE. Как и у собак, ни ВКП, ни анализ сыворотки на аллерген-специфические IgE не являются стандартизированными методологиями, и часты ложноположительные реакции [13, 14]. Показано, что у собак частота ложноположительных реакций на внутрикожную пробу составляет примерно 10–30 % [89–90]; такой высокий процент может быть обусловлен исследованием собак с проявлениями, подобными атопии, или исследованием в менее подходящее время года (например, слишком далеко от пикового сезона или в пиковый сезон) [3], однако для кошек такие данные недоступны. Подобным образом неизвестно, существует ли перекрестная реактивность между родственными аллергенами (например, домашних пылевых клещей и амбарных клещей) у кошек. Положительные реакции необходимо интерпретировать с учетом анамнеза и клинических симптомов. По этим причинам интерпретация аллергопроб может быть сложна, и рекомендуется проконсультироваться со специалистом или направить к нему животное.

Внутрикожные пробы

Как и у собак, и людей, выбор аллергенов для исследования основывается на географическом положении и данных о распространенности аллергенов в непосредственном окружении пациента. В этом могут помочь местные специалисты, ветеринарные

и медицинские школы, аллергологические лаборатории, учебники, местные медицинские аллергологи или бюро прогнозов погоды в США, а также Национальное аллергологическое бюро (www.aaaai.org/global/nab-pollen-counts?ipb=1).

Как и у собак, ВКП по-прежнему считается «золотым стандартом» в аллергологии кошек; ВКП дает результаты сразу и, как полагают, биологически значима, однако ей не хватает стандартизации. Кроме того, считается, что ВКП сложно выполнять и интерпретировать у кошек из-за часто слабых реакций, что имеет ряд причин. Одна из возможностей — повышенный уровень стресса у кошек во время визита к ветеринару. Стресс повышает концентрацию кортизола в сыворотке, что может препятствовать реакции на пробу. Для снижения стресса и ложноотрицательных реакций кошкам требуется кратковременная седация для ВКП. Прочие возможности включают низкое количество реагирующих IgE или использование неподходящих концентраций аллергенов. Использование аллергенов в правильной концентрации очень важно, хотя для кошек обычно используют такие же концентрации, как для собак. Однако, несколько исследований кошек показали, что концентрации ≤ 15 аллергенов (травянистых растений, сорных трав и пыльцы деревьев), используемые для собак, ниже оптимальных для кошек, что частично объясняет слабую реакцию [91–93]. Подобным образом определено, что у здоровых кошек оптимальная концентрация гистамина составляет 1:50,000 м/о вместо 1:10,000 или 1:100,000 м/о, используемой для собак [3, 92].

Так как реакция на ВКП у кошек обычно слабая (преходящая, незначительная), некоторые предлагают вводить растворы красителей (синий Эванса и флуоресцеин) [91, 94]. Флуоресцеин в дозе 5 мг/кг до или сразу после ВКП усиливает результат и делает его более явным через 15–20 минут [91, 94] и реакции можно визуализировать при помощи лампы Вуда.

Как и у собак, внутрикожные инъекции часто делают в боковую поверхность грудной клетки после осторожного сбривания шерсти и маркировки мест инъекции. Внутрикожно вводят объем 0,05–0,1 мл и оценивают реакции через 15–20 минут (с лампой Вуда, если используется флуоресцеин). Реакции (диаметр, набухание, покраснение и размер волдыря или просто диаметр флуоресцентной зоны) сравнивают с положительным (гистамина фосфат) и отрицательным (растворитель для аллергена) контролем. Традиционно, как у собак, реакцию на гистамин оценивают как 4 балла и на физиологический раствор как 0. Субъективные реакции с оценкой ≥ 2 считаются положительными. Если внутривенно вводят растворы красителя, положительные реакции проявляются как синий цвет или флуоресценция. В этом

случае диаметр зоны положительной реакции считается более важным показателем, чем интенсивность [91, 94].

Кожная проба с накалыванием (прик-тест)

Проба с накалыванием (ПН) является альтернативой ВКП. Эта техника существенно отличается от ВКП; при ВКП аллергены вводятся внутрикожно, тогда как при ПН они наносятся на поверхность кожи, затем кожа прокалывается специальным инструментом или иглой и аллерген всасывается пассивно. При этом методе риск нежелательных реакций очень низок [95]. ПН широко применяется в медицинской аллергологии для тестирования на аллергический ринит, экзему, астму и пищевую аллергию [96, 97].

В дерматологии мелких животных очень мало исследований, оценивавших применимость ПН для собак [98, 99] и кошек [93, 100] с реакцией на аллергены окружающей среды. В первом исследовании на собаках [99] по сравнению ВКП и ПН показано, что ВКП гораздо проще интерпретировать, таким образом, ПН была забыта более чем на два десятилетия. Когда были запатентованы новые инструменты для введения аллергенов более постоянным и стандартизированным способом, ПН открыли заново, сначала для кошек [93, 100] и в последующем для собак [98]. В частности, для кошек были найдены контроли, дающие достоверный результат (6 мг/мл глицеринированного гистамина и 50 % раствор глицерина в физиологическом растворе) [100].

У собак и кошек ПН проводят с аллергенами в разведении 1:20 м/о (т. е. неразведенными) [93, 98]. После седации пациента сбривают шерсть с боковой поверхности грудной клетки и помечают места «наколов». Затем наносят каплю (0,05 мл) аллергена (или контроля) и внедряют его в кожу с помощью устройства для накалывания. На кошках испытывались два устройства: «DuoTip-test» (Lincoln Diagnostics Inc.; Декатур, Иллинойс, США) и «Greer Pick» (Greer Laboratories; Лэнгфорд, Северная Каролина, США) [100]. Эти устройства имеют штырьки на конце (2 у «DuoTip» и 6 у «Greer Pick»), которыми прокалывают поверхность кожи. Кожную реакцию учитывают через 15–20 мин. Шкала оценки сходна с используемой для ВКП. Обычно для пробы с накалыванием не требуется внутривенное введение красителя. В сравнительном исследовании устройство «Greer Pick» давало более выраженные реакции, чем «DuoTip» [100].

Исследование на аллерген-специфические IgE

Серологическое исследование на аллерген-специфические IgE широко применяется в общей ветеринарной практике, так как имеет много преимуществ перед ВКП. В частности, оно не требует седации (что снижает риск для пациента), менее травматич-

но (не нужны многократные инъекции), удобнее (не требуется сбривать шерсть, занимает меньше времени) и лекарства реже влияют на результаты исследования (например, сопутствующие препараты против воспаления / зуда). Однако этот метод измеряет только аллерген-специфические IgE в циркулирующей крови без учета кожных гистаминергических и негистаминергических путей. Достоверность исследования также может вызвать вопросы, так как описаны положительные реакции у здоровых кошек без аллергии и у кошек, свободных от определенных возбудителей [17, 101]. К сожалению, количество опубликованных исследований применения серологического анализа на аллерген-специфические IgE у кошек мало [13, 14, 17, 101].

В большинстве техник используется твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) с иммобилизованными антителами к IgE для оценки количества циркулирующих аллерген-специфических IgE. Для обнаружения можно использовать моноклональные (чаще) или поликлональные антитела. Как и для собак, в одном из имеющихся в продаже диагностическом наборе используется уникальный рекомбинантный фрагмент внеклеточной части альфа-субъединицы (FcεR1α) человеческого высокоаффинного рецептора IgE.

В качестве альтернативы или дополнения к ИФА предложен экспресс-метод на основе иммунодоттинга для использования непосредственно в клинике (Allercept E-screen 2-го поколения, Heska Corp.; Форт Коллинз, Колорадо, США) [14]. Набор «E-screen» разработан в качестве метода предварительного исследования, чтобы клиницист мог решить, следует ли проводить полное аллергологическое исследование (серологическое или ВКП). Метод одновременно определяет три группы аллергенов (смесь отдельных аллергенов деревьев, травянистых растений / сорных трав и домашних аллергенов), а также контрольное пятно (очищенный IgE). В одном недавнем исследовании метод «E-screen» был испытан и проверен в сравнении с классической серологической панелью [14]; авторы исследовали 62 образца сыворотки от кошек (31 от здоровых и 31 с атопией). 49 из 62 образцов (18 от здоровых, 31 с атопией) также исследовали при помощи полного набора для ИФА и сравнили результаты. Общее согласие между двумя методами составило 88 %, и при сравнении результатов двух методов по отдельным группам аллергенов результаты хорошо согласовались. Однако при использовании любого из методов не было обнаружено различий в числе положительных реакций у здоровых кошек и кошек с атопией («E-screen»: 61,3 % в сравнении с 51,6 %; ИФА: 66,7 % в сравнении с 64,5 %) [14]. Хотя между двумя методами обнаружена хорошая корреляция, важно помнить, что «E-screen» определяет только

группы аллергенов, не позволяя идентифицировать отдельные провоцирующие аллергены.

В другом исследовании [102] 179 кошек с зудом (АКСК, пищевая аллергия, аллергия на слюну блох, неопределенный дерматит вследствие гиперчувствительности) и 20 здоровых кошек, показана положительная корреляция между количеством аллерген-специфических IgE и возрастом, жизнью на улице, отсутствием дегельминтизации и мер борьбы с блохами. Это же исследование подтвердило ненадежность серологического метода [102] для постановки диагноза АКСК, так как между разными группами кошек с зудом не было обнаружено различий.

В исследовании экспериментальной модели астмы кошек с известными сенсибилизирующими аллергенами сравнивали ВКП с серологическим методом, предлагаемым двумя коммерческими лабораториями [103]. Обнаружение аллерген-специфических IgE при помощи ферментоиммунометрического метода в жидкой фазе показало недостоверные результаты. Однако хотя метод ИФА на основе FcεR1α обладает хорошей специфичностью, он менее чувствителен, чем ВКП. Это дает основания полагать, что ВКП может быть лучшим предварительным исследованием, и его результатами можно руководствоваться при выборе аллергенов для АСИТ. Важно помнить, что точность этих методов неизвестна, и ответ на лечение (АСИТ) может быть лучшей мерой оценки их точности.

Аллергены, играющие роль в АКСК

В отличие от собак, у которых, наиболее распространенным аллергеном, вызывающим АД, являются домашние пылевые клещи (по данным многочисленных исследований), число опубликованных исследований, где описывается частота реакций на разные аллергены у кошек, мало [14, 15, 104]. Одно австралийское исследование [15] 45 кошек с диагнозом АКСК показало сильную реакцию (≥ 3) на аллергены ДПК у 63,3 % исследованных кошек (19 из 30 кошек). Чаще всего реакция возникала на пыльцу (травы, сорные растения и / или деревья) и насекомых (блохи, комары, муравьи, моль, слепни и комнатные мухи) — у 89,5 % и 68,4 % кошек, соответственно. За ними следовали сильные реакции на домашних пылевых клещей (*Dermatophagoides farinae* и *D. pteronyssinus*) и блох 47,4 % и 42 % кошек, соответственно. Сильные реакции на плесени (15,8 %), амбарных клещей (5,3 %), смесь перьев (5,3 %) и пыль после помола зерновых (5,3 %) присутствовали у меньшинства кошек. У большинства кошек в исследовании было несколько положительных реакций, главным образом на пыльцу и насекомых [15]. В другом исследовании, для которого набрали 20 кошек со спонтанной астмой, в 18 случаях сделали ВКП, показавшую

положительную реакцию на взвешенные в воздухе аллергены у 15 кошек [104]. Выявленные аллергены включали аллергены домашних пылевых клещей *D. farinae* (8 из 15) и *D. pteronyssinus* (4 из 15), амбарных клещей *Acarus siro* (6 из 15), *Glyciphagus domesticus* (4 из 15) и *Tyrophagus putrescentiae* (4 из 15), тараканов (2 из 15) и пыльцы (8 из 15) [104]. Что касается распространенных аллергенов, обнаруживаемых серологическим анализом на специфические IgE, в одном исследовании [14] сообщается о положительной реакции в 63,3 % (19 из 30) образцов сыворотки от кошек с atopией; из них 23,3 % имели положительные реакции только на домашние аллергены. Хотя в другом исследовании частота реакции на домашних пылевых клещей была сходной в группах здоровых кошек и кошек с АКСК [21], у 30 % кошек были реакции на сочетание домашних аллергенов, трав / сорняков и деревьев. Очень мало кошек имело положительные реакции на комбинации аллергенов трав / сорняков и деревьев (6,7 %) или домашних аллергенов и трав / сорняков (3,4 %).

Мешают ли какие-либо лекарства исследованиям методами ВКП, ПН и / или серологическому анализу?

Возможность влияния противовоспалительных препаратов на результаты аллергологических исследований у кошек предполагается исходя из исследований на собаках [105]. Однако подобные исследования на кошках не предпринимались, и подробных рекомендаций по поводу приостановки лечения нет. Таким образом, обычно для кошек используют те же рекомендации, что и для собак [105]; перед ВКП следует приостановить применение антигистаминных препаратов на 7 дней, короткодействующих внутренних и местных глюкокортикоидов на 14 дней и инъекционных глюкокортикоидов длительного действия как минимум на 28 дней. При кратковременном (6 недель и меньше) цикле циклоспорина не требуется приостановки лечения перед ВКП. Хотя число опубликованных исследований о влиянии противовоспалительных препаратов на результаты серологического исследования очень мало, в целом полагают, что эти препараты не должны повлиять на результаты. В настоящее время не проводилось исследований для анализа влияния лекарств на результаты ПН у собак и кошек.

В экспериментальной модели [106] у 18 кошек индуцировали астму аллергеном бермудской травы (АБТ). Кошек (n = 6 / группу) рандомизировали для назначения ГК внутрь (10 мг преднизолона раз в сутки), ингаляционных ГК (600 мкг будесонида раз в сутки) или плацебо внутрь (раз в сутки) в течение месяца. Внутривенную пробу и измерение специфического IgE к АБТ проводили до, во время и после лечения. Приостановки глюкокортикоидной терапии

(как внутренними, так и ингаляционными формами) на 2 недели было достаточно для восстановления реакции на ВКП [102].

Влияние седативных препаратов на ВКП у кошек также неизвестно, однако практикующие ветеринары обычно подбирают препараты так же, как для собак [3].

Резюме

В этом обзоре подчеркивается сложность АСК и его влияние на разные органы, включая кожу, желудочно-кишечный тракт и дыхательную систему. Необходимо помнить, что в отличие от собак (у которых atopическое заболевание проявляется главным образом кожными симптомами), у кошек с atopией важную роль может играть астма, что часто недооценивают как дерматологи, так и ветеринарные врачи общего профиля. В этом обзоре подчеркивается сильная связь между кожей, желудочно-кишечной и дыхательной системами у кошек с аллергией. В связи с большим клиническим сходством проявлений пищевой аллергии и АКСК у кошек при наличии клинических симптомов на протяжении всего года необходимо исключить пищевую аллергию с помощью одной или нескольких строгих диет. В частности, следует помнить, что у кошек возможны нежные клинические симптомы как при АКСК, так и при пищевой аллергии: респираторные симптомы у 8,3 % [1, 10, 11, 15] в сравнении с 11,5 % [35], глазные симптомы у 4,8 % [1, 11, 15] в сравнении с 12 % [1, 31] и желудочно-кишечные симптомы у 3,9 % [1, 11, 15] в сравнении с 18,1 %, соответственно [31, 33, 34, 39, 43].

Подобным образом, для исключения БАД крайне важно применять очень строгие меры против блох, обычно с большей частотой обработки средствами от блох, на протяжении 9–12 недель.

Кроме того, важно помнить, что диагноз АКСК ставится как по клиническим признакам (соответствующий анамнез и симптомы), так и путем исключения заболеваний со сходными клиническими особенностями. Так как несколько кожных заболеваний кошек имеет сходные клинические признаки и типы реакций, не следует ставить диагноза АКСК только на основании характерных клинических симптомов или типа реакции.

И наконец, в этом обзоре мы хотим подчеркнуть, как мало исследований кошек с аллергическими заболеваниями было проведено, и напомнить читателю, что большую часть того, что мы делаем и что мы знаем об аллергиях кошек, экстраполировано из данных, полученных в исследованиях собак и людей. Необходимо больше исследований для более точной оценки фенотипических вариаций АСК и ответа на разные виды лечения при разных клинических проявлениях. Это абсолютное условие, чтобы подобрать подходящее лечение в каждом случае.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить Эммануэля Бенсигнора, Патрика Хенсела, Питера Хилла, Ричарда Халлиуэлла и Манолиса Саридомикелакиса за обзор этой рукописи. Авторы также благодарят других членов Международной Комиссии по аллергическим заболеваниям животных (ICADA) за критический обзор этой рукописи. Выражаем благодарность Международной Ассоциации ветеринарной дерматологии (WAVD) за поддержку утренних сессий ICADA на прошлом европейском ветеринарном дерматологическом конгрессе и североамериканских ветеринарных дерматологических форумах, где планировалась эта работа и обсуждалось ее содержание.

Источники финансирования: это исследование финансировалось самостоятельно.

Конфликты интересов: Domenico Santoro работал консультантом, лектором или получал финансовую поддержку за другие исследования от компаний Virbac, DRN, Ibasa и Ceva. Cherie M. Pucheu-Haston получала финансовую поддержку за другие исследования от компаний Virox Animal Health и гонорар за доклады от Kinetic Vet. Christine Prost не имеет конфликтов интересов. Ralf S. Mueller работал консультантом, лектором или получал финансовую поддержку за другие исследования от компаний Artu Biologicals, Bayer Animal Health, Boehringer, Dechra, Elanco Animal Health, Greer Laboratories, Idexx Laboratories, Hill's, LCDA, Merial, MSD, Nexmune, Novartis, Royal Canin, Selectavet, Synlab, Virbac и Zoetis. Hilary Jackson являлся консультантом для Zoetis.

ICADA не несет ответственности за ошибки или какие-либо последствия использования информации, содержащейся в этой статье. Читателям необходимо учитывать это и знать законодательство, регулирующее назначение лекарств в их странах.

Литература

- Hobi S, Linek M, Marignac G et al. Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multi-centre study on feline hypersensitivity-associated dermatoses. *Vet Dermatol* 2011; 22:406–413.
- Favrot C, Rostaeh A, Fischer N. Clinical symptoms, diagnosis and therapy of feline allergic dermatitis. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2014; 156: 327–335.
- Hensel P, Santoro D, Favrot C et al. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res* 2015; 11: 1–13.
- Buckley L. Treatment of presumed allergic skin disease in cats. *Pract* 2017; 39: 242–254.
- Waisglass SE, Landsberg GM, Yager JA et al. Underlying medical conditions in cats with presumptive psychogenic alopecia. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228: 1,705–1,709.
- Power HT, Ihrke PJ. Selected feline eosinophilic skin diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25: 833–850.
- Reedy LM. Results of allergy testing and hyposensitization in selected feline skin diseases [cats]. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 618–623.
- McDougal BJ. Allergy testing and hyposensitization for 3 common feline dermatoses. *Mod Vet Pract* 1986; 67: 629–633.
- Carlotti DN, Prost C. L'atopie feline. *Point Vet* 1988; 20: 777–784.
- Halliwell RE. Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 282–288.

- Saridomichelakis M, Koutinas AF. A retrospective study of 10 spontaneous cases of feline atopic dermatitis (1995–1997). *J Hellenic Vet Med Soc* 1999; 50: 292–299.
- Moriello KA. Feline atopy in three littermates. *Vet Dermatol* 2001; 12: 177–181.
- Schleifer SG, Willemsse T. Evaluation of skin test reactivity to environmental allergens in healthy cats and cats with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2003; 64: 773–778.
- Diesel A, DeBoer DJ. Serum allergen-specific immunoglobulin E in atopic and healthy cats: comparison of a rapid screening immunoassay and complete-panel analysis. *Vet Dermatol* 2011; 22: 39–45.
- Ravens PA, Xu BJ, Vogelnest LJ. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001–2012). *Vet Dermatol* 2014; 25: 95–102, e27–8.
- Scott DW, Miller WH Jr. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 194 cases (1988–2003). *Jap J Vet Dermatol* 2013; 19: 135–147.
- Scott DW. Feline dermatology 1983–1985: "the secret sits". *J Am Anim Hosp Assoc* 1987; 23: 255–274.
- Gruffydd-Jones TJ, Orr CM, Lucke VM. Foot pad swelling and ulceration in cats: a report of five cases. *J Small Anim Pract* 1980; 21: 381–389.
- Drolet R, Bernard J. Plasma cell pododermatitis in a cat. *Can Vet J* 1984; 25: 448–449.
- Foster AP. Update on feline immunoglobulin (Ig)E and diagnostic recommendations for atopy. In: August J ed. *Consultation in feline internal medicine*, 4th edition. Philadelphia, PA: Saunders, 2004; 229–238.
- Taglinger K, Helps CR, Day MJ et al. Measurement of serum immunoglobulin E (IgE) specific for house dust mite antigens in normal cats and cats with allergic skin disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2005; 105: 85–93.
- Vapalahti K, Virtala A-M, Joensuu TA et al. Health and behavioral survey of over 8000 Finnish cats. *Front Vet Sci* 2016; 3: 70.
- Foster AP, O'Dair H. Allergy testing for skin disease in the cat in vivo vs in vitro tests. *Vet Dermatol* 1994; 4: 111–115.
- O'Dair HA, Markwell PJ, Maskell IE. On open prospective investigation into aetiology in a group of cats with suspected allergic skin disease. *Vet Dermatol* 1996; 7: 193–202.
- Cieslicki M, Cieslicki P. Auftreten von endogenem Ekzem und Kardiomyopathie in einer Abessinier-Katzenzucht. [The appearance of endogenous eczema and cardiopathy in an Abyssinian cat breeding] *Kleintierpraxis* 1989; 34: 395–402.
- Leistra WHG, van Oost BA, Willemsse T. Non-pruritic granuloma in Norwegian forest cats. *Vet Rec* 2005; 156: 575–577.
- Prost C. Diagnosis of feline allergic disease, a study of 90 cats. In: Kwochka KW, Willemsse T, von Tscharnar C eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, 3. Oxford: Butterworth Heinemann, 1998; 516–517.
- Scott DW, Miller WH, Erb HN. Feline dermatology at Cornell University: 1407 cases (1988–2003). *J Feline Med Surg* 2013; 15: 307–316.
- Olivry T, Mueller RS, Prelaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. *BMC Vet Res* 2015; 11: 225.
- Stogdale L, Bomzon L, Bland van den Berg P. Food allergy in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18: 188–194.
- White SD, Sequoia D. Food hypersensitivity in cats: 14 cases (1982–1987). *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 692–695.
- Runge-Harms U. Nodulare Hautreaktion als Folge einer Futtermittelallergie bei einer Katze. [nodular skin reaction as a result of a food allergy in a cat] *Kleintierpraxis* 1996; 41: 681–684.
- Denis S, Paradis M. L'allergie alimentaire chez le chien et le chat 2. Etude retrospective (Food allergy in dogs and cats. 2. Retrospective study). *Médecine Vétérinaire Québec* 1994; 24: 15–20.
- Guaguiere E. Food intolerance in cats with cutaneous manifestations: a review of 17 cases. *J Vet Allergy Clin Immunol* 1996; 4: 90–98.
- Leistra M, Willemsse T. Double-blind evaluation of two commercial hypoallergenic diets in cats with adverse food reactions. *J Feline Med Surg* 2002; 4: 185–188.
- Reedy LM. Food hypersensitivity to lamb in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 204: 1,039–1,040.
- Rosser EJ. Food allergy in the cat: a prospective study of 13 cats. In: Ihrke PJ, Mason J, White SD eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, 2. Oxford: Pergamon Press, 1993; 33–39.
- Scott D, Miller W. Cutaneous food allergy in cats: a retrospective study of 48 cases (1988–2003). *Jap J Vet Dermatol* 2013; 19: 203–210.
- Vogelnest LJ, Cheng KY. Cutaneous adverse food reactions in cats: retrospective evaluation of 17 cases in a dermatology referral population (2001–2011). *Aust Vet J* 2013; 91: 443–451.
- Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA et al. Bronchopulmonary disease in the cat: historical, physical, radiographic, clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 385–400.
- Carlotti DN, Remy I, Prost C. Food allergy in dogs and cats. A review and report of 43 cases. *Vet Dermatol* 1990; 1: 55–62.
- Bryan J, Frank L. Food allergy in the cat: a diagnosis by elimination. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 861–866.
- Guildford WG, Markwell PJ, Jones BR et al. Prevalence and causes of food sensitivity in cats with chronic pruritus, vomiting or diarrhoea. *J Nutr* 1998; 128: 2790S–2791S.

44. Norris Reinero CR, Decile KC et al. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or Bermuda grass allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 117–131.
45. Padrid P. Feline asthma: diagnosis and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 1,279–1,293.
46. Padrid PA, Mathur M, Li X et al. CTLA4Ig inhibits airway eosinophilia and hyperresponsiveness by regulating the development of Th1/Th2 subsets in a murine model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 453–462.
47. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY et al. Eosinophil inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1,033–1,039.
48. Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 481–488.
49. Moise NS, Spaulding GL. Feline bronchial asthma: pathogenesis, pathophysiology, diagnostics and therapeutic consideration. *Comp Cont Ed Pract Vet* 1981; 3: 1,091–1,101.
50. Trzil JE. Feline asthma: diagnostic and treatment update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2020; 50: 375–391.
51. Venema CM, Patterson CC. Feline asthma: what's new and where might clinical practice be heading? *J Feline Med Surg* 2010; 12: 681–692.
52. Adamama-Moraitou KK, Patsikas MN, Koutinas AF. Feline lower airway disease: a retrospective study of 22 naturally occurring cases from Greece. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 227–233.
53. Masserdotti C, de Lorenzi D. Non-neoplastic bronchopulmonary diseases in dogs and cats: diagnostic approach by cytological examination. *Veterinaria* 1998; 12: 33–38.
54. Paradis M, Scott DW, Villeneuve A. Efficacy of ivermectin against *Cheyletiella blakei* infestation in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1990; 26: 125–128.
55. Foley RH. Parasitic mites of dogs and cats. *Comp Cont Ed Pract Vet* 1991; 13: 783–799.
56. Chailleux N, Paradis M. Efficacy of selamectin in the treatment of naturally acquired cheyletiellosis in cats. *Can Vet J* 2002; 43: 767–770.
57. Beale K. Feline demodicosis: a consideration in the itchy or overgrooming cat. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 209–213.
58. Leone F, Di Bella A, Vercelli A et al. Feline trombiculosis: a retrospective study in 72 cats. *Vet Dermatol* 2013; 24: 535–e126.
59. Han HS, Chua HL, Nellinathan G. Self-induced, noninflammatory alopecia associated with infestation with *Lynxacarus radovskyi*: a series of 11 cats. *Vet Dermatol* 2019; 30: 356–e103.
60. Moriello KA, Newbury S, Steinberg H. Five observations of a third morphologically distinct feline *Demodex* mite. *Vet Dermatol* 2013; 24: 460–462, e106.
61. Foley J, Seriesys LEK, Stephenson N et al. A synthetic review of notoedres species mites and mange. *Parasitology* 2016; 143: 1,847–1,861.
62. Greene RT, Scheidt VJ, Moncol DJ. Trombiculiasis in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 1,054–1,055.
63. Machado MA, Campos DR, Lopes NL et al. Efficacy of afoxolaner in the treatment of otodectic mange in naturally infested cats. *Vet Parasitol* 2018; 256: 29–31.
64. Combarros D, Boncea AM, Brement T et al. Comparison of three methods for the diagnosis of otodectic mange due to *Otodectes cynotis* in dogs and cats. *Vet Dermatol* 2019; 30: 334–e96.
65. Ketzi JK, Dundas J, Shell LG. *Lynxacarus radovskyi* mites in feral cats: a study of diagnostic methods, preferential body locations, co-infestations and prevalence. *Vet Dermatol* 2016; 27: 425–e108.
66. Milley C, Dryden M, Rosenkrantz W et al. Comparison of parasitic mite retrieval methods in a population of community cats. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 657–664.
67. Sampaio KO, de Oliveira LM, Burmann PM et al. Acetate tape impression test for diagnosis of notoedric mange in cats. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 702–705.
68. Silbermayr K, Joachim A, Litschauer B et al. The first case of *Demodex gatoi* in Austria, detected with fecal flotation. *Parasitol Res* 2013; 112: 2,805–2,810.
69. Duangkaew L, Hoffman H. Efficacy of oral fluralaner for the treatment of *Demodex gatoi* in two shelter cats. *Vet Dermatol* 2018; 29: 262.
70. Nagamori Y, Payton ME, Duncan-Decocq R et al. Fecal survey of parasites in free-roaming cats in northcentral Oklahoma, United States. *Vet Parasitol Reg Stud Rep* 2018; 14: 50–53.
71. Rust MK, Dryden MW. The biology, ecology and management of the cat flea. *Ann Rev Entomol* 1997; 42: 451–473.
72. G'alvez R, Montoya A, Checa R et al. Flea species infesting dogs in Spain: updated spatial and seasonal distribution patterns. *Med Vet Entomol* 2017; 31: 107–113.
73. Colombini S, Hodgins EC, Foil CS et al. Induction of feline flea allergy dermatitis and the incidence and histopathological characteristics of concurrent indolent lip ulcers. *Vet Dermatol* 2001; 12: 155–161.
74. McCall KA, Kunkle GA, Foil CS et al. Correlation of feline IgE, determined by FcEpsilonR1alfa-based ELISA technology, and IDST to Ctenocephalides felis salivary antigens in a feline model of flea bite allergic dermatitis. *Comp Cont Ed Pract Vet* 1997; 19: S29–32.
75. Kunkle GA, McCall CA, Stedman KE et al. Pilot study to assess the effects of early flea exposure on the development of flea hypersensitivity in cats. *J Feline Med Surg* 2003; 5: 287–294.
76. Bond R, Hutchinson MJ, Loeffler A. Serological, intradermal and live flea challenge tests in the assessment of hypersensitivity to flea antigens in cats (*Felis domesticus*). *Parasitol Res* 2006; 99: 392–397.
77. Stuke K, von Samson-Himmelstjerna G, Mencke N et al. Flea allergy dermatitis in the cat: establishment of a functional in vitro test. *Parasitol Res* 2003; 90S3: S129–S131.
78. Abraham JL, Morris DO, Griffith GC et al. Surveillance of healthy cats and cats with inflammatory skin disease for colonization of the skin by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* ssp. *schleiferi*. *Vet Dermatol* 2007; 18: 252–259.
79. Cole GW, Silverberg NL. The adherence of *Staphylococcus aureus* to human corneocytes. *Arch Dermatol* 1986; 122: 166–169.
80. Simou C, Thoday KL, Forsythe PJ et al. Adherence of *Staphylococcus intermedius* to corneocytes of healthy and atopic dogs: effect of pyoderma, pruritus score, treatment and gender. *Vet Dermatol* 2005; 16: 385–391.
81. McEwan NA, Kalna G, Mellor D. A comparison of adherence by four strains of *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus hominis* to canine corneocytes collected from normal dogs and dogs suffering from atopic dermatitis. *Res Vet Sci* 2005; 78: 193–198.
82. McEwan NA, Mellor D, Kalna G. Adherence by *Staphylococcus intermedius* to canine corneocytes: a preliminary study comparing noninflamed and inflamed atopic canine skin. *Vet Dermatol* 2006; 17: 151–154.
83. Ordeix L, Galeotti F, Scarpella F et al. *Malassezia* spp. Overgrowth in allergic cats. *Vet Dermatol* 2007; 18: 316–323.
84. Pressanti C, Drouet C, Cadiergues M-C. Comparative study of aural microflora in healthy cats, allergic cats and cats with systemic disease. *J Feline Med Surg* 2014; 16: 992–996.
85. Favrot C, Steffan J, Seewald W et al. Establishment of diagnostic criteria for feline nonflea-induced hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 45–50, e11.
86. Willemsse T. Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *J Small Anim Pract* 1986; 27: 771–778.
87. Pr'elaud P, Guagulare E, Alhaidari Z et al. Reevaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Rev Med Veterinaire* 1998; 149: 1,057–1,064.
88. Mueller RS. Update on allergen immunotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2019; 49: 1–7.
89. Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 289–304.
90. Hensel P, Zabel S, Okunaka N. Differences in skin test reactivity of 59 allergens tested with two different test concentrations in 269 atopic dogs. *Vet Dermatol* 2012; 23(Suppl. 1): 60.
91. Scholz FM, Burrows AK, Griffin CE et al. Determination of threshold concentrations of plant pollens in intradermal testing using fluorescein in clinically healthy nonallergic cats. *Vet Dermatol* 2017; 28: 351–e38.
92. Austel M, Hensel P, Jackson D et al. Evaluation of three different histamine concentrations in intradermal testing of normal cats and attempted determination of 'irritant' threshold concentrations for 48 allergens. *Vet Dermatol* 2006; 17: 189–194.
93. Gentry CM, Messinger L. Comparison of intradermal and percutaneous testing to histamine, saline and nine allergens in healthy adult cats. *Vet Dermatol* 2016; 27: 370–e92.
94. Kadoya-Minegishi M, Park SJ, Sekiguchi M et al. The use of fluorescein as a contrast medium to enhance intradermal skin tests in cats. *Aust Vet J* 2002; 80: 702–703.
95. Bousquet J, Heinzelinger L, Bachert C et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18–24.
96. Patel G, Saltoun C. Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40: 366–368.
97. Gupta N, Agarwal P, Sachdev A et al. Allergy testing - an overview. *Indian Pediatr* 2019; 56: 951–957.
98. Carnett MJH, Plant JD. Percutaneous prick test irritant threshold concentrations for eight allergens in healthy nonsedated dogs in the USA. *Vet Dermatol* 2018; 29: 117–e147.
99. Ballauf B. Comparison of the intradermal and prick tests for diagnosis of allergy in the dog. *Tierarztl Prax* 1991; 19: 428–430.
100. Rossi MA, Messinger L, Olivry T et al. A pilot study of the validation of percutaneous testing in cats. *Vet Dermatol* 2013; 24: 488–e115.
101. Bexley J, Hogg JE, Hammerberg B et al. Levels of house dust mite-specific serum immunoglobulin E (IgE) in different cat populations using a monoclonal based anti-IgE enzyme-linked immunosorbent assay. *Vet Dermatol* 2009; 20: 562–568.
102. Belova S, Wilhelm S, Linek M et al. Factors affecting allergen-specific IgE serum levels in cats. *Can J Vet Res* 2012; 76: 45–51.
103. Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE et al. Comparison of intradermal skin testing (IDST) and serum allergen-specific IgE determination in an experimental model of feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 132: 46–52.
104. Prost C. Treatment of feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: experience with 20 cats. *Rev Fr Allergol* 2008; 48: 409–413.
105. Olivry T, Saridomichelakis M, ICADA. Evidence-based guidelines for anti-allergic drug withdrawal times before allergen-specific intradermal and IgE serological tests in dogs. *Vet Dermatol* 2013; 24: 225–e249.
106. Chang C-H, Lee-Fowler TM, DeClue AE et al. The impact of oral versus inhaled glucocorticoids on allergen specific IgE testing in experimentally asthmatic cats. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 144: 437–441.

Иммунопатогенез атопического синдрома кошек

Richard Halliwell*, Frane Banovic†, Ralf S. Mueller‡ и Thierry Olivry§

* Королевская ветеринарная школа (Дика), Эдинбургский Университет, Easter Bush Campus, Рослин, EH25 9RG, Великобритания

† Кафедра терапии и хирургии мелких животных, ветеринарный колледж, Университет Джорджии, GA 30605, США

‡ Центр клинической ветеринарии, Университет Людвига-Максимилиана, Мюнхен, Veterinaerstraße 13, 80539 Мюнхен, Германия

§ Кафедра клинических наук, ветеринарный колледж, Университет Северной Каролины 1060 William Moore Drive, Поли, NC 27607, США

Для переписки: Ralf Mueller, Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Veterinaerstraße 13, 80539 Munich, Germany.
Эл. почта: r.mueller@lmu.de

Принято 21 октября 2020 г.

Предпосылки. В основе заболеваний кошек, предположительно аллергического происхождения, со сходными клиническими фенотипами может лежать разный патогенез. Чтобы добиться успехов в этой обделенной вниманием области дерматологии, необходимо учитывать клинический фенотип, точную этиологию и лежащий в основе иммунопатогенез.

Цели. Описать состояние исследований иммунопатогенеза заболеваний, относящихся к спектру атопического синдрома кошек (АСК), чтобы подытожить выводы, выявить ограничения и рекомендовать направления для будущих исследований.

Методы и материалы. Был выполнен поиск литературы. Мы проанализировали силу и достоверность данных, а также их вклад в наше текущее понимание иммунопатогенеза. Кожные заболевания предположительно аллергической этиологии оценивались отдельно, как и роль антител, клеток и цитокинов в каждом.

Результаты. Исследования различались по качеству, и часто имели ограниченную значимость из-за использования недостаточно строгих критериев выбора случаев. Это отражало сложности, связанные с разными типами кожной реакции, обусловленными рядом причин. Исследования астмы кошек затруднены из-за сложности изучения клинического материала, и большая часть полезной информации получена из экспериментальных моделей.

Выводы и клиническая значимость. Рассмотренные данные говорили в пользу роли иммуноглобулина (Ig) E в патогенезе атопического кожного синдрома кошек (АКСК) и астмы, однако это не было точно подтверждено. Воспаление при АКСК и астме сопровождается инфильтрацией эозинофилами и лимфоцитами, и эти данные, в сочетании с экспрессией цитокинов, дают основания предполагать нарушение иммунной регуляции Т-хелперов 2 типа у некоторых (но не у всех) кошек.

Введение

В предыдущей публикации из этой серии было представлено обоснование для классификации трех аллергических кожных заболеваний кошек (а именно, астмы, кожных заболеваний вследствие реакции на аллергены окружающей среды и пищевой аллергии) как атопических и предложено включить аллергические кожные заболевания в общее понятие «атопический синдром кошек» (АСК) вместе с астмой [1]. Если предполагается, что аллергическое кожное заболевание связано с аллергенами окружающей среды, предложен термин «Атопический кожный синдром кошек» (АКСК), однако при этом необходимо учитывать, что блошиный аллергический дерматит (БАД) и пищевая аллергия (ПА) могут вызывать частично совпадающие или даже идентичные клинические симптомы. Таким образом, АКСК эквивалентен тому, что ранее описывали как «дерматит

вследствие гиперчувствительности, не связанный с блохами и кормом» [2]. В этой работе рассматриваются публикации, посвященные иммунопатогенезу всех вышеупомянутых аллергических заболеваний. Сложность заключается в том, что на протяжении многих лет разные авторы использовали разную классификацию оценивавшегося клинического материала. Мы использовали номенклатуру, применявшуюся в оригинальных публикациях, отмечая случаи, очевидно эквивалентные одному из новых диагнозов.

Антитела

Антитела кошек и критерии роли IgE

Классы иммуноглобулинов кошек. Первое систематическое исследование иммуноглобулинов (Ig) кошек было опубликовано в 1974 г. и выявило три класса антител: IgG, IgA и IgM [3]. В последующей

публикации [4] были представлены доказательства существования трех подклассов IgG, которые впоследствии обозначили как IgG1a, IgG1b и IgG2 на основании физико-химических и функциональных особенностей [5].

Публикация, описывающая существование реактивного антитела (типа IgE) у кошки, вышла несколькими годами раньше, в 1968 г.; в ней подробно описана кошка с аллергическим дерматитом и энтеритом, которые провоцировались коровьим молоком [6]. Внутривенная проба (ВКП) с антигеном молока была положительной, а сыворотка давала положительную реакцию Прауснитца-Кюстнера (ПК) при внутривенной инъекции здоровой кошке и последующей провокации антигеном в том же месте через 48 ч. Реакция ПК не возникала при нагреве сыворотки до 56 °C в течение 4 ч — классическое свойство IgE. В последующем были описаны реактивные антитела в связи с инвазией *Otodectes cynotis* [7], и дополнительное доказательство существования IgE кошек поступило из исследований с моноклональными антителами IgE к собачьим антигенам, которые давали перекрестную реакцию со своим кошачьим гомологом [8]. Однако, окончательное доказательство было получено при исследованиях кошки, зараженной микрофиляриями *Brugia pahangi* [9]. Подробное определение свойств образовавшихся реактивных антител позволило провести клонирование и подробный анализ его тяжелой цепи, подтвердивший принадлежность к кошачьим IgE [10].

В двух отдельных работах, опубликованных в 1998 и 2003 гг., описано получение и определение свойств поликлональных антисывороток к кошачьим IgE [11, 12], и с тех пор несколько лабораторий начали предлагать диагностические услуги по определению аллерген-специфических IgE с помощью моноклональных антител. Также разработаны сходные антитела к высококонсервативному сегменту собачьего IgE, дающие перекрестные реакции со своим кошачьим гомологом [13]; кроме того, в продаже имеется метод анализа на основе рекомбинантного человеческого рецептора Fcε, разработанный компанией Heska (Лавленд, Колорадо, США) [14] со сродством к IgE нескольких других видов, подходящий для обнаружения IgE у кошек. В настоящее время доступно много реактивов для обнаружения кошачьих IgE, однако часто отсутствуют данные по подтверждению их специфичности и чувствительности, а также других аспектах контроля качества, в рецензируемых источниках. Показано, что другие антитела (например, IgG4) способны вызывать дегрануляцию тучных клеток при провокации антигеном у людей [15], однако наличие таких термостабильных антител у кошек пока не доказано, хотя исследования, которые будут обсуждаться ниже в этой статье, дали некоторые доказательства их существования.

Критерии, говорящие в пользу роли IgE

Классически с IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями связывают ряд критериев. В этой статье будут подробно рассмотрены опубликованные данные об этих критериях, применимые к заболеваниям кошек предположительно аллергической природы, и степень выявленного участия IgE в развитии этих заболеваний.

1. Положительная немедленная реакция при кожной пробе с аллергенами окружающей среды у пораженных кошек, которая отрицательна или менее выражена у здоровых кошек. Волдыри, образующиеся при реакции на внутривенную пробу (ВКП), у кошек не очень хорошо видны, поэтому некоторые исследователи вводят внутривенно флуоресцин для лучшей видимости положительных реакций [16, 17]. В последнем исследовании также изучался порог раздражения при инъекции аллергена здоровым кошкам, и обнаружено, что здоровые кошки переносят более высокие концентрации аллергенов, чем собаки. Таким образом, возможно, что в более ранних исследованиях использовались концентрации аллергена ниже оптимальных [17].

2. Существование классических реактивных (IgE) антител к аллергенам окружающей среды по результатам реакции ПК у пораженных кошек. Хотя положительная реакция ПК с высокой вероятностью говорит об участии антител IgE, при количественных исследованиях важно включить сыворотку с одинаковым положительным высоким титром в качестве контроля для всех реципиентов, чтобы оценить какие-либо различия в чувствительности между реципиентами [18]. Кроме того, реакция ПК не всегда положительна, даже если в сыворотке, используемой для инъекции, можно обнаружить IgE серологическими методами. Например, в исследованиях, в которых индуцировали выработку аллерген-специфических IgE у 10 здоровых кошек, хотя положительная реакция ПК всегда коррелировала с реакцией на ВКП, сыворотка четырех из 10 кошек (40 %), содержащая высокую концентрацию антител по результатам твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), не вызывала видимой реакции ПК [18].

3. Присутствие специфических IgE к аллергенам окружающей среды у пораженных кошек, отсутствующих или присутствующих в меньшем количестве у здоровых кошек, по результатам серологического исследования. При интерпретации таких исследований следует отметить, что содержание IgE к аллергенам окружающей среды у кошек увеличивается с возрастом [19], поэтому при сравнении со здоровыми кошками необходимо подбирать их по возрасту. Кроме того, концентрации IgE в сыворотке выше у кошек, живущих на улице и зараженных внутренними паразитами [19]. Также, специфические IgE

к *Dermatophagoides farinae* (Df) часто обнаруживаются в сыворотке некоторых здоровых живущих в доме кошек и обычно отсутствуют у кошек, выращенных в лаборатории, у которых контакт с этим антигеном менее вероятен [18]. Однако возможно, что это результат реакции на перекрестно реагирующие антигены *Ascaris* — явление, известное у других видов, но пока не описанное у кошек [20, 21]. Все это важно учитывать при сравнении популяции с аллергией и контрольной популяции.

4. Клиническая реакция на аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ). Длительное время это считалось классической особенностью IgE-опосредованных заболеваний. В идеале эту реакцию следует оценить с помощью слепых плацебо-контролируемых исследований.

5. Реакция на патч-тест на атопию. Хотя возникающая экзематозная реакция сложная и в ней участвуют Т-лимфоциты, полагают, что чаще всего она провоцируется перекрестным связыванием антиген-специфических IgE с рецептором иммуноглобулинов Fcε на клетках Лангерганса [22].

Соответствие одному из вышеперечисленных критериев определенно следует считать более убедительным доказательством участия IgE в патологическом процессе.

Роль антител: кожные заболевания

Роль антител в блошином аллергическом дерматите (БАД) у кошек

Бесспорно, что БАД связан с IgE, которые легко обнаруживаются с помощью ВКП и серологического исследования на аллерген-специфические IgE [23], однако также существует замедленный клеточно-опосредованный компонент [24], и показано, что клинические симптомы БАД у кошек чаще всего связаны именно с последним [24]. Как и в случае с собаками, АСИТ при БАД показала себя неэффективной в клинической практике, что, возможно, отражает сложный иммунопатогенез [25]. Однако это также могло отражать использовавшийся антигенный препарат (экстракт цельных блох) и / или протокол иммунизации. В модели с экспериментально индуцированным БАД совместная вакцинация ДНК антигена слюны блох 1 и рекомбинантным белком приводила к значительному клиническому улучшению [26].

Роль антител в гиперчувствительности к укусам комаров у кошек

При этом довольно редком состоянии укусы комаров приводят к появлению у сенсibilизированной кошки волдырей в течение 20 минут, за которыми часто следуют замедленные реакции [27, 28]. Роль IgE подтверждена положительной ВКП, немедленной (20 минут) реакцией после укусов комаров и реакцией ПК. Патологические изменения при замедленной

(24–48 ч) реакции характеризуются интенсивной эозинофильной инфильтрацией, и неясно, отражает ли это опосредованную IgE реакцию поздней фазы и / или клеточно-опосредованную гиперчувствительность [28].

Роль антител в пищевой аллергии (ПА) кошек

В публикации, упомянутой ранее [6], кошка, принадлежавшая ветеринару, страдала одновременно от энтерита и дерматита и подверглась иммунологическому исследованию у двух из ведущих иммунологов того времени, также ветеринаров. Эту кошку кормили разными продуктами, симптомы у нее исчезали на ограниченной диете, состоявшей из говядины и риса, и возобновлялись при провокации коровьим молоком. Биопсия кишечника показала эозинофильный энтерит, а ВКП с аллергеном молока была положительной, как и реакция ПК с сывороткой этой кошки. Таким образом, имеются веские доказательства роли IgE в клинических симптомах этой кошки. Хотя дополнительные исследования показали наличие антител, не относящихся к IgE (предположительно IgG), важно отметить, что наличие реакции, опосредованной только IgE, в любой ситуации крайне маловероятно, и можно наличие сопутствующих IgG ожидаемо. Однако это необязательно подразумевает патогенную роль такого антитела.

Дополнительных исследований иммунопатогенеза ПА у кошек не проводилось. Однако несколько коммерческих лабораторий все чаще предлагают серологический анализ на специфические IgE и IgG к пищевым антигенам, хотя, насколько нам известно, данных о чувствительности и специфичности, а также прогностической значимости положительного и отрицательного результата такого анализа не опубликовано. Также важно отметить, что внутренние паразиты усиливают иммунную реакцию кошек на антигены, попадающие в пищеварительный тракт [29] — еще одна причина для осторожности при интерпретации результатов таких исследований. Таким образом, существуют веские данные в пользу участия IgE в развитии кожных и желудочно-кишечных симптомов в случае, описанном выше [6], и можно надеяться, что в случаях со сходными симптомами будут проведены соответствующие иммунопатологические исследования, чтобы установить, может ли IgE играть более широкую роль.

Роль антител в атопическом кожном синдроме кошек (АКСК)

Исследования только с ВКП. В первом крупном исследовании использовалась ВКП и пробная диета для 90 кошек с одним или несколькими из следующих синдромов: милиарный дерматит (МД) (13 кошек), самоиндуцированная алопеция (24), комплекс эозинофильной гранулемы (20), эрозивный дерма-

тит морды (12) и различные их сочетания (15). Также было включено четыре кошки с себорейным синдромом и две с респираторными симптомами [30]. 16 из 90 кошек (18 %) имели симптомы, полностью исчезнувшие после пробной гипоаллергенной диеты, а еще у четырех (4 %) наступило лишь частичное снижение симптомов после изменения рациона, однако также была положительная ВКП на аллергены, взвешенные в воздухе. Восемью кошкам (9 %) была диагностирована аллергия на слюну блох, у 32 (36 %) была положительная ВКП на воздушные аллергены и блох, у 29 (32 %) была положительная ВКП только на аллергены, взвешенные в воздухе, и у одной кошки (1 %) была диагностирована аллергия на слюну блох, воздушные аллергены и пищевые аллергены. Очевидной связи какого-либо из клинических синдромов с окончательным диагнозом не обнаружено. У половины из 66 кошек, сенсibilизированных к воздушным аллергенам, также была положительная ВКП на блох. Высочайшая пропорция положительных реакций (80 %) обнаружена на Df, и большинство кошек были сенсibilизированы к сезонным и несезонным аллергенам, при этом только у трех кошек наблюдалась кожная реакция на экстракты пыльцы сами по себе. Контрольной группы здоровых кошек не было, поэтому точно установить значимость реакций на ВКП нельзя. Однако спектр сенсibilизации у этих кошек повторяет наблюдаемый у собак с атопией.

Исследования с помощью ВКП и серологии или АСИТ. К сожалению, все исследования, в которых описывается применение АСИТ для кошек, были открытыми и неконтролируемыми, что отражает этические сложности включения контрольной группы плацебо.

В 1982 г. Reedy [31] впервые описал возможный вклад аллергии в три кожные заболевания кошек, этиология которых в то время считалась неопределенной. Было исследовано 20 кошек: 9 с МД, 9 с самоиндуцированной алопецией (которая была описана под неверным названием психогенной алопеции) и 2 с эозинофильными язвами. Положительная ВКП обнаружена в 15 случаев, и владельцы 11 сообщили об улучшении клинических симптомов > 75 % после АСИТ.

В коротком отчете об исследовании в Австралии 29 кошек с атопией лечили АСИТ в течение 1–3 лет по результатам ВКП [32]. После исключения девяти кошек, которые оказались недоступны для наблюдения, у 5 из 20 кошек (25 %) симптомы после АСИТ исчезли, а еще у одной кошки (5 %) были лишь легкие клинические симптомы. Трем кошкам (15 %) требовалось периодическое медикаментозное лечение аллергии и их ответ на лечение оценили как умеренный, а у оставшихся пяти кошек (25 %) отмечено некоторое улучшение, однако для поддержания требо-

валась сопутствующая терапия. В целом, 70 % кошек, доступных для последующего наблюдения, получили какую-то клиническую пользу от АСИТ.

В работе, подробно описывающей ответ 42 кошек на АСИТ по результатам ИФА, была разработана система классификации тяжести каждого из семи клинических синдромов, при этом, у некоторых животных их было больше одного [33]. Медиана степени улучшения составила 54 % для самоиндуцированной алопеции (29 кошек), 67 % для МД (23), 73 % для эозинофильных бляшек (10), 95 % для эозинофильных язв (6), 100 % для линейных гранулем (3), 65 % для наружного отита (4) и 90 % для заболевания нижних дыхательных путей (4).

В наиболее новой публикации 45 из 225 кошек с зудом, поступивших в специализированную клинику в Австралии, был поставлен диагноз атопического дерматита (АД) на основании характерного анамнеза и клинических признаков, а также исключения всех других потенциальных источников зуда и кожных симптомов [34]. У 6 из 45 кошек (13 %) была сопутствующая ПА, а у 11 (24 %) — сопутствующий БАД, при этом у одной кошки (2 %) диагностированы АД, ПА и БАД в сочетании. Внутрикожную пробу сделали 30 кошкам, из которых у 19 (63 %) результат был положительным. Еще одну кошку исследовали серологически, тоже с положительным результатом. Иммуноterapia была назначена 26 из этих кошек (58 %), 23 из них прошли лечение хотя бы в течение одного года, и хороший ответ (определяемый как выраженное снижение или разрешение клинических поражений и снижение дозы или отмена текущих препаратов для облегчения симптомов) описан в 13 случаях (57 %), а еще у 6 кошек ответ был частичным (26 %). И снова, это исследование было открытым, однако результаты поразительно сходны с результатами единственного плацебо-контролируемого исследования АСИТ у собак [35].

Еще два исследования иммунотерапии на момент написания были представлены только в форме резюме. 22 кошек с диагнозом дерматита вследствие гиперчувствительности, не связанной с блохами или кормом (т. е. АКСК), который вызывался пылевыми клещами, лечили с помощью подъязычной иммунотерапии (ПЯИТ) и оценивали ответ через 3 и 6 месяцев [36]. Через 3 месяца обнаружено значительное снижение балльной оценки аллергического дерматита кошек (SCORFAD) и зуда, по мнению владельцев. Эти изменения сопровождалось значительным снижением количества специфических IgE к домашним пылевым клещам (ДПК). В другой работе кошку с длительной астмой и зудом, ведущим к самоиндуцированной алопеции, и реакцией на антиген Df Der f 2, лечили с помощью рекомбинантной вакцины для иммунотерапии, содержащей Der f 2, конъюгированный с пуллуланом (Аллермун, Зеноак:

Токио, Япония). После 22 недель шерсть почти полностью отросла, и ингаляции флутиказона удалось сократить с раза в сутки до раза в 3 дня [37].

Исследования с помощью серологических методов в сочетании с ВКП или без. В одном из ранних исследований, проведенных в Бристольском Университете на 36 кошках с клиническими симптомами аллергического дерматита, сравнивали диагностическую значимость ВКП и ИФА для обнаружения IgE [38]. Прогностическая значимость положительного результата ВКП составила 100 % в случае аллергенов из окружающей среды, тогда как у ИФА она была намного ниже, и этот метод посчитали бесполезным для диагностики. Конечно, плохие рабочие показатели последнего метода могли быть обусловлены методикой выполнения, а не отсутствием иммунопатогенной роли IgE. Та же группа в последующем опубликовала исследование концентрации специфических IgG к ограниченному числу аллергенов у кошек с аллергией, здоровых и «больных», а также у кошек с другими заболеваниями, сопровождающимися зудом [39]. Группы были сравнимы по возрасту, однако специального сопоставления по возрасту не проводили. Из шести исследованных аллергенов значительно большую концентрацию специфических IgG у кошек с аллергией, по сравнению со здоровыми, обнаружили к аллергенам райграсса, домашней пыли, матрасов, смеси ветоши и тканей для обивки мебели, а также блох, но не ДПК, березы или мари белой. Следует отметить, что ни у одной из кошек в аллергической группе не было положительной ВКП на райграсс, несмотря на значительно большие концентрации IgG к этому аллергену по сравнению с контрольной группой. Авторы не предполагали патогенетической роли IgG и полагали, что более высокие концентрации этого иммуноглобулина указывали на иммунную поляризацию Th², ведущую к повышению количества IgG и IgE.

В последней публикации [40] сравнивали концентрации в сыворотке специфических IgE к Df и *D. pteronyssinus* (Dp) у 59 кошек с диагнозом аллергического заболевания кожи (средний возраст 5,1 года) и у 54 клинически здоровых кошек (средний возраст 3,1 года) с помощью собственного метода анализа, основанного на связывании с рецептором IgE Fcε. Аллергическую группу дополнительно подразделили на кошек с самоиндуцированной алопецией без других поражений (22 кошки), кошек с дерматитом с папулами и корочками (т.е. МД) (7), комплексом эозинофильной гранулемы (7), дерматитом головы и шеи (16) и сочетанием этих клинических симптомов (7). Владельцы и ветеринары не видели блох на животных, и большинство кошек перед обращением тщательно обрабатывали средствами от блох. ПА у 10 кошек исключили на основании результатов ограничивающей диеты. Между здоровыми кошками

и каждой из групп кошек с аллергией не наблюдали значимых различий, что заставило авторов усомниться в значимости ДПК для патогенеза аллергических заболеваний кожи у кошек. Поскольку предполагалось, что все кошки страдают от одного клинического заболевания (т.е. реакции на аллергены окружающей среды), возможно, следовало бы включить все клинические спектры в одну группу и сравнить ее со здоровыми кошками. Отсутствие сопоставления по возрасту также вызывает сомнения. В более новом исследовании сравнивали результаты экспресс-теста на аллерген-специфические IgE у 31 кошки с атопией и 31 здоровой кошки соответствующих возрастов с результатами подробного анализа методом, основанным на связывании с рецептором Fcε [41]. Результаты регистрировались как положительные или отрицательные, и между двумя методами отмечена высокая степень соответствия. Однако не было обнаружено различий в проценте положительно реагирующих животных между группами аллергичных и здоровых животных; было бы желательно оценить выраженность положительных реакций при подробном анализе, чтобы выявить какие-либо различия между группами.

Еще в одном многоцентровом исследовании в ряде стран Европы было сделано сходное заключение [19]. Среди 60 кошек пропорция тех, у кого кожное заболевание можно объяснить аллергенами окружающей среды и получена положительная реакция на один или несколько аллергенов при серологическом исследовании методом, основанным на связывании с рецептором Fcε, значительно не отличалась между сравниваемыми группами, включавшими кошек с ПА (15), БАД (16), неаллергическим зудом (18) и здоровых контрольных кошек (20), хотя животных не сопоставляли по возрасту.

Следует отметить, что недавно начали возникать вопросы по поводу чувствительности метода, основанного на связывании с рецептором Fcε (в котором используется человеческий внеклеточный сегмент альфа-цепи), для кошек. Было проведено исследование, в котором индуцировали выработку IgE к определенным аллергенам для моделирования астмы у кошек [42]. Этим кошкам делали ВКП через определенные интервалы и одновременно отправляли сыворотку в две лаборатории для определения количества аллерген-специфических IgE в процессе сенсibilизации. Доказано, что один из этих методов был недостоверным, и при использовании метода с рецептором Fcε чувствительность выявления аллергии на бермудскую траву и домашнюю пыль составила 14 % и 0 %, соответственно, в день (Д) 28 и 14 % и 75 % в Д50, в отличие от 100 %, и 100 % в Д28, и 100 % и 50 % в Д50 для ВКП. Однако интерпретировать эти результаты необходимо с осторожностью в связи с разной стабильностью IgE в крови и коже.

Исследования с участием людей показали, что время полувыведения IgE из сыворотки составляет 2 дня, тогда как из тканей — 13–20 дней, и обнаружимые количества сохраняются до 50 дней [43–45]. Исследования собак показали такое же длительное время полувыведения из тканей [46]. Тем не менее, исследование с объединенными образцами сыворотки дало положительную реакцию ПК, тогда как серологический результат был отрицательным, что говорит о чувствительности ниже оптимальной.

В исследовании поликлональных антител к IgE [18] сравнивали концентрации в сыворотке у 10 кошек с аллергическим заболеванием кожи и у 15 здоровых кошек, подобранных по возрасту. С одной стороны, содержание Df-специфических IgE у кошек с аллергией (медиана 475 относительных единиц антител — ОЕА) значительно не отличалось от наблюдаемого у здоровых кошек (медиана 330 ОЕА). С другой стороны, содержание у 11 здоровых выращенных в лаборатории кошек было значительно ниже (медиана 37 ОЕА; $P < 0,05$). Возможно, это отражает контакт живущих в доме кошек с пылевыми клещами, которые отсутствовали в лабораторной среде. Также возможно, что домашние кошки сенсibilизированы к аскаридам, которые отсутствовали у кошек, выращенных в лаборатории, и что выработавшиеся IgE к *Ascaris* перекрестно реагировали с Df, как упоминалось ранее [20, 21].

В противоположность этому, в другом исследовании оценивалась концентрация IgE к восстановленному меркаптоэтанолом и нативному Df и Dp у 58 кошек с подозрением на аллергическое заболевание кожи и у 52 соответствующих им по возрасту кошек, сыворотка которых была отправлена на лабораторный анализ в связи с заболеваниями, не характерными для аллергии. Из этой группы сравнения специально исключали сыворотки кошек с кожными, респираторными, желудочно-кишечными симптомами или новообразованиями [13]. Также сравнивали содержание специфических IgE к Df/Dp у кошек с аллергией и у 26 кошек, свободных от конкретных возбудителей, которых подбирали по возрасту к кошкам из группы с аллергией (но не к группе без аллергий). Во всех случаях перед тестированием исключали БАД и ПА. В группе, свободной от определенных возбудителей, концентрация в сыворотке специфических IgE ко всем антигенам ДПК была значительно ниже, чем в других двух группах. Специфические IgE к Df обнаруживались у 62 % кошек с аллергией, у 42 % кошек с «другими заболеваниями» и всего у 8 % кошек, свободных от определенных возбудителей; в группе с аллергией содержание было значительно выше, чем в группе без аллергии ($P < 0,03$). Содержание IgE к нативным аллергенам Dp или восстановленным аллергенам Df и Dp значительно не различалось. Эти результаты в большей

степени поддерживают роль специфических IgE к Df в патогенезе аллергических кожных заболеваний кошек. Отсутствие значимости в случае Dp вызывает удивление в свете того, что этот клещ является преобладающим в домашней пыли в Великобритании [47, 48].

Исследования пассивного переноса гиперчувствительности. В первом из этих исследований [49] брали сыворотку у 17 кошек с эозинофильными бляшками (5 кошек), МД (6) или зудящим дерматитом морды (6). Ни одна из кошек не отвечала на 6-недельную гипоаллергенную диету или интенсивную программу борьбы с блохами. Также была взята сыворотка у 12 здоровых кошек сходных возрастов. ВКП ни одной из них не проводили. Для пассивной кожной анафилаксии (ПКА) здоровым кошкам вводили аликвоты сывороток (нагретых до 56 °C в течение 24 ч и необработанных) путем внутрикожной инъекции, а через 24 ч вводили внутривенно аллергены в физиологическом растворе, содержащем 0,5 % синего Эванса. Использовали антигены, чаще всего вызывающие аллергические кожные заболевания у кошек в Нидерландах, в частности, кошачьей перхоти, собачьей перхоти, человеческой перхоти, домашней пыли и смеси пыльцы трав. Также проводили реакцию ПК, при этом антиген вводили внутрикожно. Любые положительные реакции с необработанными сыворотками, которые не возникали после нагрева сыворотки, давали основания предполагать наличие аллерген-специфических антител класса IgE, а реакции, сохранявшиеся после нагрева сыворотки, интерпретировали как указывающие на термостабильные антитела (предположительно класса IgG). Положительные результаты чаще наблюдались при реакции ПК, чем при ПКА. Реакции были несколько непостоянными и чаще наблюдались с нагретой сывороткой. Только в одном случае была обнаружена реакция, характерная для классического антитела типа IgE, которая также наблюдалась в сыворотке здоровой кошки. Однако в ряде сывороток были обнаружены термостабильные антитела. Это исследование могло бы быть информативнее, если бы проводилось в сочетании с ВКП.

Результаты последнего исследования в большей степени поддерживают роль IgE. Тесты проводили 10 кошкам с симптомами, характерными для АД — в частности, МД (6 кошек), зудом шеи и головы (5) и эозинофильными бляшками (2), при этом у трех кошек была комбинация клинических симптомов [50]. Было включено 10 контрольных кошек сравнимого возраста. Всем кошкам проводили кожные пробы с 10 антигенами в четырех концентрациях. Два раза животных из контрольной группы использовали как реципиентов при реакции ПК, одна кошка реагировала только на два антигена при втором тесте — возможно, в результате вариабельности

теста или сенсibilизации первой ВКП. При первом тесте одна контрольная кошка реагировала на Df и две — на экстракт блох. В дополнение к двум кошкам с реакцией на блох, при втором тесте у одной кошки обнаружены реакции на травы и чернобыльник. Среди кошек с аллергией 5 из 10 (50 %) реагировали на один или более антигенов. 4 реагировали на антиген блох, и все 5 реагировали на 1 или более дополнительных антигенов, при этом одна кошка реагировала на все 10 антигенов, одна — на шесть антигенов, одна — на три и одна — на два антигена. И снова, если исключить антиген блох, сыворотка четырех из пяти кошек с аллергией (80 %) вызывала положительную реакцию ПК на один или несколько антигенов. Таким образом, между группами было обнаружено заметное различие в реакции на ВКП и реакции ПК с сывороткой, хотя сыворотка от кошек с положительной реакцией на ВКП не всегда вызывала положительную реакцию ПК. Объясняется ли отсутствие положительной реакции на ВКП у 5 из 10 кошек с аллергией ограниченным числом антигенов в использовавшемся наборе, или существует ли у кошек «дерматит, подобный атопическому», который предполагается у собак и при котором реакция на ВКП должна отсутствовать — остается только догадываться.

Как упоминалось ранее, пробы на пассивный перенос довольно сложно проводить, и они могут давать непостоянные результаты. Кроме того, обнаружение явления, когда высокая концентрация аллерген-специфических антител IgE может не приводить к положительной реакции ПК, заставляет предположить, что IgE могут быть неоднородными и не всегда патогенны [51].

Результаты кожных проб на атопию (КПА)

КПА у собак обычно положительны только в присутствии антител класса IgE на исследуемый аллерген [52], и полагают, что реакции вызываются перекрестным связыванием IgE, связанных с клетками Лангерганса [22]. В единственной публикации о применении КПА для кошек с аллергией описаны 6 кошек с АД и положительным результатом ВКП и / или пробы с накалыванием и 10 соответствующих по возрасту здоровых кошек [53]. Использовали такие аллергены, как Df, Dp, *Tyrophagus putrescentiae* (Тр) и смесь пыльцы трав. Положительный результат КПА получен у трех из шести кошек (50 %), и еще у двух кошек биопсия показала значительную инфильтрацию интерлейкин (ИЛ) — 4 и CD3-положительными клетками, хотя ни у одной из кошек не было видимой реакции. У 10 здоровых кошек результаты ВКП и пробы с накалыванием были отрицательными, а также отсутствовала реакция на КПА. Положительные реакции на КПА у трех реагирующих на нее кошек обнаружены с антигенами Dp, Тр и Df, а также

на Df и пыльцу трав, соответственно. Эти результаты подтверждают, что как минимум у трех из шести кошек были реагирующие на аллерген IgE, и дают основания предполагать их участие в патологическом процессе.

Выводы о роли IgE в АКСК

Материал, рассмотренный в этом разделе, сильно различается по качеству и, возможно, включает много разных фенотипов. Подводя итог, данные некоторых исследований о положительных результатах КПА, реакции ПК и благоприятном ответе на АСИТ, подобранной по результатам положительной ВКП и / или серологического исследования, в целом поддерживают возможную роль IgE.

Роль антител: астма

Введение

Астма — хроническое заболевание дыхательных путей, характеризующееся ограничением проходимости и обструкцией дыхательных путей, чрезмерной реакцией и воспалением [54]. Чрезмерная реакция дыхательных путей представляет собой усиленный ответ на неспецифические раздражители, тогда как хроническое воспаление дыхательных путей развивается из-за экстравазации плазмы и притока воспалительных клеток, таких как эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги и тучные клетки [54].

У людей астма представляет собой неоднородное заболевание и общий диагноз, включающий несколько разных клинических проявлений [55]. Аллергическая астма — самый распространенный из этих фенотипов, характеризующийся развитием в раннем возрасте и присутствием аллерген-специфических IgE на фоне цитокинов и хемокинов Т-хелперов типа 2 (Th²) [54, 55]. Вторая крупная подгруппа — астма, не относящаяся к типу 2 («неаллергическая астма»), которая включает неоднородную группу эндотипов и фенотипов, например, нейтрофильная неаллергическая астма [55, 56]. Нейтрофильная неаллергическая астма индуцируется не аллергенами, а инфекциями и сигаретным дымом и загрязнением [55, 56].

У домашних кошек встречается спонтанно развивающийся синдром, сходный с аллергической астмой у людей, и это сходство стало поводом к разработке экспериментальных моделей аллергической астмы на кошках для доклинических исследований, которые применимы как к ветеринарии, так и к медицине [57, 58]. Для разработки этих экспериментальных моделей использовали яичный альбумин [59], *Ascaris suum* [60] или сочетание аллергенов ДПК и бермудской травы [57]. В этих моделях у кошек развивалась гиперреактивность дыхательных путей, эозинофильное воспаление и ремоделирование дыхательных путей, сходные со спонтанным забо-

лением [57, 58]. Понимание аллергических и молекулярных путей астмы кошек во многом основано на данных, полученных с помощью таких экспериментальных моделей [58].

Хронический бронхит кошек — еще одно распространенное заболевание нижних дыхательных путей, которое рассматривается как самостоятельный синдром, не относящийся к астме кошек. Он развивается вторично в результате предшествующих повреждающих факторов (например, инфекций или ингаляции раздражающих веществ), приводящих к необратимым повреждениям дыхательных путей, при этом нейтрофилы составляют основной тип клеток в жидкости после бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [58]. Возможно, что это состояние представляет собой фенотип нейтрофильной неаллергической астмы, который должен быть сходен с человеческой астмой, не относящейся ко 2 типу.

Роль антител в спонтанной астме кошек

Патогенез астмы кошек и вопрос о том, следует ли считать аллергическим или атопическим заболеванием, опосредуемое IgE, всегда вызвали много споров. Чтобы упрочить доказательства аллергической основы, необходимо показать связь с другими аллергическими состояниями. Один такой случай опубликован недавно [37], также есть отдельные сообщения об одновременном существовании аллергического дерматита и астмы. В одной из таких публикаций [61] описана кошка, страдавшая от астмы в сезон цветения амброзии; ее владелец обратился к ветеринару в связи с дерматитом и симптомами заболевания нижних дыхательных путей на протяжении трех лет, которые усиливались каждый год в период цветения амброзии. ВКП показала ряд положительных реакций, однако реакция на амброзию не была особенно сильной. АСИТ привела к полной ремиссии респираторных симптомов и выраженному улучшению кожных [61]. Кроме того, заболевание нижних дыхательных путей, диагностированное как возможная или подтвержденная астма, было указано в качестве сопутствующего у 6–7 % из 145 животных в двух публикациях, посвященных кошкам с диагнозом АД или дерматита вследствие гиперчувствительности, не связанного с кормом или блохами (т. е. АКСК) [2, 34].

Дополнительное доказательство роли IgE было получено в исследовании кошек с диагнозом астмы, которые были направлены из отделения сердечно-легочных заболеваний Университета Висконсина-Мэдисон в отделение дерматологии. У всех направленных кошек не было кожных симптомов в настоящем или прошлом, и они должны были пройти кожные пробы в связи с АСИТ. Авторы прокомментировали, что удивительно высокое количество кошек (число не указано) пришлось исклю-

чить в связи с обнаружением кожного заболевания при дерматологическом осмотре. У выбранных 10 кошек без кожных заболеваний положительные реакции на ВКП и положительный результат серологического исследования на аллерген-специфические IgE встречались гораздо чаще, чем в контрольной группе, соответствующей по возрасту [62]. Совсем недавнее ретроспективное исследование 18 кошек с клиническим диагнозом астмы не смогло показать какой-либо связи между количеством и силой реакции аллерген-специфических IgE при серологическом исследовании и тяжестью клинических симптомов или эозинофилией дыхательных путей [63]. Тем не менее, авторы пришли к заключению о значимой связи с наличием аллерген-специфических IgE у этих 14 из 18 кошек (78 %) с положительной реакцией. Однако отсутствие контрольной группы вызывает вопросы о достоверности такого заключения [63].

В первом и единственном исследовании эффективности АСИТ при спонтанной астме кошек 20 кошкам, удовлетворявшим необходимым клинико-патологическим диагностическим критериям, делали ВКП [64]. Положительные результаты получены у 15 кошек, главным образом к ДПК и, в меньшей степени, к пыльце. Замена сухого корма на влажный привела к полной ремиссии клинических симптомов у трех кошек с аллергией на амбарных клещей. АСИТ назначили 12 кошкам и сообщается, что у восьми (67 %) она оказалась полностью эффективной. У оставшихся четырех кошек клинические симптомы улучшились, однако им по-прежнему требовались ингаляционные кортикостероиды или бронхорасширяющие средства 2–3 раза в неделю.

Роль антител в экспериментально индуцированной астме кошек

Экспериментальная модель, разработанная Кэрол Ренейро с сотрудниками путем сенсибилизации кошек к бермудской траве и / или ДПК и последующей ингаляционной провокации, позволила получить ценную информацию [57]. Протокол интенсивной АСИТ эффективно подавлял эозинофильную реакцию дыхательных путей у сенсибилизированных кошек [65], и в последующей работе сравнивается эффективность интенсивной подкожной АСИТ с интраназальным введением аллергенов [66]. Оба режима были эффективны, и хотя подкожная АСИТ вызывала больше нежелательных реакций, она приводила к более постоянному клиническому ответу. Показано, что снижение эозинофилии в дыхательных путях происходит параллельно уменьшению клинических симптомов после провокации аллергеном. Поэтому в последующих исследованиях в качестве маркера ответа на терапию использовали только эозинофилию в дыхательных путях [67–69].

Показано, что ответ на АСИТ не является полностью антиген-специфическим [67] и ослабевает при сопутствующем введении системных глюкокортикоидов [68]. Интересно, что контакт с аллергенами новорожденных предотвращал последующую индукцию экспериментальной астмы [69].

На основании этих исследований авторы предположили, что АСИТ может быть одним из предпочтительных способов лечения спонтанной астмы у кошек при условии, что удалось точно установить вызывающий ее аллерген с помощью ВКП или определения аллерген-специфических IgE в сыворотке [70].

Выводы о роли IgE в астме

Доказательства патогенетической роли IgE в астме кошек более веские для экспериментальных моделей, чем для спонтанного заболевания. Очевидно, что необходимы более структурированные исследования клинических случаев, включающие измерение аллерген-специфических IgE в сыворотке и жидкости после БАЛ. Однако небольшое число исследований АСИТ в клинических ситуациях и на экспериментальных моделях определенно говорит в пользу их потенциальной роли.

Общие выводы о роли антител IgE

Достоверность некоторых из рассмотренных выше исследований снижается из-за сложности выполнения ВКП у кошек, а также того факта, что у кошек лишь недавно был установлен раздражающий порог для аллергенов, применяющихся при ВКП [17]. Кроме того, серологические методы определения аллерген-специфических IgE не всегда сопровождалась данными, подтверждающими их действительность и надежность. Кроме того, значимость некоторых исследований ограничена из-за отсутствия контрольной группы, подобранной по возрасту — это необходимо, так как показано, что реактивность IgE у кошек усиливается с возрастом [19].

Тем не менее, некоторые исследования показали хорошие результаты ВКП и АСИТ, что говорит в пользу роли IgE [34, 64], как и результаты кожных проб на атопию [53]. Результаты реакции ПК также дают основания предполагать патогенетическую роль IgE [6, 50]. Модель астмы кошек особенно информативна и говорит в пользу роли IgE [57]. Она не только дала ценную информацию для ветеринарии, но и послужила превосходной моделью заболевания у человека.

Однако существует ряд аспектов, взятых из медицины и ветеринарии, которые снижают вероятность обнаружения прочных связей между IgE и конкретными патологическими состояниями. Во-первых, у здоровых кошек вероятно наличие антител IgE

к аллергенам окружающей среды, с которыми они сталкивались, как показано у собак [71]. В частности, это относится к аллергенам ДПК [13, 18], хотя также следует учитывать возможную перекрестную реактивность с антигенами аскарид [20, 21]. Во-вторых, atopические заболевания у людей не обязательно сопровождаются обнаруживаемыми концентрациями антител IgE, существует подгруппа эндогенных АД и астмы без такой связи. Сходным образом, существует подгруппа собак с АД, у которых не удается выявить аллерген-специфические IgE с помощью ВКП или серологического исследования — так называемый дерматит, подобный atopическому [72, 73].

В целом, наша доказательная база, в том, что касается роли IgE, сильно отстает от таковой для собак — сейчас мы, вероятно, находимся на той же стадии, как 20 лет назад, когда была показана связь IgE с клетками Лангерганса у собак [74]. Несомненно, требуется больше хорошо контролируемых исследований с четким определением нозологических единиц и тщательными иммунологическими обследованиями. Однако значительное число рассмотренных в этой работе доказательств говорит в пользу роли IgE — хотя они недостаточно точные.

Роль клеток и медиаторов: кожные заболевания

Типы воспаления

Более 20 лет назад, в 1996 г, Скотт впервые описал воспаление дермы, сопровождающее воспалительные заболевания кожи кошек и собак [75]. Из 144 изученных биоптатов кошек в 30 обнаружен интерстициальный тип воспаления, и 19 из них были взяты от кошек с диагнозом атопии или эозинофильных заболеваний. Интерстициальное воспаление в этих биоптатах было глубоким и эозинофильным [75]. В 2011 г результаты были дополнены обзором 43 образцов, которые могли включать некоторые из полученных в 1996 г [76]; из этих кошек 14 имели АД и 14 имели БАД; их клиническими проявлениями были МД (29) или зуд без поражений кожи (14). В противоположность более раннему исследованию, у 41 из 43 кошек (95 %) было как поверхностное, так и глубокое воспаление дермы. Различий в картине гистологической реакции в зависимости от клинического диагноза или кожного фенотипа не обнаружено [76].

Другие авторы сообщали о гиперплазии и спонгиозе эпидермиса у кошек с дерматозами вследствие гиперчувствительности, а также поверхностном воспалении дермы, от периваскулярного до диффузного, с тучными клетками, эозинофилами, лимфоцитами и макрофагами, а также лишь единичными нейтрофилами [77]. В коже здоровых кошек эозинофилы отсутствовали, тогда как в дерме кошек с МД обнаружено много эозинофилов с рас-

пределением от периваскулярного до диффузного, как в пораженных, так и в непораженных участках [77]. Позднее в биоптатах от 16 кошек с разными клиническими проявлениями аллергических заболеваний кожи было обнаружено шесть определенных типов воспаления, что дает основания предполагать, что данная категория заболеваний может включать несколько нозологических единиц [78]. У этих кошек с помощью полуколичественного метода (подсчет клеток в поле зрения на высоком увеличении, с четырьмя категориями) авторы обнаружили большее количество клеток в пораженных участках дермы по сравнению с непораженными, и воспалительные клетки представляли собой Т-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги и тучные клетки с небольшой примесью плазматических клеток, экспрессирующих иммуноглобулины [78].

Конкретные типы клеток, участвующие в процессе

Тучные клетки. В 2015 г Tunhikorn с сотрудниками рассмотрели биоптаты кожи 371 кошки с воспалительными дерматозами, в том числе 143 кошек с аллергическим заболеванием кожи [79]. У кошек с аллергическим дерматитом в поверхностных и глубоких слоях дермы пораженных участков было больше тучных клеток, чем у здоровых кошек, однако между кошками с аллергическими и неаллергическими дерматитами их количество не отличалось [79]. Эти результаты сходны с данными другого исследования, в котором отмечено втрое большее количество тучных клеток в пораженных участках кожи кошек с МД по сравнению со здоровыми кошками [77]. При помощи иммуногистохимического окрашивания биоптатов кожи восьми кошек с эозинофильными заболеваниями (3 с эозинофильными бляшками, 2 с эозинофильными гранулемами и 3 с другими эозинофильными дерматитами) было обнаружено, что большинство тучных клеток дермы (82 %) относятся к фенотипу «ТС» (т. е. экспрессируют триптазу и химазу), и меньшинство экспрессирует только одну из двух протеаз (12 % химазу и примерно 5 % триптазу) [80]. Однако предыдущее исследование показало большее количество экспрессирующих химазу тучных клеток с крупными гранулами в дерме кошек с МД без каких-либо различий в триптазоположительных тучных клетках между кошками с МД и здоровыми [77]; но значимость и важность этих наблюдений для патогенеза болезни неясна.

Т-лимфоциты. Чтобы охарактеризовать Т-лимфоциты в коже кошек с аллергическим дерматитом, Roosje с сотрудниками исследовали фенотипы мононуклеарных клеток эпидермиса и дермы у 10 кошек с МД и зудом, характерными для аллергического дерматита, и 10 здоровых кошек [81]. Сообщается,

что Т-лимфоциты были более заметны в поверхностных слоях пораженной дермы и экспрессировали CD4 в четыре раза чаще, чем CD8 [81]. Эти изменения сходны с наблюдаемыми в коже людей и собак с АД [82–84].

Клетки Лангерганса. При помощи иммуногистохимического анализа подсчитывали клетки Лангерганса в коже девяти здоровых кошек и девяти кошек с симптомами аллергического дерматита [85]. Медиана количества CD1a+ клеток Лангерганса у кошек с аллергией была втрое выше, чем у здоровых; медиана количества дендритных CD1a+ клеток в дерме кошек с аллергией была вдвое выше чем у контрольных [85]. Такая гиперплазия эпидермальных клеток Лангерганса и дермальных дендритных клеток также наблюдается у людей и собак с АД [74, 83, 86].

Цитокины

В небольшом числе исследований описан тип посредников воспаления в коже или крови кошек с дерматитом вследствие гиперчувствительности. В 2002 г. Roosje с сотрудниками искали клетки, экспрессирующие цитокин ИЛ-4, активирующий IgE, в коже пяти кошек с рецидивирующим, зудящим, поддающимся глюкокортикоидной терапии МД. Хотя степень иммунохимического окрашивания на этот цитокин в эпидермисе была незначительной, в пораженных участках дермы кошек с МД обнаружено значительно больше ИЛ-4-положительных клеток (медиана: 59 кл./мм²), чем в непораженных участках дермы (18 кл./мм²). Здоровая кожа кошек содержала очень мало таких клеток (медиана 1 кл./мм²) [87]. Почти все клетки, положительные на ИЛ-4, экспрессировали CD4 и были отнесены к Т-хелперам, тогда как лишь единичные тучные клетки секретируют этот цитокин [87]. Сходным образом, воспалительные клетки, окрашивавшиеся положительно на ИЛ-4, были обнаружены в биоптатах кожи из мест кожных проб на атопию с аллергенами, к которым у кошек была гиперчувствительность [53]. В этих биоптатах воспалительный инфильтрат в дерме состоял главным образом из CD4-положительных Т-лимфоцитов и антиген-представляющих клеток, что соответствует наблюдениям в исследованиях собак с атопией, где применялись кожные пробы [52, 53].

Так как у кошек с дерматозами вследствие гиперчувствительности обычно присутствует эозинофилия, Nakazato с сотрудниками изучали концентрации в сыворотке ИЛ-5, цитокина, важного для развития и выживания эозинофилов [88]. Исследователи собрали сыворотку 54 кошек с зудящими поражениями кожи предположительно аллергического происхождения. У 30 из 54 (55 %) в сыворотке присутствовали аллерген-специфические IgE в обнаружимом количестве, как и у 11 здоровых

кошек. При помощи биологического метода анализа с использованием клеточной линии мышинных лимфоцитов, трансфицированных человеческим рецептором ИЛ-5 альфа, было обнаружено, что концентрация ИЛ-5 в сыворотке кошек двух групп идентична и не коррелирует с содержанием эозинофилов в периферической крови [88].

И наконец, Taglinger с сотрудниками разработали метод ПЦР с обратной транскрипцией для амплификации мРНК кошачьих ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 (p35 и p40), ИЛ-18, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), трансформирующего фактора роста-бета (ТФР- β) и интерферона-гамма (IFN- γ) [89]. Биоптаты кожи брали из нескольких мест у 10 здоровых кошек и 16 кошек с клиническими симптомами аллергического кожного заболевания (9 с эозинофильными бляшками, 10 с самоиндуцированной алопецией, 1 с эозинофильной гранулемой и 2 с МД; у некоторых кошек было несколько фенотипов). мРНК ИЛ-5, ИЛ-12p35, ТФР- β и ФНО- α экспрессировалась у всех контрольных кошек и кошек с аллергией. мРНК-транскрипты 11 цитокинов, анализировавшихся количественно, присутствовали в разных концентрациях без каких-либо очевидных различий в экспрессии между здоровой кожей и пораженными и непораженными участками кожи разных кошек с аллергическими кожными заболеваниями [89]. Такой неоднородный состав цитокинов, вероятно, не только отражает различия в степени хронических поражений кожи, но и может отражать отсутствие общего иммунопатогенеза между клиническими вариантами биоптатов в этом исследовании.

Хемокины

Кошачий хемокин, регулируемый тимусом и активацией (TARC), сейчас известный как хемокиновый лиганд C–C мотива 17 (CCL17), был клонирован в 2003 г [90]. мРНК этого хемокина, участвующего в привлечении Th², была амплифицирована с кожи пяти кошек с эозинофильными бляшками, при этом в пораженных участках кожи уровень экспрессии был выше, чем в непораженных [90]. Та же научная группа клонировала CCL5, также известный как RANTES (Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted — регулируемый при активации, экспрессируемый нормальными Т-лимфоцитами и секретируемый), хемоаттрактант Т-лимфоцитов, эозинофилов и базофилов. Экспрессию CCL5 изучали у семи кошек с эозинофильными бляшками, и уровни транскрипции были идентичны наблюдаемым у CCL17, как описано выше. И снова, уровень экспрессии в пораженных участках кожи кошек с эозинофильными бляшками был выше, чем в непораженных участках [91]. Сходное повышение хемокинов Th² наблюдается в коже людей и собак с АД [92–94].

Выводы о роли клеток и медиаторов в кожных заболеваниях

Результаты нескольких опубликованных исследований указывают на некоторое сходство воспалительного инфильтрата при АКСК и при АД собак и человека. К сожалению, исследования экспрессии цитокинов и хемокинов либо очень маленькие, либо дали в основном неопределенные результаты, не позволяющие однозначно доказать, что у всех кошек с одним из вариантов АКСК имеется аллергическое заболевание с преобладанием Th², как показано у собак и людей с АД.

Роль клеток и медиаторов: астма

Патологические механизмы и типы клеток, участвующие в развитии аллергической астмы у кошек

Развитие астматического состояния. Аллергическая астма индуцируется сенсibilизацией к аллергенам окружающей среды, таким как ДПК, травы, сорняки и пыльца деревьев, грибковые споры и перхоть животных. Инициация иммунного ответа начинается с активации и дифференциации аллерген-специфических Т-хелперов 2 типа, которые управляют воспалительным ответом и индуцируют выработку IgE. После сенсibilизации развиваются клинические симптомы аллергической астмы в результате ингаляции аллергена. Активация IgE, связанных с тучными клетками и базофилами, под действием аллергенов ведет к их дегрануляции, усилению воспалительного каскада и привлечению эозинофилов в легкие. В конечном итоге у кошки развиваются отклонения, характерные для устойчивого воспаления дыхательных путей, и появляются клинические признаки астмы [55–57].

Разные типы воспаления и ремоделирование дыхательных путей. Морфологические особенности патологии легочных дыхательных путей при хронической аллергической астме у людей включают гиперплазию эпителиальных клеток и гладкой мускулатуры, субэпителиальный фиброз, приток воспалительных клеток, гиперплазию подслизистых желез и увеличение числа сосудов [95]. Исследователи оценивали гистологические изменения легких после длительного воздействия взвешенных в воздухе аллергенов бермудской травы и ДПК в группе сенсibilизированных кошек, использовавшихся для экспериментального моделирования астмы [57]. Патологические изменения у кошек были сходны с наблюдаемыми у людей с астмой; они характеризовались гиперплазией клеток эпителия с признаками хрупкости, гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры и гиперплазией подслизистых желез с разной степенью эозинофильного воспаления. У кошек, сенсibilизированных к ДПК, обнаружено

заметное околобронхиальное мононуклеарное воспаление.

В виду иммунологической связи между верхними и нижними дыхательными путями у людей с аллергическим ринитом и астмой были изучены морфологические изменения в носовой полости и легких кошек после сенсибилизации к аллергену бермудской травы и провокации [96]. В носовых дыхательных путях кошек с астмой наблюдалось легкое эозинофильное воспаление, преимущественно в передней части носовой полости, и выраженное увеличение количества тучных клеток в тканях по сравнению с контрольными кошками. В отличие от вызванной астмой патологии в легочных дыхательных путях, в носовой полости не было обнаружено повышения количества внутриэпителиальных слизистых веществ и повышенной инфильтрации тучными клетками вдоль осевых дыхательных путей в легких. Это исследование показало, что хроническое воздействие взвешенных в воздухе аллергенов на экспериментально сенсибилизированных кошек также приводит к повышению числа тучных клеток во всех носовых дыхательных путях; это сходно с наблюдаемыми изменениями при аллергическом рините у людей [97, 98].

Роль эозинофилов. Патология легких при астме кошек характеризуется эозинофильной инфильтрацией и воспалением дыхательных путей. Эозинофильное воспаление обнаруживается при цитологическом исследовании образцов жидкости после БАЛ кошек с астмой, однако мнения по поводу того, что считать «нормальным» процентом клеток в жидкости после БАЛ у здоровых кошек, противоречивы, так как в некоторых исследованиях сообщаются цифры от 0 до 83 % [58, 99–102]. Здоровыми кошками считали тех, у кого отсутствуют клинические симптомы. Однако, как и у людей-астматиков, у домашних кошек возможно субклиническое воспаление дыхательных путей, приводящее к тому, что в жидкости после БАЛ будет присутствовать различный процент эозинофилов [103]. В некоторых исследованиях предложено граничное значение $\geq 17\%$ эозинофилов у домашних кошек в качестве верхней границы нормы [[99, 104], однако как указано выше, для определения этого граничного значения, отделяющего норму от патологии, необходимы проспективные исследования с четко определенными здоровыми контрольными группами.

Цитокины и хемокины

В небольшом числе исследований описан тип посредников воспаления в дыхательных путях или крови кошек со спонтанной или экспериментально индуцированной аллергической астмой. В 2010 г. было проведено исследование, в котором сравнивались концентрации ИЛ-4, IFN- γ и ФНО- α у 13 кошек с аст-

мой, 23 лабораторных кошек с экспериментально индуцированной астмой и 8 принадлежащих владельцам кошек с хроническим бронхитом; 20 здоровых кошек служили контрольной группой [104]. В обеих группах с астмой в жидкости после БАЛ было обнаружено гораздо большее процентное содержание эозинофилов, тогда как в группе кошек с бронхитом в этой жидкости присутствовал значительно больший процент нейтрофилов. У большинства кошек концентрации ИЛ-4 и IFN- γ в жидкости после БАЛ были ниже предела обнаружения метода, что не позволяет провести значимый статистический анализ. Интересно, что ИЛ-4 не был обнаружен в жидкости после БАЛ ни у одной кошки в группе астмы независимо от того, получали ли кошки глюкокортикоиды. Между группами не было обнаружено значительных различий в концентрации IFN- γ в образцах жидкости после БАЛ.

На экспериментальной модели астмы у кошек изучали изменения в составе цитокинов клеточного осадка в жидкости после БАЛ и мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) во время и через 6 месяцев хронического воздействия аллергенов ДПК и бермудской травы [57]. В МКПК и клетках жидкости после БАЛ было обнаружено значительно повышенное количество мРНК ИЛ-10 и ИЛ-4, классического цитокина Т-хелперов 2 типа, после парентеральной сенсибилизации и провокации аллергеном в течение 7 недель. Значительных изменений в экспрессии цитокинов Т-хелперов 1 типа IFN- γ и ИЛ-12p40 не обнаружено. В образцах ткани легких, полученных от кошек с астмой, индуцированной аллергенами бермудской травы и контрольных кошек из группы плацебо через один год, не было обнаружено значимых различий в относительной транскрипции мРНК ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12p40, IFN- γ , лиганда хемокина 3 (CCL3) и CCL5 (RANTES).

Выводы о роли клеток и медиаторов в астме кошек

Особенности воспаления и патологические изменения, связанные с ремоделированием дыхательных путей при спонтанной и экспериментально индуцированной астме кошек, сходны с изменениями, наблюдаемыми у людей с астмой. Результаты нескольких исследований, в которых изучались цитокины и экспрессия генов цитокинов и концентрации белка при спонтанной и экспериментально индуцированной астме кошек, показали активацию гена, кодирующего ИЛ-4, преобладающего аллергического цитокина Т-хелперов 2 типа.

Общие выводы о роли клеток и медиаторов

Получены некоторые доказательства, что и дерматозы вследствие гиперчувствительности, и астма

у кошек связаны с эозинофильным и мононуклеарным воспалением, а также что экспрессия цитокинов дает основания предполагать нарушение иммунной регуляции Т-хелперов 2 типа у некоторых кошек, но не у всех. К сожалению, вариабельность клинических фенотипов кожных заболеваний является источником неоднородности и ограничивает полезность вышеприведенной информации. Большинство данных об астме кошек было получено с помощью экспериментальных моделей и неизвестно, можно ли переносить их на кошек со спонтанным заболеванием.

Ограничения

Интерпретировать результаты описанных выше исследований роли клеток, цитокинов и хемокинов в дерматозах вследствие гиперчувствительности и астме кошек следует с осторожностью из-за нескольких ограничений. Недавно были получены данные, что АД и астма у людей очень неоднородны по клиническим фенотипам, и что в патогенезе разных «эндофенотипов» участвуют разные, однако перекрывающиеся механизмы. Как показано Taglinger [89], категория аллергических заболеваний кожи кошек, вероятно, охватывает много разных клинических фенотипов, часто имеющих перекрывающиеся гистологические признаки, но иногда четких. Возможно, что диагноз астмы кошек также включает различные фенотипы или диагнозы. К сожалению, большинство исследований аллергических заболеваний кожи, упомянутых выше, включало биоптаты от кошек с несколькими фенотипами, и результаты при разных клинических проявлениях не дифференцировали. Такая неоднородность критериев включения, вероятно, объясняет вариабельность результатов исследований (например, степени эозинофилии тканей, уровней экспрессии цитокинов и хемокинов) и затрудняет упорядочение всех этих данных. Кроме того, в большинстве этих исследований в биоптатах так называемой «непораженной» кожи фактически присутствовало микроскопическое воспаление; термин «непораженная» было бы лучше заменить на «внешне непораженную», чтобы подчеркнуть возможность субклинического воспаления. И наконец, большинство исследований патогенеза астмы кошек проводилось на экспериментальных моделях с использованием сенсibilизированных кошек. Важно учитывать ограничения таких моделей заболевания, так как они могут лишь отражать спонтанно развившееся заболевание, но не воспроизводить его полностью.

Заключительные примечания об иммунопатогенезе АСК

Необходимо больше исследований иммунопатогенеза АСК, как в дерматологической, так и в астматической подгруппе. Исследования должны сосре-

доточиться на определении характеристик каждого индивидуального варианта отдельно, чтобы установить, является ли каждый вариант частью непрерывного спектра в пределах одного синдрома, либо образует отдельную нозологическую единицу, не только клинически, но и с точки зрения механизмов.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить Эммануэля Бенсигнора, Патрика Хенсела, Шерри Пюше-Хастон и Манолиса Саридомикелакиса за обзор этой статьи. Выражаем благодарность Международной Ассоциации ветеринарной дерматологии (WAVD) за поддержку утренних сессий Международного Комитета по аллергическим заболеваниям животных (ICADA) на прошлом Европейском ветеринарном дерматологическом конгрессе и североамериканских ветеринарных дерматологических форумах, где планировалась эта работа и обсуждалось ее содержание. Финансирование открытого доступа обеспечено и организовано Projekt DEAL

Источники финансирования: это исследование финансировалось самостоятельно.

Конфликты интересов: Richard Halliwell: Avacta Animal Health (Уэзерби, Великобритания), Virbac (Карро, Франция). Frane Banovic: Boehringer Ingelheim Vetmedica (Сент-Джозеф, Миссури, США), Ceva (Либурн, Франция), Vetoquinol (Париж, Франция), Zoetis (Флорхем-Парк, Нью-Джерси, США). Ralf S. Mueller: за последние 5 лет выступал консультантом, лектором или получал финансовую поддержку за исследования от компаний Artuvet, Bayer Animal Health, Ceva Animal Health, Elanco Animal Health, Greer Laboratories, Heska Laboratories, Hill's, Royal Canin, MSD Animal Health, Nextmune, Synlab, Virbac Animal Health и Zoetis. Thierry Olivry: Клинические лаборатории ветеринарной аллергологии (Канагава, Япония), Ceva (Либурн, Франция), Boehringer Ingelheim (Атенс, Джорджия, США), Boragen (Исследовательский треугольник, Северная Калифорния, США), Dechra US (Оверленд-Парк, Канзас, США), Elanco (Гринфилд, Индиана, США), Galderma (Ла Тур-де-Пей, Швейцария), Gencils, (Вандёвр-ле-Нанси, Франция), Immunogenic Therapeutics (Роквилл, Мэриленд, США), InVetx (Бостон, Массачусетс, США), Nextmune (Стокгольм, Швеция), Neurocycle Therapeutics (Кембридж, Массачусетс, США), Royal Canin (Эмарг, Франция), Simini (Торонто, Канада), Virbac (Карро, Франция), Zenoaq (Корияма, Япония), Zoetis (Парсипанни, Нью-Джерси, США).

ICADA не несет ответственности за ошибки или какие-либо последствия использования информации, содержащейся в этой статье. Читателям необходимо учитывать это и знать законодательство, регулирующее назначение лекарств в их странах.

Литература

- Halliwell R, Pucheu-Haston CM, Olivry T et al. Feline atopic syndrome – an introduction and proposed nomenclature for allergic disease in cats. *Vet Dermatol* 2021; 32: 8–12.
- Hobi S, Linel M, Marignac G et al. Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multi-centre study on feline hypersensitivity-associated dermatoses. *Vet Dermatol* 2011; 22:406–413.
- Schulz RD, Scott FW, Duncan JR et al. Feline immunoglobulins. *Infect Immun* 1974; 9: 391–393.
- Baldwin CI, Denham DA. Isolation and characterization of three subpopulations of IgG in the common cat (*Felis catus*). *Immunology* 1994; 81: 155–160.
- Strietzel CJ, Bergeron LM, Oliphant T et al. In vitro functional characterization of feline IgGs. *Vet Immunol Immunopathol* 2014; 158: 214–223.
- Walton GS, Parish W, Coombs RRA. Spontaneous allergic dermatitis and enteritis in a cat. *Vet Rec* 1968; 81: 35–41.
- Powell MB, Weisbroth SH, Roth L et al. Reaginic hypersensitivity in *Otodectes cynotis* infestation of cats and mode of mite feeding. *Am J Vet Res* 1980; 41: 877–882.
- DeBoer D, Saban R, Schultz K et al. Feline immunoglobulin E: preliminary evidence of its existence and cross-reactivity with canine IgE. In: Ihrke P, Mason I, White S eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, volume 2. Oxford: Pergamon, 1993; 51–62.
- Foster AP, Duffus WPH, Shaw SE et al. Studies on the isolation and characterization of a reaginic antibody in a cat. *Res Vet Sci* 1995; 58: 70–74.
- Weber ER, Helps CR, Foster AP et al. Molecular cloning and phylogenetic analysis of a cDNA encoding the cat (*Felis domesticus*) Ig epsilon constant region. *Vet Immunol Immunopathol* 2000; 76: 299–308.
- Gilbert S, Halliwell RE. Production and characterisation of polyclonal antisera against feline IgE. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 63: 223–233.
- Norris C, Decile K, Byerley J et al. Production of polyclonal antisera against feline immunoglobulin E and its use in an ELISA in cats with experimentally induced asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2003; 96: 149–157.
- Bexley J, Hogg JE, Hammerberg B et al. Levels of house dust mite-specific immunoglobulin E (IgE) in different cat populations using a monoclonal based anti-IgE enzyme-linked immunosorbent assay. *Vet Dermatol* 2009; 20: 562–568.
- Stedman K, Lee S, Hunter B et al. Measurement of canine IgE using the alpha chain of the human high affinity IgE receptor. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 78: 349–355.
- Van der Zee JS, Aalberse RC. The role of IgG in immediate-type hypersensitivity. *Eur Respir J Suppl* 1991; 13: S91–S96.
- Kadoya-Minegishi M, Park SJ, Sekiguchi M et al. The use of fluorescein as a contrast medium to enhance intradermal tests in cats. *Aust Vet J* 2002; 80: 702–703.
- Scholz FM, Burrows AK, Griffin CE et al. Determination of threshold concentrations of plant pollens in intradermal testing using fluorescein in clinically healthy nonallergic cats. *Vet Dermatol* 2017; 28: 426–455.
- Gilbert S, Halliwell RE. Feline immunoglobulin E: induction of antigen-specific antibody in normal cats and levels in spontaneously allergic cats. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 63: 235–252.
- Belova S, Wilhelm S, Linek M et al. Factors affecting allergen-specific IgE serum levels in cats. *Can J Vet Res* 2012; 76: 45–51.
- Acedo N, Caraballo L. IgE cross-reactivity between *Ascaris lumbricoides* and mite allergens: possible influences on allergic sensitization and asthma. *Parasite Immunol* 2011; 33: 309–321.
- Nakazawa T, Khan AF, Yasueda H et al. Sensitization of rabbits with nematode *Ascaris lumbricoides* antigens induces antibodies cross-reactive to house dust mite *Dermatophagoides farinae* antigens. *Biosci Biotechnol Biochem* 2013; 77: 145–150.
- Ring J, Darsow U, Behrendt H. Role of aeroallergens in atopic eczema: proof of concept with the atopy patch test. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S49–S52.
- Bond R, Hutchinson MJ, Loeffler A. Serological, intradermal and live flea challenge tests in the assessment of hypersensitivity to flea antigens in cats (*Felis domesticus*). *Parasitol Res* 2006; 99: 392–397.
- Kunkle GA, McCall CA, Stedman KE et al. Pilot study to assess the effects of early flea exposure on the development of flea hypersensitivity in cats. *J Feline Med Surg* 2003; 5: 287–294.
- Kunkle GA, Milcarsky J. Double-blind flea hyposensitization trial in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 677–680.
- Jin J, Zheng D, Meng F et al. An immunotherapeutic treatment against flea allergy dermatitis in cats by co-immunization of DNA and protein vaccines. *Vaccine* 2010; 28: 1997–2004.
- Mason KV, Evans AG. Mosquito bite-induced eosinophilic dermatitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 2,086–2,088.
- Nagata M, Ishida T. Cutaneous reactivity to mosquito bites and its antigens in cats. *Vet Dermatol* 1997; 8: 19–26.
- Gilbert S, Halliwell REW. The effects of endoparasitism on the immune response to orally administered antigen in cats. *Vet Immunol Immunopathol* 2005; 106: 113–120.
- Prost C. Diagnosis of feline allergic skin diseases: a study of 90 cats. In: Kwochka KW, Willemse T, von Tscharner C eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, volume 3. Oxford: Butterworth Heinemann, 1998; 516–517.
- Reedy LM. Results of allergy testing and hyposensitization in selected feline skin diseases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18: 618–623.
- Bettenay S. Response to hyposensitization in 29 atopic cats. In: Kwochka KW, Willemse A, von Tscharner C eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, volume 3. Oxford: Butterworth Heinemann, 1998; 517–518.
- Halliwell RE. Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 282–288.
- Ravens PA, Xu BJ, Vogelneust LJ. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001–2012). *Vet Dermatol* 2014; 25: 95–e28.
- Willemse A, Van den Brom WE, Rijnberk A. Efficacy of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 1277–1280.
- Foj R, Carrasco I, Clemente F et al. Clinical efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in cats with nonfood-induced hypersensitivity dermatitis against mites. *Vet Dermatol* 2019; 30: 460.
- Martini F, Favrot C, Baumann F et al. Compassionate use of Allermune immunotherapy in a cat with mite associated skin and respiratory hypersensitivity. *Vet Dermatol* 2019; 30: 453.
- Foster AP, O'Dair H. Allergy testing for skin disease in the cat. In vivo vs in vitro tests. *Vet Dermatol* 1993; 4: 111–115.
- Foster AP, O'Dair H, DeBoer DJ. Allergen-specific IgG antibodies in cats with allergic skin disease. *Res Vet Sci* 1997; 63: 239–243.
- Tanglier K, Helps CR, Day MJ et al. Measurement of serum immunoglobulin E (IgE) specific for house dust mite antigens in normal cats and cats with allergic skin disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2005; 105: 85–93.
- Diesel A, DeBoer DJ. Serum allergen-specific immunoglobulin E in atopic and healthy cats: comparison of a rapid screening immunoassay and a complete panel analysis. *Vet Dermatol* 2010; 22: 39–45.
- Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE et al. Comparison of intradermal skin testing (IDST) and serum allergen-specific IgE determination in an experimental model. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 132: 46–52.
- Waldman TA, Lio HA, Ogawa M et al. The metabolism of IgE. Studies in normal individuals and in a patient with an IgE myeloma. *J Immunol* 1976; 117: 1,139–1,144.
- Cass RM, Anderson BR. The disappearance rate of skin-sensitizing antibody activity after intradermal administration. *J Allergy* 1968; 42: 29–35.
- Lawrence MG, Woodfolk JA, Schuyler AJ. Half-life of IgE in skin and serum: Consequences for anti-IgE therapy in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 422–428.
- Halliwell RE. The localization of IgE in canine skin: An immunofluorescent study. *J Immunol* 1973; 110: 422–430.
- Jackson AP, Foster AP, Hart BJ et al. Prevalence of house dust mites and *Dermatophagoides* group 1 antigens collected from bedding, skin and hair coat of dogs in south-west England. *Vet Dermatol* 2005; 16: 32–38.
- Raffan E, Lawrence H, Henderson T et al. Prevalence of the group 1 *Dermatophagoides* allergens Der p 1 and Der f 1 in homes with no dogs, healthy dogs and *Dermatophagoides* sensitized atopic dogs in Liverpool. *Vet Dermatol* 2005; 16: 253–260.
- Roose PJ, Willemse T. Cytophilic antibodies in cats with military dermatitis and eosinophilic plaques: passive transfer of immediate-type hypersensitivity. *Vet Q* 1995; 17: 66–69.
- Schleifer SG, Willemse T. Evaluation of skin test reactivity to environmental allergens in healthy cats and cats with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2003; 64: 773–778.
- Halliwell REW, Gilbert SM, Lian TM. Induced and spontaneous IgE antibodies to *Dermatophagoides farinae* in dogs and cats: evidence of functional heterogeneity of IgE. *Vet Dermatol* 1998; 9: 179–184.
- Olivry T, DeAngelo KB, Dunston SM. Patch tests of experimentally sensitized beagle dogs: Development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2006; 17: 95–102.
- Roose PJ, Thepen T, Rutten VPMG et al. Immunophenotyping of the cutaneous cellular infiltrate after atopy patch testing in cats with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2004; 101: 143–151.
- Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 645–648.
- Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int* 2016; 65: 243–252.
- Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1–12.
- Norris Reinero CR, Decile KC, Berghaus RD et al. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or Bermuda grass allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 117–131.
- Reinero CR. Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Vet J* 2011; 190: 28–33.
- Barch GK, Talbot MW. Allergic bronchoconstriction and its drug-induced reversal in anesthetized, ovalbumin-sensitized cats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976; 13: 623–633.
- Padrid P, Snook S, Finucane T et al. Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 184–193.

61. Halliwell REW. Feline atopy. In: Halliwell REW, Gorman NT eds. *Veterinary Clinical Immunology*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1989; 249.
62. Moriello KA, Stepien RL, Henik RA et al. Pilot study: prevalence of positive aeroallergen reactions in 10 cats with small-airway disease without concurrent skin disease. *Vet Dermatol* 2007; 18: 94–100.
63. van Eeden ME, Vient'os-Plotts AI, Cohn LA et al. Serum allergen-specific IgE reactivity: is there an association with clinical severity and airway eosinophilia in asthmatic cats? *J Feline Med Surg* 2020; 22: 1,129–1,136.
64. Prost C. Treatment of allergic feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: experience with 20 cats. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008; 48: 409–413.
65. Reinero CR, Byerly JR, Berghaus RD et al. Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 110: 141–153.
66. Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE et al. Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 129: 49–56.
67. Reinero C, Lee-Fowler T, Chang C-H. Beneficial cross-protection of allergen-specific immunotherapy on airway eosinophilia using unrelated or a partial repertoire of allergen(s) implicated in experimental feline asthma. *Vet J* 2012; 192: 412–416.
68. Chang C-H, Cohn LA, DeClue AE et al. Oral glucocorticoids diminish the efficacy of allergen-specific immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet J* 2013; 197: 268–272.
69. Heller MC, Lee-Fowler TM, Liu H. Neonatal aerosol exposure to Bermuda grass allergen prevents subsequent induction of experimental allergic feline asthma: evidence for establishing early immunologic tolerance. *Vet Immunol Immunopathol* 2014; 160: 20–25.
70. Trzil JE, Reinero CR. Update on feline asthma. *Vet Clin Small Anim* 2014; 44: 91–105.
71. Lian TM, Halliwell RE. Allergen-specific IgE and IgG antibodies in atopic and normal dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 66: 203–223.
72. Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 114: 207–208.
73. Botoni LS, Torres SMF, Koch SN et al. Comparison of demographic data, disease severity and response to treatment, between dogs with atopic dermatitis and atopic-like dermatitis: a retrospective study. *Vet Dermatol* 2019; 30: 10–e4.
74. Olivry T, Moore PF, Affolter VK et al. Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 579–585.
75. Scott DW. La dermatite interstitielle chez le chien et le chat: "Etude r"etrospective sur la signification de cette modalit"e de r"eaction histopathologique. [interstitial dermatitis in dogs and cats: Retrospective study on the significance of this histopathological reaction pattern] *Med Vet Qulebec* 1996; 26: 16–19.
76. Scott DW. Superficial and deep dermal eosinophilic inflammation: A retrospective study of skin-biopsy specimens from cats with atopic dermatitis, food hypersensitivity and flea hypersensitivity dermatitis. *Jap J Vet Dermatol* 2011; 17: 73–77.
77. Roosje PJ, Koeman JP, Thepen T et al. Mast cells and eosinophils in feline allergic dermatitis: a qualitative and quantitative analysis. *J Comp Pathol* 2004; 131: 61–69.
78. Taglinger K, Day MJ, Foster AP. Characterization of inflammatory cell infiltration in feline allergic skin disease. *J Comp Pathol* 2007; 137: 211–223.
79. Tunhikorn M, Scott DW, Erb HN. The significance of the number of mast cells in the evaluation of skin biopsy specimens from cats with inflammatory dermatoses. *Jap J Vet Dermatol* 2015; 21: 63–69.
80. Noli C, Welle M, Scarampella F et al. Quantitative analysis of tryptase- and chymase-containing mast cells in eosinophilic conditions of cats. *Vet Pathol* 2003; 40: 219–221.
81. Roosje PJ, vanKooten PJS, Thepen T et al. Increased numbers of CD4+ and CD8+ T cells in lesional skin of cats with allergic dermatitis. *Vet Pathol* 1998; 35: 268–273.
82. Leung DY, Bhan AK, Schneeberger EE et al. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 47–56.
83. Olivry T, Naydan DK, Moore PF. Characterization of the cutaneous inflammatory infiltrate in canine atopic dermatitis. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 477–486.
84. Zachary CB, Allen MH, MacDonald DM. In situ quantification of T-lymphocyte subsets and Langerhans cells in the inflammatory infiltrate of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1985; 112: 149–156.
85. Roosje PJ, Whitaker-Menezes D, Goldschmidt MH et al. Feline atopic dermatitis. A model for Langerhans cell participation in disease pathogenesis. *Am J Pathol* 1997; 151: 927–932.
86. Mudde GC, Van Reijssen FC, Boland GC et al. Allergen presentation by epidermal Langerhans' cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990; 69: 335–341.
87. Roosje PJ, Dean GA, Willemse T et al. Interleukin 4-producing CD4+ T cells in the skin of cats with allergic dermatitis. *Vet Pathol* 2002; 39: 228–233.
88. Nakazato A, Momoi Y, Kadoya M et al. Measurement of feline serum interleukin-5 level. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 843–846.
89. Taglinger K, Van Nguyen N, Helps CR et al. Quantitative realtime RT-PCR measurement of cytokine mRNA expression in the skin of normal cats and cats with allergic skin disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 122: 216–230.
90. Maeda S, Okayama T, Ohmori K et al. Molecular cloning of the feline thymus and activation-regulated chemokine cDNA and its expression in lesional skin of cats with eosinophilic plaque. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 275–278.
91. Kimura T, Kano R, Maeda S et al. Expression of RANTES mRNA in skin lesions of feline eosinophilic plaque. *Vet Dermatol* 2003; 14: 269–273.
92. Maeda S, Tsukui T, Saze K-I et al. Production of a monoclonal antibody to canine thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and detection of TARC in lesional skin from dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2005; 103: 83–92.
93. Marsella R, Olivry T, Maeda S. Cellular and cytokine kinetics after epicutaneous allergen challenge (atopy patch testing) with house dust mites in high-IgE beagles. *Vet Dermatol* 2006; 17: 111–120.
94. Choy DF, Hsu DK, Seshasayee D. Comparative transcriptomic analyses of atopic dermatitis and psoriasis reveal shared neutrophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1335–1343.e5.
95. Davies D, Wicks J, Powell R et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 215–225.
96. Venema CM, Williams KJ, Gershwin LJ et al. Histopathologic and morphometric evaluation of the nasal and pulmonary airways of cats with experimentally induced asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 365–376.
97. Amin K, Rinne J, Haahtela T et al. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 249–257.
98. Liu F, Zhang J, Liu Y et al. Inflammatory profiles in nasal mucosa of patients with persistent vs intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 2010; 65: 1,149–1,157.
99. McCarthy GM, Quinn PJ. Bronchoalveolar lavage in the cat: cytological findings. *Can J Vet Res* 1989; 53: 259–263.
100. Hawkins EC, DeNicola DB, Kuehn NF. Bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary disease in the dog and cat. State of the art. *J Vet Intern Med* 1990; 4: 267–274.
101. McCarthy GM, Quinn PJ. Age-related changes in protein concentrations in serum and respiratory tract lavage fluid obtained from cats. *Am J Vet Res* 1991; 52: 254–260.
102. Padrid PA, Feldman BF, Funk K et al. Cytologic, microbiologic, and biochemical analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained from 24 healthy cats. *Am J Vet Res* 1991; 52: 1,300–1,307.
103. Cocayne CG, Reinero CR, DeClue AE. Subclinical airway inflammation despite corticosteroid therapy in cats with lower airway disease. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 558–563.
104. Nafe LA, DeClue AE, Lee-Fowler TM et al. Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats. *Am J Vet Res* 2010; 71: 583–591.

Лечение атопического синдрома кошек — систематический обзор

Ralf S. Mueller*, Tim Nuttall†, Christine Prost‡, Bianka Schulz* и Petra Bizikova§

* Клиника для мелких животных, центр клинической ветеринарии, Университет Людвиг-Максимиллиана, Мюнхен, Германия

† Королевская ветеринарная школа (Дика), Эдинбургский Университет, Easter Bush Campus, Рослин, EH25 9RG, Великобритания

‡ Orange, 393 Route du Parc 84100, Париж, Франция

§ Кафедра клинических наук, ветеринарный колледж, Университет Северной Каролины, Роли, NC 27607, США

Для переписки: Ralf S. Mueller, Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Veterinärstraße 13, 80539 Munich, Germany.

Эл. почта: r.mueller@lmu.de

Принято 28 октября 2020 г.

Предпосылки. Аллергические кожные заболевания и астма кошек регулярно встречаются в клинической практике мелких животных.

Цели. Дать основанные на доказательствах рекомендации по лечению атопического синдрома кошек (АСК) для практикующих ветеринаров, работающих с мелкими животными.

Методы и материалы. Авторы рассмотрели литературу, опубликованную до февраля 2020 г., подготовили подробный основанный на доказательствах обзор литературы и дали рекомендации на основании оцененных доказательств.

Результаты. Было найдено 66 публикаций и резюме, описывающих лечение АСК, которые рассмотрели, чтобы создать рекомендации по лечению. Многие способы лечения были описаны в публикациях, представляющих собой ретроспективные, открытые исследования или описания клинических случаев.

Выводы и клиническая значимость. В этом обзоре представлено хорошее доказательство эффективности системных глюкокортикоидов и циклоспорина и ограниченное доказательство эффективности местных глюкокортикоидов, оклацитиниба и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при атопическом кожном синдроме кошек. Доказательства показывают, что эффективность антигистаминных препаратов, жирных кислот и пальмитоила этаноламида от низкой до умеренной. При астме кошек получено хорошее доказательство эффективности внутренних и ингаляционных глюкокортикоидов и ограниченное доказательство умеренной эффективности АСИТ. Доказательства говорят в пользу низкой или умеренной эффективности мезенхимных стволовых клеток, ингаляционного лидокаина и оклацитиниба для лечения астмы кошек. Необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) почти всех способов лечения (за исключением глюкокортикоидов и циклоспорина).

Введение

Атопический синдром кошек (АСК) — недавно предложенный термин, охватывающий аллергические заболевания кожи, желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей кошек.

Атопический кожный синдром кошек (АКСК) описывает аллергическое кожное заболевание, связанное с реакцией на аллергены окружающей среды [1–3]. Аллергический дерматит кошек проявляется различными кожными реакциями, все из которых могут быть вызваны аллергенами окружающей среды, корма и / или насекомых, а также другими заболеваниями. Такие типы реакций включают милиарный дерматит (МД), самоиндуцированную алопецию / гипотрихоз, комплекс эозинофильной гранулемы (эозинофильная гранулема, эозинофильные бляш-

ки, хроническая незаживающая язва) и / или ссадины и язвы на голове и шее [3]. Следовательно, лечение таких реакций будет зависеть от их этиологии, и перед постановкой диагноза АКСК необходимо исключить другие причины, такие как пищевая аллергия или гиперчувствительность к слюне блох. Астма кошек — распространенное воспалительное заболевание нижних дыхательных путей со значительной заболеваемостью, иногда приводящее к смерти. С клинической и патогенетической точки зрения астма кошек имеет заметное сходство с этой болезнью у человека. Как и у людей, у пораженных кошек наблюдается спонтанная и естественная гиперреактивность дыхательных путей, приводящая к обратимому сужению бронхов, воспалению и хроническому ремоделированию дыхательных путей [4].

Внутрикожные пробы и исследование сыворотки на аллерген-специфические иммуноглобулины (Ig) Е не подходят для диагностики АСК. Как и у собак, диагноз АКСК ставится на основании анамнеза, клинических признаков и исключения дифференциальных диагнозов в каждом случае [5]. За последние десятилетия описаны разные способы лечения вариантов АСК, однако насколько известно авторам, систематического обзора всех доступных методов лечения и профилактики не опубликовано. Таким образом, этот обзор написан, чтобы собрать вместе и рассмотреть опубликованные данные по разным способам лечения кожного и респираторного компонентов АСК. Обсуждение этиологии, патогенеза и диагноза этих заболеваний выходит за рамки этой работы. Данные темы рассматриваются в других статьях из этой серии, и читатели смогут найти там более подробные сведения [1–3].

Методы и материалы

Чтобы оценить эффективность и безопасность лечения двух основных проявлений АСК (АКСК и астмы), был выполнен поиск относящихся к теме опубликованных исследований или резюме, достаточно подробных для анализа, в библиографических базах данных онлайн (PUBMED и WEB OF SCIENCE), а также материалов научных конференций. Дополнительно рассматривали список литературы к найденным исследованиям и основные учебники ветеринарной дерматологии. Исследования анализировали и определяли их ценность на основании качества доказательств (КД). Их подытоживали и, на основании доступных данных, определяли эффективность лечения и перечисляли описанные нежелательные явления. Затем давали рекомендации по поводу каждого способа лечения, указывая убедительность рекомендации (УР) на основании КД (табл. 1). Оценка данных и УР основывалась на предыдущих практических руководствах по атопическому дерматиту людей [6, 7] и собак [8].

Результаты

Мы обнаружили 72 статьи и резюме, описывающих лечение АСК. Они включали 58 клинических исследований и 8 описаний клинических случаев, в которых оценивалась эффективность лечения [9–16], пять исследований безопасности и фармакокинетики на здоровых кошках [17–21] и одно ретроспективное исследование (РеИ) (в котором не сообщалось об эффективности) [22]. Из 55 клинических исследований 6 были доступны только в форме резюме [23–28] и 49 опубликованы в рецензируемых журналах. 48 исследований были проспективными и 10 — РеИ [23, 25, 27, 29–35]. Из проспективных исследований 19 были открытыми и неконтролируемыми [4, 28, 36–52], а 29 были РКИ [53–59] и часто слепыми [26,

42, 60–79]. Эти исследования включали клинические исследования избегания контакта с аллергеном, АСИТ, местных, ингаляционных и системных глюкокортикоидов, циклоспорина, оклацитиниба, бронхорасширяющих средств, H1-антигистаминных средств, незаменимых жирных кислот (НЖК) и пальмитоилэтаноламида, антибиотиков, ингаляционного лидокаина и мезенхимных стволовых клеток. 33 публикации были посвящены типам реакции при АКСК, тогда как в 23 исследованиях изучалась астма кошек. 11 из этих последних исследований были проведены одной научной группой на кошках, экспериментально сенсibilизированных к различным аллергенам, а пять — на кошках из другой колонии, сенсibilизированных к *Ascaris suum*. В некоторых работах были включены кошки с респираторными или кожными проявлениями [15, 29].

Избегание аллергена

Анализ доказательств

В одном РеИ 29 кошек с астмой [35] и одном проспективном исследовании 20 кошек с астмой [47] был описан способ избегания контакта с аллергеном в отдельных случаях. Мы не смогли найти таких данных для АКСК.

Анализ эффективности

В вышеупомянутых исследованиях состояние одной кошки, сенсibilизированной к человеческой перхоти, улучшилось после ограничения доступа в спальню владельца [35]. У трех кошек с аллергией на амбарных клещей замена сухого корма на влажный привела к полной ремиссии клинических симптомов [47].

Рекомендации

Хотя избегание контакта с аллергеном отвечает здравому смыслу и должно быть эффективным (КД 3; УР С), это часто неосуществимо для кошек, сенсibilизированных к аллергенам окружающей среды. Существуют лишь ограниченные доказательства пользы избегания аллергенов для кошек с астмой [35, 47], а для АКСК таких данных нет.

АСИТ

Анализ доказательств

В целом АСИТ оценивалась на 197 кошках с АКСК в 11 работах [12, 13, 15, 16, 23, 25, 28–32]. В пяти РеИ специально оценивали АСИТ у 70 кошек с АКСК с разными типами реакций [23, 25, 30, 32]. 17 кошек имели МД, 21 — невоспалительную алопецию, 18 — эозинофильные очаги [16, 25, 30, 32] и в одном исследовании подробности о клинических признаках не сообщаются [23]. Две из этих публикаций представляли собой резюме материалов Всемирных конгрессов по ветеринарной дерматологии и, сле-

Таблица 1. Таксономия убедительности рекомендаций (Strength of recommendation taxonomy; SORT)

Убедительность рекомендаций (УР)	
A	На основании последовательного доказательства, основанного на критериях пациента
B	На основании непоследовательного или имеющего ограниченное качество доказательства, основанного на критериях пациента
C	На основании согласованного мнения, общепринятой практики, мнения, доказательства, основанного на критериях заболевания, или серии случаев
Качество доказательства (КД)	
1	Хорошее качество, на основании критериев пациента
2	Ограниченное качество, на основании критериев пациента
3	Прочие доказательства (общепринятая практика, мнение или доказательство, основанное на критериях заболевания)

довательно, были недостаточно подробны [23, 25]. Подобным образом, одно проспективное открытое исследование по оценке подъязычной АСИТ было опубликовано в форме резюме материалов конференции [28]. В одной публикации был описан ответ на АСИТ у трех животных из одного помета с atopическим кожным заболеванием [12], в одной серии случаев описаны 4 кошки с МД и эозинофильной гранулемой [16], и еще одна была посвящена интенсивной иммунотерапии (ИИТ) четырех кошек с atopией [13], хотя в последней публикации не описаны исходы лечения. Одно более крупное исследование основывалось на анкетах, разосланных лабораторией после анализа сыворотки на аллерген-специфические IgE и последующего назначения АСИТ 81 кошке, у 6 из которых было заболевание нижних дыхательных путей [29]. В последнем исследовании оценивались 45 кошек с АКСК, 23 из которых прошли иммунотерапию аллергеном [31]. Определения хорошего, умеренного, частичного или отсутствующего ответа различались и часто были нечеткими. В одном исследовании превосходный ответ, описанный как полная ремиссия у пациента без сопутствующих препаратов, наблюдался у 26 % кошек [23]. В исследовании, проведенном на основании анкеты, разосланной ветеринарам, назначавшим кошкам АСИТ после исследования сыворотки на аллерген-специфические IgE, поражения оценивали в баллах и вычисляли процент улучшения [29]. В другом исследовании сопутствующие препараты не обсуждали [32]; во многих публикациях сопутствующие препараты упоминались, однако подробностей не сообщалось.

В пяти исследованиях оценивались кошки с респираторными заболеваниями / астмой. В более старом РеИ ветеринаров, отправивших образцы сыворотки кошек для анализа на аллерген-специфические IgE, просили заполнить анкету с данными последующего наблюдения; в это исследование включили шесть кошек с респираторными клиническими симптомами, получавших АСИТ [29]. Одно исследование было посвящено АСИТ, которую применяли для ле-

чения 12 кошек с астмой и признаками сенсibilизации к взвешенным в воздухе аллергенам по результатам внутрикожной пробы [47]. Три исследования были проведены на модели астмы, для индукции которой кошек сенсibilизировали к аллергенам бермудской травы и ДПК [59, 65, 76]. В первом РКИ сравнивали интраназальную и подкожную иммунотерапию аллергеном [59]. Во втором исследовании, с использованием той же модели, кошки получали интенсивную иммунотерапию аллергеном, к которому их не сенсibilизировали, или только одним аллергеном, к которому их сенсibilизировали [76]. В третьем исследовании оценивали влияние внутривенных и ингаляционных кортикостероидов на результат интенсивной иммунотерапии [65]. В одном резюме по материалам конференции кошку с кожными и респираторными симптомами лечили АСИТ с использованием вакцины на основе рекомбинантного Der f 2 [15].

Анализ эффективности

Результаты АСИТ при АКСК описаны у 210 кошек (табл. 2). Описанная эффективность составляла от 45 до 75 %, сходно с данными для собак [80, 81]. В одном из исследований не оценивался исход лечения, оно было посвящено только безопасности интенсивной иммунотерапии у четырех кошек с АКСК [13].

Результаты АСИТ 80 кошек с астмой перечислены в таблице 3. В одном исследовании у 8 из 12 кошек (67 %) со спонтанно развившейся астмой наступила полная ремиссия клинических симптомов, и симптоматическую терапию глюкокортикоидами при АСИТ удалось отменить. Четырем кошкам по-прежнему требовалась медикаментозная терапия, в том числе кортикостероидами и бронхорасширяющими средствами [47]. В ретроспективном исследовании ветеринары, лечившие 12 кошек с подозрением на астму, сообщили в анкетах о хорошем ответе [29].

В трех исследованиях оценивали АСИТ на кошках с экспериментально индуцированной астмой [59, 65, 76]. В первом РКИ интраназальная или под-

Таблица 2. Ответ на иммунотерапию аллергеном у 194 кошек со спонтанно развившимся атопическим кожным синдромом кошек (АКСК)

Тип аллергена (число исследо- ванных кошек)	Доза	Ответ			Ссылка Тип исследования	КД
		Хороший — превос- ходный	Частичный	Отсутствует		
Вакцина на основе Der f 2-пуллулана (n = 1)	Не сообщается; ал- лергены вводили раз в неделю в течение 6 недель, затем раз в месяц 4,5 месяцев		Клиническая ремис- сия с отменой мест- ных глюко-кортикои- дов и оклацитиниба для приема внутрь		Martin et al. 2019 [15] Описание клиниче- ского случая	2
Не сообщается (n = 19)	Не сообщается; аллергены вводились 6 месяцев	Оценка SCORFAD ^a снизилась с 22 до 5,7, оценка зуда с 7,9 до 3,6			Foj et al. 2019 [28] Резюме по серии случаев	2
Не сообщается (n = 23)	Не сообщается; вве- дение > 12 мес.	Хороший у 13	Частичный у 6	Слабый у 4	Ravens et al. 2014 [31] PeI	2
Водные аллергены (n = 4)	11000–22000 ед. белк. азота каждые 7–35 дней в течение 8–24 мес.	Хороший у 2		Слабый у 2	Schnabl et al. 2006 [16] Серия случаев	2
Водные аллергены (n = 3)	Не сообщается; ал- лергены вводили раз в 10 дней в течение 3 лет	У 2 лишь легкий сезонный зуд	1 по-прежнему ну- ждается в регулярном введении преднизо- лона, но менее частом		Moriello 2001 [12] Описание клиниче- ского случая	2
Водные аллергены (n = 19)	20000 ед. белк. азота каждые 3 недели	1 хороший (без дру- гих препаратов, однако остались легкие клинические симптомы), 5 превос- ходный (ремиссия)	5 некоторое улучше- ние (но требуются некоторые сопутству- ющие препараты) и 3 выраженное улучше- ние (но периодически требуются препараты)	5	Bettenay 1998 [23] PeI	2
Не сообщается (n = 75)	Не сообщается	У 10 кошек улучше- ние 100 %, у 39 75– 99 %	У 12 кошек 50–75 %, у 6 ≤ 50 %	У 8 кошек слабое улучшение, у 6 — без изменений или ухудшение	Halliwell 1997 [29] PeI	3
Аллергены, связан- ные с фосфатом Са (n = 22)	Не сообщается	16 в ремиссии с очень легким зудом и без препаратов	1 требуется всего одна инъекция глюкокорти- коида в год	2 по-прежнему ре- гулярно получают глюко-кортикоиды	Prost 1992 [25] Серия случаев	2
Водные аллергены (n = 13)	10000 ед. белк. азота каждые 4 недели	У 9 кошек хороший ответ (> 50 % улуч- шение без других препаратов)	У 3 умеренное улуч- шение (примерно 50 %, иногда требуют- ся другие препараты)	У 1 слабый ответ	McDougal 1986 [30] Серия случаев	2
Аллергены, осаж- денные алюминием (n = 15)	1 мл каждые 4 недели	Хороший у 10 кошек		Слабый у 5	Reedy 1982 [32] Серия случаев	2
Средние результаты		60 %	20 %	20 %		

КД — качество доказательств, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, PeI — ретроспективное исследование, SCORFAD — система оценки аллергического дерматита кошек.

кожная интенсивная иммунотерапия привела к облегчению клинических симптомов и ослаблению эозинофильного воспаления дыхательных путей [59]. Однако интраназальная интенсивная иммунотерапия вызывала меньше нежелательных явлений и сниженное соотношение интерлейкина (ИЛ) — 4 / интерферона-гамма в жидкости после бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [59]. Во втором исследовании у кошек, получавших интенсивную иммунотерапию, эозинофилия дыхательных путей уменьшилась, а процент регуляторных Т-клеток и клеток, вырабатывающих ИЛ-10, увеличился

по сравнению с контролями независимо от статуса сенсибилизации и содержимого экстракта аллергена, что указывает на неспецифические эффекты. Только правильно подобранные аллергены потенциально способны привести к иммунологическому излечению [76]. В той же модели астмы кошек у животных, которым давали преднизолон внутрь в дозе 10 мг раз в сутки в первые 6 месяцев АСИТ, обнаружен повышенный процент эозинофилов в жидкости после БАЛ через 9 месяцев АСИТ, в отличие от ингаляционного флутиказона в дозе 220 мкг дважды в сутки [65].

Нежелательные явления

В десяти публикациях нежелательные явления не упоминаются [12, 23, 25, 29–32, 59, 65, 76]. После интенсивной иммунотерапии у 2 из 4 кошек отмечено усиление зуда, и у 2 из 4 появился дермальный узелок с алопецией через неделю после начала терапии [13].

Рекомендации

АСИТ представляется эффективным лечением АКСК (КД 2; УР В). Но некоторые исследования представлены только в форме резюме с очень ограниченной информацией [23, 25], ни одно из исследований не было контролируемым или рандомизированным, а меры результата во всех были нечеткими, что затрудняет окончательную оценку. В противоположность этому, имеются доказательства умеренной или хорошей эффективности АСИТ (КД 2; УР В) при спонтанно развившейся астме кошек и умеренной эффективности интенсивной иммунотерапии у кошек с экспериментально индуцированной астмой (КД 1; УР А). Нежелательные явления, по-видимому, редки (КД 1; УР А). Крайне необходимы дополнительные исследования АСИТ у кошек.

Системные глюкокортикоиды

Анализ доказательств

В трех проспективных двойных слепых РКИ оценивалась системная глюкокортикоидная терапия кошек с АКСК [60, 62, 64]. В одном проспективном исследовании оценивался диабетогенный потенциал преднизолона и дексаметазона у здоровых ко-

шек [56]. Три клинических исследования включили 63 кошек: 11 получали преднизолон, 36 — метилпреднизолон и 16 — триамцинолон. При лечении применялись следующие дозы: 1 мг/кг преднизолона раз в сутки, от 0,77 мг/кг дважды в сутки (20 кошек) до 1,4 мг/кг раз в сутки (16 кошек) метилпреднизолона и 0,18 мг/кг раз в сутки триамцинолона ацетонида в течение 28 [62, 64]–84 [60] дней. В последнем исследовании лечение было ежедневным в течение ≤ 14 дней до достижения ремиссии, а затем дозу постепенно уменьшали до конечной дозы 0,54 мг/кг метилпреднизолона и 0,08 мг/кг триамцинолона через день [60]. Зуд оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 0–10 [82] в двух исследованиях [60, 62] и по линейной аналоговой шкале 0–5 в одном [64]. Поражения оценивали при помощи индекса протяженности и тяжести АД собак, вторая версия (CADESI-02) [64, 83], шкалы оценки эритемы, ссадин и алопеции у кошек (FEEAS; модифицированная оценка CADESI-03 без лихенификации) [60] и шкалы оценки аллергического дерматита кошек (SCORFAD) [62]. Только шкала SCORFAD утверждена для оценки зуда и эозинофильных поражений кожи у кошек [84, 85]. Одно исследование [62] включало утвержденную шкалу оценки качества жизни (КЖ) [86]. У кошек проявлялся зуд и ряд известных типов реакций, связанных с АКСК. У большинства кошек присутствовали поражения более одного типа. Сезонности клинических признаков не отмечено.

В одном перекрестном РКИ сравнивали преднизолон внутрь в дозе 10 мг/сут. с ингаляционным флунизолидом в дозе 250 мкг дважды в сутки у ше-

Таблица 3. Ответ на иммунотерапию аллергенами у 82 кошек со спонтанно развившейся и экспериментально индуцированной астмой

Тип аллергена (число исследованных кошек)	Доза	Ответ	Ссылка Тип исследования	КД
Аллергены, осажденные алюминием (n = 12, экс.)	200 мкг в неделю аллергена бермудской травы п/к или интраназально в течение 6 мес.	Снижение оценок респираторных симптомов и % эозинофилов в жидкости после БАЛ	Lee-Fowler et al. 2009 [59] РКИ	1
Аллергены, осажденные алюминием (n = 18, экс.)	200 мкг в неделю аллергена бермудской травы п/к в течение 9 месяцев, дополнительно внутренние или ингаляционные кортикостероиды в течение 6 месяцев (n=6 каждого)	Снижение % эозинофилов и ИЛ-5 в жидкости после БАЛ	Chang et al. 2013 [26] РКИ	1
Аллергены, осажденные алюминием (n = 36, экс.)	200 мкг в неделю в течение 6 месяцев	Снижение % эозинофилов и индекса стимуляции пролиферации лимфоцитов, повышение CD4 + CD25+ FoxP3 + Т-клеток	Reinero et al. 2012 [76] РКИ	1
Аллергены, адсорбированные на геле фосфата кальция (n = 12)	1 мл раз в 28 дней в течение 6–9 мес.	Ремиссия у 8/12 кошек	Prost 2008 [47] Серия случаев	2
Не сообщается (n = 4)	Не сообщается	Среднее процентное клиническое улучшение 89,5 %	Halliwell 1997 [29] PeИ	3

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж, экс. — экспериментальная астма, КД — качество доказательств, PeИ — ретроспективное исследование, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, п/к — подкожно.

сти кошек с астмой, экспериментально сенсibilизированных к бермудской траве [66]. Еще в одном перекрестном РКИ 6 кошек, сенсibilизированных к *A. suum*, лечили преднизолоном внутрь в дозе 1 мг/кг дважды в сутки, флутиказона пропионатом 500 мг дважды в сутки или сочетанием ингаляционного флутиказона пропионата и сальбутамола 500 мкг и 50 мкг, соответственно, 4 дня подряд [71]. В исследовании 14 кошек, принадлежащих владельцам, с заболеванием нижних дыхательных путей оценивали функцию дыхательных путей до и после терапии преднизолоном [48].

Анализ эффективности

Данные об исходе были представлены в 63 случаях АКСК (см. табл. 4). Сообщается, что у кошек, отвечавших на лечение, это происходило в течение 7–14 дней. Связи между ответом на лечение и типом поражений не обнаружено.

Хотя преднизолон снижал количество аллерген-специфических IgE и процент эозинофилов в жидкости после БАЛ у кошек, экспериментально сенсibilизированных к бермудской траве, он не снижал гиперреактивность дыхательных путей в ответ на метахолин [66]. У кошек, сенсibilизированных к *A. suum*, не было обнаружено значимых различий в частоте дыхания или индексе PenH (оценка ограничения воздушного потока, измеренного путем традиционной барометрической плетизмографии всего тела) между группами лечения [71]. Индуцированная аллергеном гиперреактивность дыхательных путей значительно ослабевала после дачи преднизолона внутрь, флутиказона пропитаната ингаляционно и флутиказола пропионата / сальбутамола ингаляционно. Средний процент эозинофи-

лов в жидкости после БАЛ после лечения кортикостероидами внутрь и ингаляционно был ниже, и эти изменения были значимыми в группах, получавших преднизолон и комбинацию ингаляционного флутиказона пропионата / сальбутамола [71], хотя доза ингаляционного флутиказона была довольно высокой. В исследовании принадлежащих владельцам кошек с заболеванием нижних дыхательных путей обнаружено значительное снижение скорости на пике — в середине выдоха при отсутствии изменений в других параметрах барометрической плетизмографии всего тела после как минимум трех недель лечения преднизолоном в дозе 1,2–2 мг/кг раз в сутки [48].

Нежелательные явления

Клинические нежелательные явления были довольно редкими, сообщается об одном случае рвоты и одном случае вялости среди 20 кошек, получавших метилпреднизолон [62]. Лабораторные отклонения включали повышение активности ферментов печени у 1 из 16 кошек, получавших триамцинолон, и у 8 из 36 получавших метилпреднизолон [60, 62]. Гипергликемия обнаружена у четырех кошек, изменение гематологических параметров у четырех, и глюкозурия у 1 из 36 кошек, получающих метилпреднизолон. Средние концентрации альбумина и фруктозамина значительно повысились у кошек, получавших триамцинолон ($n = 16$) и метилпреднизолон ($n = 16$), и оставались в пределах нормы [60]. Повышение амилазы выше нормального диапазона обнаружено у 10 из 15 кошек, получавших триамцинолон, и у 2 из 14, получавших метилпреднизолон в конце фазы индукции, и во время фазы поддерживающего лечения через день эти показатели вернулись в норму [60]. В исследовании безопасности оценивали 14 ко-

Таблица 4. Ответ на лечение системными глюкокортикоидами у 63 кошек с atopическим кожным синдромом кошек (АКСК)

Глюкокортикоид* (число исследованных кошек)	Доза	Ответ на лечение†			Ссылка Тип исследования	КД
		Зуд	Оценки поражений	КЖ		
Метилпреднизолон ($n = 16$, не все кошки получали исключающую диету)	14 мг/кг раз в сутки более 6 недель	Снижение на 95 % [§]	Снижение на 70 % [§]	Н/О	Ganz 2012 [60] РКИ	1
Метилпреднизолон ($n = 20$)	0,77 мг/кг дважды в сутки 28 дней	Снижение на 67 % [§]	Снижение на 69 % [§]	Снижение на 21 %	Noli 2019 [62] РКИ	1
Триамцинолон ($n = 16$, не все кошки получали исключающую диету)	0,18 мг/кг раз в сутки более 6 недель	Снижение на 95 % [§]	Снижение на 70 % [§]	Н/О	Ganz 2012 [60] РКИ	1
Преднизолон ($n = 11$)	1 мг/кг раз в сутки 28 дней	5/11 улучшение 6/11 ухудшение	6,9 % $\pm$ 77,8 % [‡]	Н/О	Wisselink 2009 [64] РКИ	2

Н/О — не определяли, КЖ — качество жизни (более низкий балл соответствует лучшему качеству), РеИ — ретроспективное исследование, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

* Определения ответа на лечение см. в тексте.

† Среднее улучшение $\pm$ стандартное отклонение.

§ 13 из 16 кошек достигли ремиссии.

‡ 2 из 3 кошек, у которых не наступила ремиссия, отвечали на более высокие дозы глюкокортикоида.

†† У 3 из 20 состояние ухудшилось.

‡‡ 14 из 16 кошек достигли ремиссии.

шек, получавших 4,4 мг/кг преднизолона раз в сутки или 0,55 мг/кг дексаметазона раз в сутки в течение 56 дней [56]. Лечение дексаметазоном приводило к значительному повышению концентрации фруктозамина, снижению чувствительности к инсулину и его секреции, а также повышению глюкозурии, хотя гипергликемии не обнаружено на всем протяжении исследования. В большинстве исследований кошек с астмой нежелательные явления не упоминаются [48, 66, 71]. В одном исследовании оценивались долговременные эффекты глюкокортикоидов у кошек с астмой и у 4 из 34 кошек обнаружены нежелательные явления, такие как полиурия и полидипсия, сахарный диабет и грибковая инфекция [27]. В исследовании долговременной безопасности (не менее 3 лет) метилпреднизолона на 25 кошках обнаружено повышение триглицеридов, амилазы и моноцитов, однако значения оставались в пределах нормально-го интервала [87].

Рекомендации

Системные глюкокортикоиды быстро действуют и эффективны для большинства кошек с АКСК (КД 1; УР А). Лечение метилпреднизолоном в дозе 1,4–1,5 мг/кг индуцировало ремиссию у 33 из 36 кошек в течение 14 дней. Сходный ответ на лечение триамцинолона ацетонидом в дозе 0,18 мг/кг раз в сутки дает основания полагать, что сила действия этого препарата в 7 раз выше, чем у метилпреднизолона. Таким образом, вероятно, что дозы других глюкокортикоидов, равные по силе действия, будут так же эффективны (КД 3; УР С). В противоположность этому, преднизолон в дозе 1 мг/кг раз в сутки (примерно 50 % от указанных выше доз) был гораздо менее эффективен. После достижения ремиссии дозу можно постепенно снизить до наименьшей дозы и наибольшего интервала между дозами, при которых удается поддерживать ремиссию (КД 1; УР А). В среднем, это соответствует 20–25 % от начальной дозы. Рекомендуется введение раз в сутки (КД 1; УР А). Различий в эффективности метилпреднизолона в дозе 0,77 мг/кг дважды в сутки и 1,4 мг/кг раз в сутки не обнаружено. В одном исследовании отмечено, что применение дважды в сутки ухудшает оценки КЖ [62]. Системные глюкокортикоиды в этих дозах хорошо переносятся, хотя все исследования были кратковременными. Однако часто наблюдались изменения гематологических и биохимических показателей крови и показателей мочи (в частности, маркеров метаболизма глюкозы). Следовательно, кошки, получающие лечение системными глюкокортикоидами, должны оставаться под регулярным наблюдением, особенно при применении более диабетогенных препаратов, таких как дексаметазон (КД 1, УР А).

При астме кошек получены убедительные доказательства клинической эффективности глюкокор-

тикоидов внутрь (КД 1; УР А), хотя большинство этих доказательств получены в экспериментах с экспериментально сенсибилизированными кошками.

Местные и ингаляционные глюкокортикоиды

Анализ доказательств

Было проведено одно проспективное открытое и неконтролируемое клиническое исследование местного препарата гидрокортизона ацепоната 0,0584 % (ГКА, Кортаванс, Вирбак; Карро, Франция) на 10 кошках с зудом и поражениями кожи, характерными для АКСК, на протяжении всего года [43]. Препарат наносили на пораженную кожу ежедневно в течение 28 дней в количестве, соответствующем двум нажатиям на участок 10 x 10 см с расстояния 10 см, а затем частоту применения снизили до раза в 2 дня вплоть до Дня (Д) [43]. Меры результата включали ВАШ для оценки зуда [82], утвержденную шкалу оценки протяженности и тяжести дерматита у кошек (FeDESI) [84] и 5-балльную категориальную шкалу эффективности, переносимости и простоты применения.

В четырех исследованиях оценивалось применение ингаляционных кортикостероидов на экспериментальной модели астмы у кошек [65, 66, 68, 71]. В одном исследовании на 6 кошках ингаляционный флунизолид в дозе 250 мкг дважды в сутки сравнивали с преднизолоном внутрь в дозе 10 мг раз в сутки [66]. Во втором слепом перекрестном РКИ оценивали эффект трех доз ингаляционного флутиказона пропионата, вводившегося с помощью дозирующего ингалятора, на шести кошках с экспериментально индуцированным аллергическим воспалением дыхательных путей [68]. В третьем перекрестном РКИ шести кошкам, сенсибилизированным к *A. suum*, вводили преднизолон (1 мг/кг дважды в сутки), ингаляционный флутиказона пропионат (500 мкг дважды в сутки) или сочетание ингаляционного флутиказона пропионата и сальбутамола (500 мкг/50 мкг дважды в сутки) четыре дня подряд [71]. В другом исследовании сенсибилизированным кошкам проводили интенсивную иммунотерапию и в первые 6 месяцев одновременно давали преднизолон в дозе 10 мг/кг на кошку внутрь, либо ингаляционный флутиказон в дозе 220 мкг дважды в сутки на кошку [65]. В одном исследовании изучали эффекты 400 мкг ингаляционного будесонида дважды в сутки у 37 кошек со спонтанно развившейся астмой и хроническим бронхитом в рамках РеИ при помощи анкет для владельцев [34].

Анализ эффективности

Трех кошек исключили из исследования ГКА; две оказались недоступны для наблюдения, а одну исключили из-за недостаточной эффективности [43].

Анализ в выборке с назначенным лечением показал снижение оценки FeDESI на 77 % и снижение зуда по на D56 на 76 %. К D14 улучшение составило более 50 %. Результаты оценки простоты применения, переносимости и эффективности у 7 кошек, завершивших участие в исследовании, были от хороших до превосходных. У 6 из этих 7 кошек удавалось поддерживать ремиссию при режиме через день, а одной требовалось ежедневное лечение.

Хотя ингаляционный флунизолид снижал количество аллерген-специфических IgE и процент эозинофилов в жидкости после БАЛ у кошек, экспериментально сенсibilизированных к бермудской траве (табл. 5) [66, 68], он не снижал гиперреактивность дыхательных путей в ответ на метахолин [66]. Дозы флутиказона 44, 110 или 220 мкг дважды в сутки не подавляли систему гипоталамуса-гипофиза-надпочечников [68]. В той же экспериментальной модели ингаляционный флутиказон не влиял на результаты интенсивной иммунотерапии, в отличие от внутренних форм глюкокортикоидов (когда эозинофилия дыхательных путей была значительно повышена после 9 месяцев интенсивной иммунотерапии), хотя доза преднизолона была очень высокой [65]. В исследовании шести кошек, сенсibilизированных к *A. suum*, сочетание ингаляционного флутиказона пропионата и сальбутамола приводило к значительному снижению гиперреактивности дыхательных путей, индуцированному аллергенами. Средний процент эозинофилов в жидкости после БАЛ после комбинации ингаляционного флутиказона и сальбутамола был значительно ниже [71]. В исследовании кошек со спонтанно развившейся астмой или хроническим бронхитом, которых лечили будесонидом, почти треть кошек были бессимптомными во время терапии, и почти у такого же количе-

ства состояние улучшилось (табл. 5) [34]. Параметры барометрической плетизмографии всего тела улучшились у 19 кошек в случаях, когда были доступны данные до и после лечения [34].

Нежелательные явления

В исследовании ГКА на кошках с АКСК не было отмечено нежелательных явлений, а также отклонений биохимических, биохимических показателей крови и показателей мочи в образцах от четырех кошек [43]. Четыре кошки не переносили опрыскивание, поэтому раствор наносили непосредственно ватным шариком. Связи между ответом на лечение и типом поражений не обнаружено. В исследованиях астмы кошек клинических нежелательных явлений ингаляционных кортикостероидов не отмечено [34, 65], либо они не упоминаются [66, 68, 71]. В одном исследовании отмечено подавление системы гипоталамуса-гипофиза-надпочечников при лечении ингаляционным будесонидом [34].

Рекомендации

Местное применение 0,0584 % ГКА дало быстрый эффект у 7 из 10 кошек (КД 2; УР В). Вероятно, что другие местные глюкокортикоиды также будут эффективны в зависимости от типа и формы глюкокортикоида (КД 3; УР С), и местное лечение следует рассматривать при АКСК, если оно осуществимо (КД 3; УР С). Вероятно, что при этом будет меньше нежелательных явлений, чем при лечении системными глюкокортикоидами. Однако эти препараты не лицензированы для кошек, возможно всасывание в кровь и рекомендуется регулярное клиническое наблюдение. Имеется веское доказательство пользы ингаляционных глюкокортикоидов для кошек с астмой (КД 1; УР А). О клинических нежелательных яв-

Таблица 5. Ответ на ингаляционные глюкокортикоиды у 67 кошек с астмой

Ингаляционный глюкокортикоид (число исследованных кошек)	Доза	Ответ	Ссылка, тип исследования	КД
Будесонид (n = 43)	400 мкг дважды в сутки менее 2 месяцев	Клиническое улучшение у 23/43, более низкий базальный Penh, более высокий PCPenh300	Galler 2013 PeI	2
Флутиказон (n = 6)	220 мкг дважды в сутки в течение 6 месяцев одновременно с АСИТ	Снижение числа эозинофилов в жидкости после БАЛ и воспаления дыхательных путей	Chang 2013 [26] РКИ	1
Флутиказон (n = 6)	500 мкг дважды в сутки в течение 1 месяца	Снижение гиперреактивности дыхательных путей	Leemans 2012 [71] РКИ	1
Флутиказон (n = 6)	44 мкг дважды в сутки, 110 мкг дважды в сутки и 220 мкг дважды в сутки в перекрестном исследовании	Снижение эозинофилии дыхательных путей	Cohn 2010 [68] РКИ	1
Флунизолид (n = 6)	250 мкг дважды в сутки 2 недели	Снижение количества эозинофилов в жидкости после БАЛ	Reinero 2005 [66] РКИ	1

АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия, БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж, Penh — произведение длительности паузы и отношения максимальных давлений на выдохе и вдохе, КД — качество доказательства, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, PeI — ретроспективное исследование.

лениях у кошек не сообщалось, хотя снова рекомендуется наблюдение при долговременном лечении. При высоких дозах ингаляционного флунизолида и будесонида описано подавление системы гипоталамуса-гипофиза-надпочечников.

Циклоспорин

Анализ доказательств

Лечение АКСК циклоспорином оценивалось в двух двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [42, 77], одном двойном слепом исследовании с преднизолоном в качестве контрольного препарата [64], трех проспективных открытых исследованиях [40, 46, 88], одном исследовании безопасности и переносимости [18] и трех ретроспективных сериях случаев [22, 31, 33]. В двух исследованиях конкретные клинические проявления не упоминаются [22, 64], тогда как другие исследования [31, 33, 40, 46, 77] включали кошек со ссадинами вследствие зуда ($n = 185$), самоиндуцированной алопецией ($n = 181$), эозинофильной гранулемой ($n = 112$) и МД ($n = 100$). У большинства кошек присутствовали поражения более одного типа. В одном описании клинического случая кошку с астмой, застойной сердечной недостаточностью и сахарным диабетом успешно лечили циклоспорином [14]. В двух других исследованиях оценивали влияние циклоспорина на дегрануляцию тучных клеток и ремоделирование дыхательных путей в колонии кошек, сенсibilизированных к *A. suum* [74, 89]. В более старых исследованиях использовали препарат циклоспорина для людей (Неорал, Новартис; Базель, Швейцария) [33, 40, 64], в более новых исследованиях применяли ветеринарный препарат (Атопика, Новартис) и в одном исследовании использовали оба [31].

Анализ эффективности

В двух двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [42, 77], одном двойном слепом исследовании с контролем по преднизолону [64], трех проспективных открытых исследованиях [40, 46, 88] и двух ретроспективных сериях случаев [31, 33] описаны исходы лечения 328 случаев АКСК. В целом, циклоспорин был эффективен для 40–100 % кошек. Однако системы оценки поражений различались. Во многих исследованиях использовались утвержденные системы оценки, такие как SCORFAD [40, 46, 88], а в других — индекс оценки протяженности и тяжести эозинофильной гранулемы и эозинофильных бляшек (FEGEPESI) [40], либо оценка представляла собой общую оценку поражения, отражающую его протяженность и тяжесть по шкале от 0 до 4 для каждого из основных типов реакции при АКСК [77]. В одном исследовании [64] использовалась система оценки CADESI-02, утвержденная для АД собак [90, 91]. Для оценки зуда владельцами

в большинстве исследований использовали ВАШ [40, 46, 77, 88], однако в одном исследовании применялась шкала от 1 до 5 [64], и еще в одном шкала от 1 до 10 [33]. В последнем исследовании также оценивались поражения по шкале 1–10 баллов [33]. Только в двух исследованиях использовалась оценка общего состояния владельцами [42, 77]. И наконец, в одном исследовании не учитывался зуд или поражения, а оценивалось только впечатление владельцев от разных видов лечения [31]. Одно исследование [88] было фазой последующего наблюдения двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования и оценивало схемы лечения циклоспорином с постепенным снижением дозы у кошек [42]. За последние 4 недели этого исследования 63 %, 22 % и 15 % из 157 кошек удавалось поддерживать в состоянии ремиссии при лечении дважды в неделю, через день или ежедневно, соответственно [42]. Подобным образом, в другом открытом исследовании дозу циклоспорина удалось постепенно уменьшить до раза в 2 дня у 15 % и до двух раз в неделю у 57 % кошек [46]. Результаты различных исследований перечислены в таблице 6.

Циклоспорин не влиял на дегрануляцию тучных клеток или раннюю астматическую реакцию у кошек с экспериментально индуцированной астмой, сенсibilизированных к *A. suum* [74]. Однако другое исследование той же группы показало, что циклоспорин снижает реактивность и ремоделирование дыхательных путей после хронического воздействия аллергена на кошек, сенсibilизированных к *A. suum* [89]. Кроме того, циклоспорин использовали для лечения кошки с астмой, сопутствующей сердечной недостаточностью и сахарным диабетом в дозе 4 мг/кг дважды в сутки [14]. Клинические симптомы и эозинофилия дыхательных путей полностью разрешились в течение трех недель лечения. Но в последующем циклоспорин заменили ингаляционным флутиказоном, поэтому оценить долговременные эффекты циклоспорина не представляется возможным [14].

Нежелательные явления

Во всех исследованиях наиболее распространенными были желудочно-кишечные нежелательные явления. В одном исследовании рвота, диарея и / или потеря аппетита отмечены у 12 из 50, а потеря веса — у 8 из 50 кошек [22]. Гиперплазия десен, известное побочное явление у собак, возникла один раз [22]. В одном исследовании рвота возникла у 26 из 65, а диарея — у 13 из 65 кошек [46]. В другом исследовании диарея была более частой (5 из 18), чем периодическая рвота (3 из 18) [64]. В одном исследовании [77] в группе высокой дозы значительно снизилось количество нейтрофилов и эозинофилов, однако по-прежнему осталось в пределах нормального диапазона. Также в группе высокой

дозы обнаружено повышение концентрации общего билирубина, мочевины и глюкозы, но все значения тоже оставались в пределах нормального диапазона. В первые три недели отмечена незначительная потеря веса, но в следующее 3 недели исследования вес нормализовался, когда препарат, который сначала смешивали с кормом, начали давать внутрь отдельно [77]. В одном РeИ у одной и двух из десяти кошек, соответственно, развился криптококкоз и токсоплазмоз [31]. В более крупном исследовании у 10 из 144 кошек, получавших циклоспорин, был положительный титр антител к токсоплазме [42]. Прочие нежелательные явления включали анорексию, вялость, чихание и потерю веса; в одной публикации как минимум одно из которых возникло в 80 % случаев при ежедневном применении циклоспорина [46]. В другом исследовании отмечено повышение аппетита и полидипсия (каждое явление у одной кошки) [64]. В одном исследовании ни у одной из 32 кошек, получавших глюкокортикоиды или циклоспорин как минимум 6 месяцев, не обнаружено субклинической бактериурии при исследовании

мочи, взятой путем цистоцентеза [92]. Хотя об этом не сообщается ни в одном из процитированных исследований, в более крупном исследовании показана значимая связь между системными препаратами циклоспорина и буллезной кератопатией у кошек, по результатам оценки 12 пациентов, у которых развилось данное состояние, из выборки 70167 кошек [93].

Рекомендации

На основании имеющихся данных, полученных на большом количестве кошек с АКСК, циклоспорин в дозе 7 мг/кг раз в сутки эффективен для лечения типов реакций, обусловленных АКСК (КД 1; УР А). Более чем у половины кошек дозу циклоспорина удалось снизить с ежедневного применения до двух раз в неделю [46, 88]. В противоположность этому, данных, чтобы рекомендовать циклоспорин для лечения астмы кошек, недостаточно. Как и у собак [94], наиболее распространенными являются желудочно-кишечные нежелательные явления. Имеются данные, что у кошек, инфицированных *Toxoplasma*

Таблица 6. Ответ на лечение циклоспорином у 328 кошек с атопическим кожным синдромом кошек (АКСК)

Тип циклоспорина (число исследованных кошек)	Доза	Ответ†			Ссылка Тип исследования	КД
		Поражения	Зуд	Общая оценка		
Жидкая микроэмульсия циклоспорина (Новартис) (n = 144)	7 мг/кг раз в сутки 42 дней	Среднее (СО) 7,3 (3,0) — 2,5 (2,8)	Среднее (СО) 69 (22) — 28 (28)	Успешное лечение в 69 % случаев	Roberts et al. 2016 [42] РКИ	1
Капсулы Неорал или жидкая микроэмульсия циклоспорина (Новартис) (n = 10)	Указана только у трех кошек: 2–4 мг/кг раз в сутки	Хороший ответ у всех кошек		Н/Д	Ravens et al. 2014 [31] РeИ	2
Жидкая микроэмульсия циклоспорина (Новартис) (n = 65)	7 мг/кг раз в сутки 4 недели	Среднее (СО) 7,3 (3,5), снижение до 2,3 (2,7) в первые 28 дней	Среднее (СО) 66 (23), снижение до 26 (29)	Н/Д	Steffan et al. 2013 [46] РКИ	1
Жидкая микроэмульсия циклоспорина (Новартис) (n = 32)	2,5 мг/кг раз в сутки 6 недель	Среднее (СО) 6,8 (2,8), снижение до 1,8 (1,5); у 15 улучшение > 50 %	Среднее (СО) 69 (23), снижение до 46 (36); у 13 улучшение > 50 %	Среднее (СО) 1,8 (1,5) ‡	King et al. 2012 [77] РКИ	1
Жидкая микроэмульсия циклоспорина (n = 33)	7 мг/кг раз в сутки 6 недель	Среднее (СО) 7,7 (3,9), снижение до 2,9 (2,7); у 23 улучшение > 50 %	Среднее (СО) 66 (21), снижение до 31 (30); у 21 улучшение > 50 %	Среднее (СО) 1,4 (1,4) ‡	King et al. 2012 [77] РКИ	1
Капсулы Неорал (Новартис) (n = 18)	5 мг/кг в сутки в течение 28 дней	Улучшение на 38 % (СО 54 %), у 13/18 улучшение > 25 %	Зуд уменьшился у 61 %	Н/Д	Wisselink et al. 2009 [64] РКИ	2
Капсулы Неорал (Новартис) (n = 10)	4–8 мг/кг раз в сутки 30 дней	Оценка по FEGEPEI уменьшилась с 7,5 до 3,6, у 5 улучшение > 50 %	Снижение с 8,5 до 4,6, у 4 улучшение > 50 %	Н/Д	Noli et al. 2006 [40] Серия случаев	2
Неорал капсулы или раствор (n = 16)	6,4–12,3 мг/кг в сутки 90 дней	Все кошки кроме 1 излечились (1 случай эвтаназии)	У всех кошек кроме 1 наступила клиническая ремиссия (1 случай эвтаназии)	Н/Д	Vercelli et al. 2006 [33] РeИ	2

FEGEPEI — индекс протяженности и тяжести эозинофильной гранулемы и эозинофильных бляшек у кошек, КЖ — качество жизни, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, РeИ — ретроспективное исследование.

† Меры результата см. в тексте.

‡ 0 = превосходный, 1 = хороший, 2 = приемлемый, 3 = слабый, 4 = плохой.

gondii, во время лечения циклоспорином с ежедневным введением развиваются гораздо более тяжелые клинические симптомы [17] и даже возможна смерть [9, 11, 17]. Однако у кошек, уже инфицированных токсоплазмой до начала лечения циклоспорином, не отмечалось выделения ооцист в окружающую среду или рецидива клинических симптомов [17]. Следовательно, можно рекомендовать определение титров антител к токсоплазме перед началом терапии циклоспорином, и от результата может зависеть решение о лечении в случаях, когда кошке без антител позволяют гулять на улице или кормят сырым мясом (КД 2; УР В).

Оклацитиниб

Анализ доказательств

В одном описании клинического случая [10], двух открытых проспективных исследованиях [24, 41] и одном двойном слепом исследовании с метилпреднизолоном в качестве контроля [62] сообщается об эффективности оклацитиниба при АКСК. Эти исследования включали 68 кошек, 48 из которых лечили оклацитинибом. В одном резюме подробности об улучшении не приводятся [24]. В качестве мер результата в двух других проспективных исследованиях использовали оценку поражений клиницистом, SCORFAD и БАШ для оценки зуда владельцами [41, 62]. В одном исследовании не был указан тип поражений [62], а другие исследования включали 19 кошек со ссадинами на голове и шее, 8 кошек с самоиндуцированной алопецией, 4 кошек с эозинофильной гранулемой и одну с МД [10, 24, 41]. У большинства кошек было более одного типа поражений. Сезонность не была описана ни у одной

из кошек. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 24 кошкам с экспериментально индуцированной астмой путем сенсибилизации к бермудской траве давали оклацитиниб в дозе 0,5 или 1,0 мг/кг дважды в сутки в течение 4 недель и оценивали воспаление дыхательных путей [26]. Кроме того, в более новом исследовании описано более быстрое выведение из организма оклацитиниба у кошек по сравнению с собаками и рекомендуется более короткий интервал между последовательными дозами и / или более высокий дозы, чем для собак [19].

Анализ эффективности

Данные об исходе были представлены для 48 кошек с АКСК (см. табл. 7). Сообщается, что у кошек, отвечавших на лечение, это происходило в течение месяца. В целом, при дозе 1 мг/кг раз или дважды в сутки описан хороший ответ. У трети кошек в одном исследовании ответ был от хорошего до превосходного [41]. В одной публикации, описывающей клинический случай с длительным наблюдением, кошка достигла долговременной клинической ремиссии на терапии [10].

В исследовании по оценке двух доз оклацитиниба (0,5 или 1,0 мг/кг дважды в сутки) на кошках с экспериментально индуцированной астмой процент эозинофилов в жидкости после БАЛ значительно снизился по сравнению с плацебо без различий между двумя дозами [26]. Между группами лечения не было отмечено значимых различий в эффективной концентрации метахолина, который индуцировал повышение сопротивления дыхательных путей на 200 % по сравнению с исходным [26].

Таблица 7. Ответ на лечение оклацитинибом у 48 кошек с атопическим кожным синдромом кошек (АКСК)

Доза (число исследованных кошек)	Оценка общей эффективности владельцем			SCORFAD; СРЕДНЕЕ (СО)	БАШ для оценки зуда (СО)	Ссылка Тип исследования	КД
	Хор. — превосх. — замечная	Удовл.	Слабая				
0,7–1,2 мг/кг дважды в сутки 28 дней (n = 20)	11	4	5	6,2 (2,3) и 2,4 (2) до и после; > 50 % у 12	7,5 (1,5) и 3,4 (3) до и после; > 50 % у 15/20; > 2 см у 11	Noli et al. 2019 [62] РКИ	1
1 мг/кг дважды в сутки в течение 14 дней, затем раз в сутки 300 дней, затем дважды в сутки (n = 1)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Ремиссия через 30 дней, рецидив после 300 дней на режиме раз в сутки, затем снова ремиссия при режиме дважды в сутки		Fernandes et al. 2019 [10] Описания клинических случаев	2
0,5–0,8 мг/кг дважды в сутки в течение 14 дней, затем раз в сутки 14 дней (n = 15)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Состояние 10 улучшилось [†]	Состояние 10 улучшилось [†]	Pandolfi et al. 2016 [24] Серия случаев	2
0,4–0,6 мг/кг дважды в сутки в течение 14 дней, затем раз в сутки 14 дней (n = 12)	4	3	5	4,9 (2,4) и 3,6 (3) до и после	8,5 (1,6) и 7 (2,5) до и после	Ortalda et al. 2015 [41] Серия случаев	2 р x сут.

БАШ — визуальная аналоговая шкала, КД — качество доказательства, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ReI — ретроспективное исследование, SCORFAD — система оценки аллергического дерматита кошек.

[†] Дальнейших подробностей в резюме не предоставлено.

Нежелательные явления

В двух исследованиях нежелательные явления специально не регистрировались [24, 41], хотя в одном владельцы всех кошек сообщили о хорошей клинической переносимости препарата [41]. В другом исследовании наблюдение продолжалось не менее чем за половиной кошек, которым делали клинический и биохимический анализ крови; нейтропения обнаружена у двух, тромбоцитопения у одной, повышение азота мочевины и креатинина в сыворотке у четырех и повышение аланинаминотрансферазы у трех [62]. В публикации с описанием клинического случая биохимические показатели сыворотки и гематологические показатели не изменялись на протяжении 10 месяцев [10]. В недавнем плацебо-контролируемом исследовании безопасности оклацитиниб вводили в дозе 1 и 2 мг/кг дважды в сутки в течение 28 дней [95]. У двух из 10 кошек в группе высокой дозы отмечена рвота и у двух — мягкий стул. В обеих группах лечения отмечено небольшое повышение фруктозамина по сравнению с плацебо; однако значения оставались в пределах нормы. Различий в отдельных показателях биохимического и клинического анализа крови не обнаружено. В исследовании кошек с экспериментальной астмой не было отмечено нежелательных явлений в течение 4 недель лечения [26].

Рекомендации

Оклацитиниб в дозе примерно 1 мг/кг раз или дважды в сутки был эффективен для лечения АКСК (КД 1; УР А). Из-за малого числа кошек и малой длительности большинства исследований, а также отсутствия данных о долговременной безопасности и применения препарата вне утвержденных показаний, за кошками, получающими оклацитиниб, необходимо внимательно наблюдать, пока не появятся больше данных. Также имеются лишь ограниченные данные в пользу применения оклацитиниба для кошек с астмой (КД 2; УР В) и, насколько известно авторам, исследований по оценке этого препарата при спонтанно развившейся астме у кошек не проводилось.

Бронхорасширяющие средства

Анализ доказательств

В одном исследовании оценивали сальбутамол, ипратропия бромид и сочетание этих препаратов на кошках, сенсibilизированных к яичному альбумину и *A. suum*, в сравнении с контрольными кошками [69]. В другом исследовании эти же препараты использовали в двойном слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании на кошках, сенсibilизированных к *A. suum* [70]. В клиническом исследовании 19 кошек со спонтанно развившимся бронхиальным заболеванием лечение преднизоло-

ном в низких дозах в 10 случаях дополнили пропентофилином [57].

Анализ эффективности

В первом исследовании использовали кошек, сенсibilизированных к яичному альбумину ($n = 6$), *A. suum* ($n = 6$) и несенсibilизированных контрольных кошек ($n = 6$) [69]. Кошкам без седации при помощи дозирующего ингалятора под давлением и разделительной камеры, подсоединенных через клапан вдоха к маске, вводили сальбутамол (100 мкг, 2 нажатия) или сочетание сальбутамола и ипратропия бромида (120 мкг/20 мкг, 2 нажатия). Сальбутамол / ипратропия бромид ослаблял вызванное БАЛ сужение бронхов у кошек, сенсibilизированных к *A. suum*, но не у кошек, сенсibilизированных к яичному альбумину или контрольных. В противоположность этому, сальбутамол или ипратропия бромид сами по себе не вызывали каких-либо значительных изменений [69]. В перекрестном исследовании пяти кошек, сенсibilизированных к *A. suum*, многократно оценивали индекс PenH, показатель сопротивления дыхательных путей, измеряемый путем барометрической плетизмографии всего тела, в течение 20 минут после каждого протокола лечения [70]. Ответ на ингаляционные препараты оценивали путем вычисления площади под кривой время-ответ (AUC) от 0 до 60 или 120 минут после введения препарата ($AUC_{0-60'}$, $AUC_{0-120'}$), а также оценивали время, необходимое для восстановления наполовину или возврата к состоянию, близкому к исходному. Между 100 мкг сальбутамола, 20 мкг ипратропия бромида и сочетанием двух препаратов, а также контролем не было выявлено различий в зависимом от времени бронхорасширяющем эффекте [70]. У кошек, получавших сочетание пропентофилина и преднизолона, значительно улучшились оценки при аускультации, оценки дыхания и рентгенографии бронхов на протяжении периода наблюдения, они меньше кашляли и были активнее к концу исследования по сравнению с кошками, получавшими только преднизолон [57].

Нежелательные явления

В одном исследовании не было выявлено нежелательных явлений [69], в двух о нежелательных явлениях не упоминается [57, 70].

Рекомендации

Хотя для лечения астмы кошек часто рекомендуют бронхорасширяющие средства [96, 97], в двух рассмотренных исследованиях не представлено доказательств в пользу их применения для кошек с астмой (КД 2; УР В). Кроме того, оба исследования проведены на кошках, экспериментально сенсibilизированных в лаборатории, и исследования

по оценке бронхорасширяющих средств у кошек со спонтанно развившейся астмой отсутствуют. Несмотря на это, ингаляционные бронхорасширяющие средства рекомендуются при острых приступах астмы, а также и для долговременного лечения астмы кошек вместе с ингаляционными стероидами (КД 3; УР С). Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования эффективности бронхорасширяющих средств.

Антигистаминные средства-блокаторы H1-рецептора

Анализ доказательств

Проведено семь открытых и неконтролируемых исследований, описывающих эффективность H1-антигистаминных средств при АКСК; шесть были проспективными [36–38, 44, 45, 51] и одно ретроспективным [31].

Одно исследование было проспективным, двойным слепым и плацебо-контролируемым [63]. Исследования включали 164 кошек: 37 получали хлорфенамин / хлорфенирамина малеат (11 также получали омега-3 и омега-6 НЖК) [37, 44], 10 — клемастина фумарат [38], 20 — ципрогептадина гидрохлорид [45], 51 — цетиризин [36, 63] и 46 — лоратидин [31, 51]. В пяти проспективных исследованиях использовали разные меры оценки результата, в частности, ВАШ для оценки зуда владельцами (снижение на 0–25 % соответствовало

слабому ответу, на 26–50 % — удовлетворительному, на 51–75 % — хорошему и на 76–100 % — превосходному в четырех исследованиях; и ≤ 25 % слабый, 25–50 % умеренный и ≥ 50 % выраженный эффект в одном исследовании). В РеИ «хороший» ответ определялся как выраженное ослабление или разрешение клинических поражений и снижение дозы или отмена текущих препаратов для облегчения симптомов, «частичный» — как уменьшение клинических поражений при текущем применении препаратов для облегчения зуда, и «отсутствие ответа» — как отсутствие видимых изменений пораженных очагов, зуда и / или отсутствие изменений в применении препаратов для облегчения симптомов. У кошек наблюдался зуд и различные типы реакций, известные при АКСК. У большинства кошек присутствовали поражения более одного типа. Данные о сезонности указаны у 99 кошек, у 90 заболевание присутствовало на протяжении всего года, а у 9 было сезонным. В двух исследованиях оценивался цетиризин и ципрогептадин на кошках с экспериментально индуцированной астмой [66, 67]. К сожалению, всего в двух исследованиях сообщаются данные о фармакокинетике антигистаминных препаратов у кошек [20, 21]. Ципрогептадин хорошо всасывался после дачи внутрь, и время его полувыведения составляло примерно 12 ч [20]. Цетиризин хорошо всасывался после дачи внутрь и достигал в плазме кошек более высоких концен-

Таблица 8. Ответ на лечение антигистаминными препаратами у 164 кошек с атопическим кожным синдромом кошек (АКСК)

Антигистаминный препарат (число исследованных кошек)	Доза	Ответ [†]			Ссылка Тип исследования	КД
		Хороший — превосх. — выраженный	Частичный — умеренный — удовл.	Слабый — легкий		
Лоратидин (n = 46)	5 мг на кошку раз в сутки 14 дней	4 %	17 % ^e	79 %	Ravens et al. 2014 [31] PeI Scott et al. 2015 [51] Серия случаев	32
Цетиризин (n = 19)	1 мг/кг раз в сутки 28 дней	0 %	11 %	89 %	Wildermuth et al. 2013 [63] РКИ	1
Цетиризин [§] (n = 32)	5 мг на кошку раз в сутки 14 дней	9 %	16 %	75 % [¶]	Griffin et al. 2012 [36] Серия случаев	2
Ципрогептадина гидрохлорид (n = 20)	2 мг на кошку дважды в сутки 14 дней	45 %	0	55 %	Scott et al. 1998 [45] Серия случаев	2
Хлорфенирамин (n = 37)	2 мг на кошку дважды в сутки 14 дней	70 %	0	30 % [‡]	Miller and Scott 1990 [37] Серия случаев Scott and Miller 1995 [44] Серия случаев	2
Клемастина фумарат (n = 10)	0,34 мг на кошку дважды в сутки 2 недели, затем 0,68 мг на кошку дважды в сутки 2 недели	50 %	0	50 %	Miller and Scott 1994 [38] Серия случаев	2
Средние результаты		36 %	6 %	58 %		

КД — качество доказательства, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, РеИ — ретроспективное исследование.

[†] Определения ответа на лечение см. в тексте.

[‡] 5 из 11 кошек, не отвечавших на лечение, одновременно получали добавку омега-3/омега-6 НЖК.

[§] Медиана оценок зуда снизилась с 5,25 до 5 (у всех кошек) или до 2,75 (у ответивших на лечение).

[¶] Включая 5 кошек с легким улучшением; еретроспективное исследование все в одном [31].

траций, чем у людей, со сравнимым временем полувыведения при применении раз в сутки [21].

Анализ эффективности

Данные об исходе лечения были представлены для 164 кошек с АКСК (см. табл. 8). У кошек, отвечавших на лечение, это происходило в течение 3–10 дней после начала лечения, а рецидив наступал через 2–3 дня после его прекращения. Связи между ответом на лечение и типом или сезонностью поражений не обнаружено.

В РеИ [31] (КД 3) оценивалось лечение 31 кошки антигистаминными препаратами 1 типа. Однако за исключением цетиризина ($n = 19$) и лоратадина ($n = 18$) (исходы включены в табл. 6), конкретные данные о лечении и исходах не сообщаются. Большинство кошек получало более одного антигистаминного препарата с разными и непостоянными результатами. В целом, хороший ответ описан у 2 из 31 кошки, частичный ответ у 20 из 31 и слабый ответ у 9 из 31 [31].

В исследованиях на кошках с экспериментально индуцированной астмой антигистаминные препараты, такие как цетиризин и ципрогептадин, не влияли на процент эозинофилов в жидкости после БАЛ, а также на концентрации серотонина и гистамина в плазме или жидкости после БАЛ [66, 67].

Нежелательные явления

Сообщается, что большинство антигистаминных средств хорошо переносилось. Нежелательные явления включали седацию у двух из 37 кошек, получавших хлорфенамин, и диарею у одной из 10 кошек, получавших клемастин. Однако нежелательные явления описаны у 11 из 20 кошек, получавших ципрогептадин; трем кошкам лечение отменили (одной из-за рвоты, двум из-за полифагии), также описаны

нежелательные явления еще у 8 кошек (рвота у одной, полифагия у четырех и изменение поведения / подача голоса у четырех).

Рекомендации

Антигистаминные препараты для приема внутрь могут вызвать незначительное и ограниченное улучшение у некоторых кошек с АКСК, однако в большинстве случаев хороший или превосходный ответ маловероятен (КД 2; УР В). Имеющиеся данные говорят в пользу применения хлорфенамина в качестве H1-антигистаминного средства первой линии (КД 2; УР В). Механизм действия этих средств у кошек пока неизвестен, однако судя по рекомендациям при АД собак [8], вероятно, что они будут наиболее эффективны на ранней стадии и / или при легком заболевании, а также при превентивном применении для лечения острых приступов (КД 3; УР С). Также возможно, что седативный эффект H1-антигистаминных препаратов первого поколения может облегчить провоцирующие факторы АКСК, связанные со стрессом (КД 3; УР С). Высокая частота нежелательных явлений ципрогептадина вызывает беспокойство (КД 3; УР В). Данных в пользу применения антигистаминных средств при астме у кошек нет (КД 2; УР В).

НЖК и пальмитоилэтаноламид

Анализ доказательств

Данные об исходе лечения были представлены для 37 кошек АКСК (см. табл. 9). В одном проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 15 кошек получали масло вечерней примулы (МВП) или оливковое масло в качестве плацебо в течение 12 недель [61]. Проведены одно проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 15 кошек с АКСК [61], два РеИ 11 [54] и 14 [53] кошек с атопией, одно проспективное

Таблица 9. Ответ на лечение жирными кислотами у 37 кошек с атопическим кожным синдромом кошек (АКСК)

Жирные кислоты (число исследованных кошек)	Доза	Ответ [†]			Ссылка Тип исследования	КД
		36 %	6 %	58 %		
Масло вечерней примулы ($n = 7$)	0,5 мл на кошку раз в сутки		2/7	5/7	Logas and Kunkle 1993 [61] РКИ	1
Масло вечерней примулы/рыбий жир ($n = 14$)	0,5 мл на кошку раз в сутки	11/14			Harvey 1993 [53] Открытое исследование	2
Масло вечерней примулы ($n = 6$)	0,25 мл на кошку раз в сутки в течение 12 недель	Средние общие оценки клинических признаков снизились с 7 до 2,2, оценки самотравмирования — с 50 до 12 и оценки папул с корками — с 8 до 2.			Harvey 1993 [54] РКИ	2
Капсулы с жидкостью DVM Derm ($n = 10$)	0,2 мл/кг раз в сутки в течение 14–44 дней	5/10		5/10	Miller and Scott 1993 [39] Серия случаев	2
Средние результаты		52 %	6 %	42 % [‡]		

КД — качество доказательства, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

[†] Меры результата см. в тексте.

[‡] В одном исследовании упоминаются только животные с ответом от хорошего до превосходного [53] и неясно, был ли ответ у оставшихся трех кошек частичным или слабым; поэтому, во избежание переоценки пользы от лечения НЖК, мы приняли, что у оставшихся кошек ответ был слабым.

исследование 10 кошек с АКСК (и 18 кошек с пищевой аллергией, гиперчувствительностью к слюне блох или МД, самоиндуцированной алопецией или эозинофильной гранулемой без дальнейшего диагностического обследования) [39] и 12 кошек с МД [55], соответственно. В другом исследовании здоровым кошкам давали НЖК в качестве добавки к стандартному рациону [98]. В некоторых исследованиях перед включением животных по необходимости назначали цитологическое исследование, посев на среды для грибов, соскобы кожи или исключающую диету для подтверждения диагноза АКСК [53, 54, 61]. В других исследованиях кошек с клиническими признаками АКСК не обследовали [55] или не всегда обследовали [39] для исключения других дифференциальных диагнозов. В три исследования включали только кошек с милиарным дерматитом ($n = 30$) [53–55]. В открытом исследовании 15 кошкам с АКСК, не связанным с гиперчувствительностью к блохам, давали 10 мг/кг ультрамикронизированного пальмитоилэтаноламида (умПЭА) дважды в сутки в течение 30 дней. Результаты оценивали по клиническим параметрам (зуд, покраснение, алопеция и степень выраженности эозинофильных бляшек и гранул) и количеству тучных клеток в биоптатах кожи [50]. В одном двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании оценивали эффективность умПЭА для поддержания ремиссии у кошек с зудом без поражений кожи и АКСК (который был описан как дерматит вследствие гиперчувствительности с разным типом реакций, не связанный с блохами) [99]. Сначала кошкам назначали метилпреднизолон на 2 недели для стабилизации состояния (4–6 мг на кошку в день), а затем применяли умПЭА в качестве поддерживающей терапии ($n = 21$; примерно 15 мг/кг в сутки) или плацебо ($n = 23$) без других препаратов. В качестве меры оценки результата использовали время до рецидива [увеличение ≥ 2 баллов и / или оценка ≥ 4 по шкале SCORFAD, увеличение по ВАШ для оценки зуда ≥ 2 см или общая оценка состояния 3 балла (по шкале 0–3)]. В одном исследовании оценивали профилактические эффекты добавки омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) и лютеолина при индуцированном аллергеном воспалении дыхательных путей у восьми кошек, сенсибилизированных к *A. suum* [49].

Анализ эффективности

В одном проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 15 кошек получали масло вечерней примулы (МВП) или оливковое масло в качестве плацебо в течение 12 недель [61]. Значительных улучшений средних оценок зуда, покраснения, алопеции и общих оценок не отмечено, как и значимых различий между группами. По два владельца в каждой группе сообщили о частичном

улучшении у своих кошек [61]. В другом рандомизированном исследовании 11 кошек получали МВП ($n = 6$) или подсолнечное масло ($n = 5$) в течение 12 недель. Средние общие оценки клинического состояния, самотравмирования и папул с корками снизились $> 50\%$ в обеих группах [54]. В другом исследовании 14 кошек с МД у 7 из 14 наступило значительное улучшение после 6 недель лечения 0,5 мл МВП на кошку раз в сутки [53]. При сочетании с рыбьим жиром (РЖ) еще на 6 недель у 11 из 14 кошек наблюдался хороший ответ (подробности о критериях «хорошего ответа» не сообщаются). При применении РЖ в течение следующих 6 недель без МВП клинические симптомы возобновились у 10 из 11 кошек [53]. Пяти здоровым кошкам и пяти кошкам с МД давали препарат масел, содержащий 33 % омега-3 и омега-6 жирных кислот в соотношении 1:2, а 5 еще здоровых кошек и 7 кошек с МД не лечили [55]. У кошек, получавших лечение, в сыворотке повысились концентрации эйкозапентановой кислоты (ЭПК, 20:5n-3) и докозагексановой кислоты (ДГК, 22:6n-3), и у 3 из 5 кошек с МД исчезли симптомы [55]. В другом исследовании здоровым кошкам давали РЖ, ЭПК и ДГК или льняное масло [ЛМ; α -линоленовая кислота (АЛК, 18:3n-3)] ($n = 14$ в каждой группе) в дополнение к стандартному рациону (соотношение n-6: n-3 20:1), чтобы получить соотношение n-6: n-3 ratio 5:1 [98]. добавки и рацион применяли в течение 12 недель. Кожные реакции на гистамин снизились на 20–40 % после РЖ и на 50 % после ЛМ. РЖ повышал концентрации лейкотриена В (LTB) 5 и снижал соотношение LTB4: LTB5; и РЖ и ЛМ снижали количество В-лимфоцитов, Т-хелперов и общее количество Т-лимфоцитов, а также пролиферацию в ответ на митоген фитолакки. Однако влияния на цитотоксические Т-лимфоциты, натуральные киллеры и клетки, несущие главный комплекс гистосовместимости II класса, гиперчувствительность замедленного типа (клеточно-опосредованную 4 типа), экспрессию ИЛ-2 или концентрацию в плазме IgG, а также стимуляцию конканавалином А или фитогемагглютинином, не обнаружено. Ни в одном из этих исследований не сообщается о каких-либо нежелательных явлениях. В неконтролируемом исследовании умПЭА [50] зуд / покраснение / алопеция уменьшились у 64,3 % кошек, а очаги эозинофильного дерматита — у 66,7 % (у 3 из 15 симптомы полностью разрешились). Не обнаружено изменений в количестве тучных клеток, хотя их зернистость повысилась. Нежелательных явлений не отмечено. В РКИ, в котором оценивалось поддержание индуцированной метилпреднизолоном ремиссии АКСК [99], среднее время до рецидива в группе умПЭА было значительно больше (40,5 дней; у 13 из 19 кошек наступил рецидив), чем в группе плацебо (22,2 дня; у 12 из 22 кошек наступил рецидив). Оценки зуда у кошек, получавших

ПЭА, были значительно ниже, а оценки поражений кожи не отличались. Желудочно-кишечные явления наблюдались у четырех кошек, получавших умПЭА (2 выбыли) и 6 кошек, получавших плацебо (1 выбыла).

Когда восьми кошкам с астмой, сенсibilизированным к *A. suum*, давали омега-3 жирные кислоты в течение 4 недель (20 мг раз в сутки) и лютеолин (10 мг раз в сутки), анализ общего числа клеток и подсчет типов клеток в жидкости после БАЛ не показал значительных различий между кошками, получавшими и не получавшими лечение, после провокации *A. suum* [49]. Однако после применения добавки повысилась концентрация лейкотриена A4 и снизилась реакция дыхательных путей [49].

Рекомендации

На основании имеющихся данных получено ограниченное доказательство умеренной эффективности добавки НЖК для кошек с МД (КД 2; УР В). Одно исследование на здоровых кошках показало снижение реакции на гистамин при различной степени умеренного подавления функции В- и Т-лимфоцитов [98]. Тем не менее, клиническая значимость этих данных остается неясной. Получено умеренное доказательство умеренной эффективности умПЭА при АКСК (КД 2; УР В). Доказательств пользы НЖК или умПЭА при астме кошек недостаточно.

Маропитант

Анализ доказательств

В одном открытом исследовании оценивали маропитант в дозе 2 мг/кг раз в сутки в течение 4 недель для лечения кошек с АКСК [52]. В двух рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях изучался эффект маропитанта при острой и хронической астме, соответственно, у экспериментально сенсibilизированных кошек [78, 79].

Анализ эффективности

Маропитант снизил оценку по шкале SCORFAD с 7,8 до 2,2 и оценку зуда с 7,1 до 2,3, соответственно, у 12 кошек с АКСК [52]. У 10 из этих кошек отмечено уменьшение поражений кожи > 50 % и у 11 из 12 — снижение зуда > 50 %.

При введении экспериментально сенсibilизированным кошкам с астмой в дозе 2 мг/кг подкожно, сразу после провокации аллергеном, маропитант не привел к снижению оценок клинических симптомов или эозинофилия дыхательных путей [79]. Подобным образом, не было отмечено различий в клинических оценках или эозинофилии дыхательных путей при введении маропитанта сенсibilизированным кошкам в дозе 2 мг/кг каждые 48 ч в течение 4 недель, хотя ежедневное введение не оценивалось [78].

Нежелательные явления

У 2 из 12 кошек с АКСК наблюдалось усиленное слюноотделение сразу после введения маропитанта [52].

Рекомендации

Получено ограниченное доказательство хорошей эффективности маропитанта при АКСК (КД 2; УР В). Данных в пользу применения маропитанта при астме у кошек нет (КД 1; УР А).

Антибиотики

Анализ доказательств

Было проведено одно двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности амоксициллина-клавуланата для приема внутрь [Клавонокс; Пфайзер Энимал Хелс (теперь Зоэтикс): Мэдисон, Нью-Джерси, США] при эозинофильных бляшках (амоксициллин-клавуланат 12–14,6 мг/кг дважды в сутки, n = 4; плацебо, n = 5) и незаживающих язвах (амоксициллин-клавуланат 12–16,2 мг/кг дважды в сутки, n = 4; плацебо, n = 4) [75]. У всех этих кошек были цитологические признаки инфекции, в частности, нейтрофилы и внутриклеточные бактерии, при зачислении. Кошки получали лечение три недели, других препаратов, кроме средств против блох, не применяли. О нежелательных явлениях не сообщается. В другом исследовании оценивалось влияние доксициклина (5 мг/кг дважды в сутки) на кошек с экспериментально индуцированной астмой [58].

Анализ эффективности

Лечение амоксициллином-клавуланатом привело к значительному снижению среднего размера эозинофильных бляшек на 96 % и незаживающих язв на 43 % по сравнению с плацебо (0 % и увеличение на 37 %, соответственно). Также обнаружено снижение цитологических признаков инфекции при исследовании под микроскопом на высоком увеличении: на 80 % в группе эозинофильных бляшек и на 65 % в группе незаживающих язв по сравнению с плацебо (снижение на 16 % и увеличение на 13 %, соответственно) [75]. Необходимо отметить, что эозинофильные бляшки, незаживающие язвы и линейные гранулемы представляют собой реакции, которые могут иметь другие аллергические и неаллергические причины, и что у этих кошек была диагностирована вторичная бактериальная инфекция. У кошек с астмой лечение доксициклином в течение 4 дней не влияло на раннюю или позднюю астматическую реакцию [58].

Рекомендации

Небольшое и правильно проведенное исследование АКСК дало доказательство высокой эффективности амоксициллина-клавуланата при эозино-

фильных бляшках и незаживающих язвах (КД 1, УР А). Однако неясно, является ли улучшение результатом уничтожения бактерий в очагах и / или иммуномодуляции, и приводит ли лечение к устойчивому ответу. Кроме того, современные рекомендации по антибиотикотерапии кожных инфекций (собранные в работе Brissot, 2016 [100]) подчеркивают, что местная антимикробная терапия предпочтительнее системной, и что, по возможности, следует использовать наименьший титр, препарат наиболее узкого спектра действия и в течение наименьшего времени, необходимого для устранения инфекции. Долговременная терапия при отсутствии бактериальной инфекции обычно не приветствуется, и ветеринарам следует соблюдать рекомендации по применению антибиотиков, установленные в их стране, и / или международным согласованным рекомендациям. До настоящего времени не опубликовано доказательств в пользу применения антибиотиков при астме кошек (КД 2, УР В).

Ингаляционный лидокаин

Анализ доказательств

Лидокаин в форме ингаляций представляет интерес в качестве препарата, позволяющего снизить применение кортикостероидов, снизить сопротивление в дыхательных путях и эозинофилию в периферической крови у людей с астмой [101, 102]. Он оценивался в перекрестном исследовании на здоровых кошках и кошках с экспериментально индуцированной астмой [72]. 5 здоровых кошек и 7 кошек с экспериментально индуцированной астмой получали ингаляции лидокаина в дозе 2 мг/кг трижды в сутки в течение 2 недель по перекрестной схеме [72].

Анализ эффективности

У здоровых кошек лидокаин не приводил к значительным изменениям эозинофилии в жидкости после БАЛ или концентрации метахолина, необходимой для повышения исходного сопротивления дыхательных путей на 200 %. Не было обнаружено различий в процентном содержании эозинофилов в жидкости после БАЛ между кошками с астмой, получавшими лидокаин (36 ± 10 %) или плацебо (33 ± 6 %). Однако лидокаин значительно повышал концентрацию метахолина, повышающую исходное сопротивление дыхательных путей на 200 %, по сравнению с плацебо (10 ± 2 и 5 ± 1 мг/мл) [72]. Нежелательных явлений при применении ингаляционного лидокаина не отмечено.

Рекомендации

Это исследование показывает, что лидокаин можно применять в качестве дополнительного средства лечения астмы у кошек, оказывающего слабое благоприятное действие при обструкции дыхательных путей (КД 2; УР В).

Терапия мезенхимными стволовыми клетками

Анализ доказательств

Мезенхимные стволовые клетки (МСК), полученные из жировой ткани, оценивали в небольшом РКИ на кошках с экспериментально индуцированной астмой [73]. В этом предварительном исследовании аллогенные МСК, полученные из жировой ткани, вводили внутривенно 5 раз в Д0, Д14, Д28, Д98 и Д130 четырем из шести кошек, экспериментально сенсibilизированным к бермудской траве, тогда как две кошки получали плацебо [73]. Эозинофилию в жидкости после БАЛ оценивали 7 раз на протяжении 9 месяцев, также исследовали образцы крови для определения фенотипа Т-лимфоцитов, общей пролиферации специфических лимфоцитов к аллергенам бермудской травы, выработки ИЛ-10 в цельной крови после стимуляции липополисахаридами и количества клеток, вырабатывающих ИЛ-10. Кроме того, делали компьютерную томографию грудной полости в сочетании с сокращенным исследованием функции легких и сравнивали результаты с полученными у здоровых кошек, служивших контролем.

Анализ эффективности

На Д133 у всех кошек, получавших МСК, обнаружено снижение гиперреактивности дыхательных путей по сравнению с кошками, получавшими плацебо. Оценки ослабления на снимках легких и утолщения стенок бронхов, отражающие ремоделирование дыхательных путей, были значительно снижены у кошек с астмой, получавших МСК, по сравнению с контрольными [73].

Рекомендации

Получено ограниченное доказательство долгосрочной эффективности МСК от легкой до умеренной степени при лечении астмы кошек (КД 2; УР В).

Обсуждение

Насколько известно авторам, это первый систематический обзор методов лечения АСК, как АКСК, так и астмы. Такие обзоры являются стандартной практикой при сходных состояниях у людей и собак, когда рекомендации по лечению составляют на основе доказательств [6, 103]. На основании данных, оценивавшихся в этом обзоре, были представлены краткие рекомендации по лечению (табл. 10). Клиницистам следует отметить, что данные рекомендации не подразумевают необходимости применения всех перечисленных способов лечения для всех пациентов, порядок их применения также не имеет значения.

Клинические проявления АКСК — распространенная проблема, снижающая КЖ кошек и их владельцев [62]. Это хронические состояния, требующие длительного лечения. Следовательно, важно исключить

блох, *Demodex gatoi* и других наружных и внутренних паразитов, пищевые аллергены, бактериальную инфекцию кожи / пиодерму, чрезмерный рост дрожжей и дифференциальные диагнозы, прежде чем ставить окончательный диагноз. Также вероятно, что АКСК и астма кошек имеют многогранную этиологию [3]. Как и при АД собак и астме у людей, для оптимизации результата у каждой кошки может потребоваться комбинированное лечение. Клинические исследования планировались для оценки эффективности одного препарата и, следовательно, эффективность комбинированного лечения может быть недооценена.

Лечение следует подбирать для каждой конкретной кошки с учетом тяжести, типа и распределения поражений, а также стадии дерматита и заболевания дыхательных путей. Вероятно, что в большинстве случаев вначале потребуются более сильное лечение (например, системные глюкокортикоиды, местные и ингаляционные глюкокортикоиды, циклоспорин или оклацитиниб) для индукции ремиссии. Затем дозу можно постепенно снизить и / или перейти на менее сильные средства (например, АСИТ, НЖК и антигистаминные средства) для поддержания ремиссии.

Эти рекомендации по лечению не следует рассматривать как «диктат», особенно учитывая, что многие препараты не одобрены для кошек, данные о фармакокинетике и исследования по подбору оптимальной дозы отсутствуют для большинства препаратов, а также в большинстве случаев нет данных о безопасности, выходящих за рамки обсуждаемых здесь исследований. Не каждое лечение будет эффективным, переносимым или подходящим для каждой кошки. Клиницист должен самостоятельно оценить своего пациента и обсудить преимущества и недостатки каждого способа лечения с владельцами. Это включает потенциальные нежелательные явления, легкость применения и стоимость монотерапии или комбинированной терапии. Также необходимо учитывать предпочтения владельцев, сопутствующие заболевания и лекарства. Тем не менее, следует рассмотреть способы лечения, рекомендованные в этом обзоре, прежде чем переходить к альтернативам с менее достоверными доказательствами эффективности и безопасности при АКСК или астме кошек.

Рекомендации в этом обзоре сделаны, главным образом на основании результатов клинических

Таблица 10. Краткие рекомендации по лечению кошек с atopическим синдромом

Лечение или вмешательство	Рекомендация	КД	УР
Избегание аллергена	Ограниченные доказательства умеренной эффективности при астме кошек, недостаточные доказательства при АКСК	3	C
Иммунотерапия аллергеном	Ограниченные доказательства умеренной эффективности при астме кошек, но недостаточные доказательства при АКСК	2	B
Системные глюкокортикоиды	Удовлетворительные доказательства хорошей эффективности при АКСК и астме	1	A
Местные глюкокортикоиды	Ограниченные доказательства хорошей эффективности при АКСК	2	B
Гидрокортизона ацепронат	Удовлетворительные доказательства хорошей эффективности при астме кошек	1	A
Ингаляционные глюкокортикоиды			
Циклоспорин	Удовлетворительные доказательства хорошей эффективности при АКСК Недостаточные доказательства эффективности при астме кошек	1	A
Оклацитиниб	Ограниченные доказательства хорошей эффективности при АКСК Ограниченные доказательства низкой эффективности при астме кошек	1 2	A B
Бронхорасширяющие средства	Рекомендуются при острых приступах астмы Ограниченные доказательства слабой эффективности при астме кошек Клиническое применение в сочетании с ингаляционными кортикостероидами	3 2 3	C B C
Внутренние H1-антигистаминные средства	Ограниченные доказательства эффективности от низкой до умеренной степени при АКСК Ограниченные доказательства слабой эффективности при астме кошек	2 2	B B
Незаменимые жирные кислоты умПЭА	Ограниченные доказательства умеренной эффективности при АКСК (милиарный дерматит) Ограниченные доказательства умеренной эффективности при АКСК Недостаточные доказательства при астме кошек	2 2	B B
Маропитант	Ограниченные доказательства хорошей эффективности при АКСК Хорошие доказательства слабой эффективности при астме кошек	2 1	B A
Антибиотики	Ограниченные доказательства хорошей эффективности при АКСК в случае подтвержденной инфекции	2	B
Доксициклин	Ограниченные доказательства слабой эффективности доксициклина при астме	2	B
Ингаляционный лидокаин	Ограниченное доказательство низкой эффективности при астме кошек	2	B
Терапия стволовыми клетками	Ограниченное доказательство эффективности от низкой до умеренной при астме кошек Недостаточные доказательства при АКСК	2	B

АСК — atopический синдром кошек; АКСК — atopический кожный синдром кошек; КД — качество доказательств; УР — убедительность рекомендаций.

исследований, описывающих статистически значимые изменения различных параметров, служащих мерой результата. В соответствии с наилучшей практикой, рекомендации основаны на оценках SORT [7] (табл. 1), которые представляют собой простой и надежный способ оценки результатов по критериям пациента. Однако, клиницистам следует отметить, что статистически значимое улучшение не всегда эквивалентно клинически значимому (т. е. ведет к ощутимому облегчению клинических симптомов и КЖ для пациента и владельца). Кроме того, у отдельных животных ответ может оказаться лучше или хуже средних результатов, описанных в клиническом исследовании. Также следует отметить, что большинство исследований астмы кошек проводилось на малом числе кошек, экспериментально сенсибилизированных к аллергенам домашних пылевых клещей, бермудской травы или *A. suum*, и крайне необходимо больше исследований по оценке возможностей лечения кошек со спонтанно развившейся астмой, а также оценке эффектов такого лечения при долговременном применении.

Этот обзор подчеркивает ограниченность доказательств в пользу некоторых способов лечения АСК. На анализ клинических исследований в разной степени повлияли такие факторы, как малый размер групп, отсутствие контроля, РеИ, недостатки публикации данных, а также различные и неутвержденные меры оценки результата. По сравнению с собаками, по которым публикуется все больше РКИ, исследований по оценке аллергий у кошек меньше, а их качество хуже, таким образом, крайне необходимы дополнительные РКИ. Если возможно, качество клинических исследований следует повышать, планируя их как двойные слепые РКИ, вычисляя статистическую мощность для определения достаточного размера когорт и используя утвержденные меры оценки результата (например, шкалы SCORFAD [84, 85] и ВАШ для оценки зуда [82] или методы исследования функции легких), сходно с опубликованными исследованиями собак с АД [104] и людей с астмой [105, 106]. Прочие меры результата, имеющие отношение к клинической значимости методов лечения, включают оценку КЖ [86], а также общие оценки эффективности, переносимости и простоты применения. Минимальные наборы данных должны включать данные по выборке с назначенным лечением со средними или медианами, а также соответствующей мерой дисперсии (стандартное отклонение или 95 % доверительные интервалы). Дополнительные информативные меры результата включают пропорцию кошек, достигших определенных клинических пороговых значений (например, уменьшения зуда и кожных поражений > 50 % и > 75 % или улучшения функции легких). Статистические методы необходимо выбирать в соответствии

с данными и, при необходимости, консультироваться со специалистами по статистике во время планирования исследования.

Рекомендации в этом обзоре созданы на основе согласованного мнения, подкрепленного доказательствами в пользу применения способа лечения, и не подразумевают рекламы или поддержки каких-либо конкретных способов лечения или препаратов. Кроме того, в этих рекомендациях не учитывается доступность или лицензирование препаратов в отдельных странах. Таким образом, клиницистам следует выбирать отдельные способы лечения, основываясь на законодательных и этических стандартах в стране, где они работают.

Этот систематический обзор способов лечения помог получить сведения, позволившие дать рекомендации по лечению АСК (табл. 10). Мы надеемся, что это поможет клиницистам составить планы лечения, которые улучшат КЖ их пациентов и их владельцев. В этом обзоре подчеркивается недостаточное качество и количество опубликованных данных. Таким образом, приветствуется, если клиницисты опубликуют клинические исследования хорошего качества по оценке эффективности существующих и новых способов лечения. Будущие обзоры, включающие такие данные, смогут повысить достоверность и охват рекомендаций по лечению АСК.

Благодарности

Авторы благодарят Эммуэля Бенсигнора, Ричарда Халлуэлла, Тьерри Оливри, Шерри Пюше-Хастон и Манолиса Саридомихелакиса за подробный обзор этой рукописи. Выражаем благодарность Международной Ассоциации ветеринарной дерматологии (WAVD) за поддержку утренних сессий Международного Комитета по аллергическим заболеваниям животных (ICADA) на прошлом европейском ветеринарном дерматологическом конгрессе и североамериканских ветеринарных дерматологических форумах, где планировалась эта работа и обсуждалось ее содержание.

Источники финансирования: это исследование финансировалось самостоятельно.

Конфликты интересов: за последние 5 лет Ralf Mueller выступал консультантом, лектором или получал финансовую поддержку за исследования от компаний Artuvet, Bayer Animal Health, Ceva Animal Health, Elanco Animal Health, Greer Laboratories, Heska Laboratories, Hill's, Royal Canin, MSD Animal Health, Nextmune, Synlab, Virbac Animal Health и Zoetis. Tim Nuttall за последние 5 лет получал гонорары и / или имел договоренности или связи с компаниями Avacta Animal Health, Bova UK, Ceva Animal Health, Elanco Animal Health, ICF srl, Norbrook Laboratories,

Virbac Animal Health и Zoetis. Christine Prost является сотрудником Sanofi Pasteur. Bianca Schulz работала консультантом, лектором или получала финансовую поддержку за исследования от компаний Boehringer Ingelheim, Ceva Animal Health, Laboklin, Merial, Idexx и Zoetis. Petra Bizikova не сообщает о каких-либо конфликтах интересов.

ICADA не несет ответственности за ошибки или какие-либо последствия использования информации, содержащейся в этой статье. Читателям необходимо учитывать это и знать законодательство, регулирующее назначение лекарств в их странах.

Литература

- Halliwell RE, Pucheu-Haston C, Olivry T et al. Feline allergic diseases: Introduction and proposed nomenclature. *Vet Dermatol* 2021; 32: 8–12.
- Halliwell RE, Banovic F, Mueller RS et al. Immunopathogenesis of the feline atopic syndrome. *Vet Dermatol* 2021; 32: 13–25.
- Santoro D, Pucheu-Haston CM, Prost C et al. Clinical signs and diagnosis of feline atopic syndrome: detailed guidelines for a correct diagnosis. *Vet Dermatol* 2021; 32: 26–42.
- Norris Reiner CR, Decile KC, Berghaus RD et al. An experimental model of allergic asthma in cats sensitized to house dust mite or bermuda grass allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 117–131.
- Miller WH, Griffin CE, Campbell K. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 7th edition. St Louis, MO: Elsevier Mosby, 2013; 363–431.
- Leung DYM, Nicklas RA, Li JT et al. Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: S1–21.
- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 59–67.
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 2015; 11: 210.
- Barrs VR, Martin P, Beatty JA. Antemortem diagnosis and treatment of toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. *Aust Vet J* 2006; 84: 30–35.
- Fernandes KSBR, Ferreira MB, da Silva AM et al. Eficácia do oclacitinib no manejo da síndrome da atopia felina. *Acta Sci Vet* 2019; 47: 374–379.
- Last RD, Suzuki Y, Manning T et al. A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. *Vet Dermatol* 2004; 15: 194–198.
- Moriello KA. Feline atopy in three littermates. *Vet Dermatol* 2001; 12: 177–181.
- Trimmer AM, Griffin CE, Boord MJ et al. Rush allergen specific immunotherapy protocol in feline atopic dermatitis: a pilot study of four cats. *Vet Dermatol* 2005; 16: 324–329.
- Nafe LA, Leach SB. Treatment of feline asthma with ciclosporin in a cat with diabetes mellitus and congestive heart failure. *J Feline Med Surg* 2015; 17: 1,073–1,076.
- Martin F, Favrot C, Baumann F et al. Compassionate use of Allermune immunotherapy in a cat with mite-associated skin and respiratory hypersensitivity. *Vet Dermatol* 2019; 30: 464.
- Schnabl B, Mueller RS. Allergen-specific immunotherapy (Desensitization) in the cat – 4 cases and literature review. *Tierärztliche Praxis* 2005; 33: 44–49.
- Lappin MR, VanLare KA, Seewald W et al. Effect of oral administration of cyclosporine on *Toxoplasma gondii* infection status of cats. *Am J Vet Res* 2015; 76: 351–357.
- Roberts ES, Vanlare KA, Strehlau G et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of 6-month daily dosing of an oral formulation of cyclosporine (ATOPICA for cats!) in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2014; 37: 161–168.
- Ferrer L, Carrasco I, Cristofol C et al. A pharmacokinetic study of oclacitinib maleate in six cats. *Vet Dermatol* 2020; 31: 134–137.
- Norris CR, Boothe DM, Esparza T et al. Disposition of cyproheptadine in cats after intravenous or oral administration of a single dose. *Am J Vet Res* 1998; 59: 79–81.
- Papich MG, Schooley EK, Reiner CR. Pharmacokinetics of cetirizine in healthy cats. *Am J Vet Res* 2008; 69: 670–674.
- Heinrich NA, McKeever PJ, Eisenschenk MC. Adverse events in 50 cats with allergic dermatitis receiving ciclosporin. *Vet Dermatol* 2011; 22: 511–520.
- Bettenay SV. Response to hyposensitization in 29 atopic cats. In: Kwochka KW, Willemse A, von Tscharner C eds. *Advances in Veterinary Dermatology*, 3. Oxford, UK: Butterworth/Heinemann, 1998; 517–518 (Abstract).
- Pandolfi P, Beccati M. Head and neck feline pruritus: response to oclacitinib treatment. In: *Proceedings of the 8th World Congress of Veterinary Dermatology*. Bordeaux, France: 2016; 28.
- Prost C. Atopy in the cat: 28 cases. In: *Proceedings of the 2nd World Congress of Veterinary Dermatology*. Montreal, Canada: 1992; 87.
- Chang CH, Dodam JR, Cohn LA et al. An experimental Janus Kinase (JAK) inhibitor suppresses eosinophilic airway inflammation in feline asthma. In: *Proceedings of the Annual Conference of the American College of Veterinary Internal Medicine*. Seattle, USA: 2013; URL: <https://www.vin.com/doc/?id=5820330>. Accessed Dec 15, 2020.
- Grother MS, Hartmann K, Hirschberger J et al. Evaluation of long-term therapy in cats with feline asthma and chronic bronchitis. In: *Proceedings of the Annual Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine*. Rotterdam, Netherlands: 2018; 1,089 (Abstract).
- Foj R, Carrasco I, Clemente F et al. Clinical efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in cats with nonflea nonfood-induced hypersensitivity dermatitis against mites. *Vet Dermatol* 2019; 30: 460 (Abstract).
- Halliwell RE. Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 282–288.
- McDougal BJ. Allergy testing and hyposensitization for 3 common feline dermatoses. *Modern Vet Pract* 1986; 67: 629–633.
- Ravens PA, Xu BJ, Vogelnest LJ. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001–2012). *Vet Dermatol* 2014; 25: 95–102, e27–8.
- Reedy LM. Results of allergy testing and hyposensitization in selected feline skin diseases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18: 618–623.
- Vercelli A, Raviri G, Cornegliani L. The use of oral cyclosporin to treat feline dermatoses: a retrospective analysis of 23 cases. *Vet Dermatol* 2006; 17: 201–206.
- Galler A, Shibly S, Bilek A et al. Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *J Small Anim Pract* 2013; 54: 531–536.
- Corcoran BM, Foster DJ, Fuentes VL. Feline asthma syndrome: a retrospective study of the clinical presentation in 29 cats. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 481–488.
- Griffin JS, Scott DW, Miller WH Jr et al. An open clinical trial on the efficacy of cetirizine hydrochloride in the management of allergic pruritus in cats. *Can Vet J* 2012; 53: 47–50.
- Miller WH Jr, Scott DW. Efficacy of chlorpheniramine maleate for management of pruritus in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 67–70.
- Miller WH Jr, Scott DW. Clemastine fumarate as an antipruritic agent in pruritic cats: results of an open clinical trial. *Can Vet J* 1994; 35: 502–504.
- Miller WH, Scott DW, Wellington JR. Efficacy of DVM Derm Caps Liquid in the management of allergic and inflammatory dermatoses in the cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1993; 29: 37–40.
- Noli C, Scarampella F. Prospective open pilot study on the use of ciclosporin for feline allergic skin disease. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 434–438.
- Ortalda C, Noli C, Colombo S et al. Oclacitinib in feline nonflea-, nonfood-induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats. *Vet Dermatol* 2015; 26: 235–e252.
- Roberts ES, Speranza C, Friberg C et al. Confirmatory field study for the evaluation of ciclosporin at a target dose of 7.0 mg/kg (3.2 mg/lb) in the control of feline hypersensitivity dermatitis. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 889–897.
- Schmidt V, Buckley LM, McEwan NA et al. Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in presumed feline allergic dermatitis: an open label pilot study. *Vet Dermatol* 2012; 23: 11–16, e3–4.
- Scott DW, Miller WH. The combination of antihistamine (chlorpheniramine) and an omega-3/omega-6 fatty acid-containing product for the management of pruritic cats: results of an open clinical trial. *N Z Vet J* 1995; 43: 29–31.
- Scott DW, Rothstein E, Beningo KE et al. Observations on the use of cyproheptadine hydrochloride as an antipruritic agent in allergic cats. *Can Vet J* 1998; 39: 634–637.
- Steffan J, Roberts E, Cannon A et al. Dose tapering for ciclosporin in cats with nonflea-induced hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol* 2013; 24: 315–322, e70.
- Prost C. Treatment of feline asthma with allergen avoidance and specific immunotherapy: experience with 20 cats. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008; 48: 409–413.
- Lin C-H, Wu H-D, Lee J-J et al. Functional phenotype and its correlation with therapeutic response and inflammatory type of bronchoalveolar lavage fluid in feline lower airway disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 88–96.
- Leemans J, Cambier C, Chandler T et al. Prophylactic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and luteolin on airway hyperresponsiveness and inflammation in cats with experimentally-induced asthma. *Vet J* 2010; 184: 111–114.
- Scarampella F, Abramo F, Noli C. Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (comiconized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. *Vet Dermatol* 2001; 12: 29–39.
- Scott DW, Edginton HD, Miller WH et al. An open clinical trial on the efficacy of Loratadine for the management of allergic pruritus in 29 cats. *Jap J Vet Dermatol* 2015; 21: 7–9.

52. Maina E, Fontaine J. Use of maropitant for the control of pruritus in non-flea, non-food-induced feline hypersensitivity dermatitis: an open-label, uncontrolled pilot study. *J Feline Med Surg* 2019; 21: 967–972.
53. Harvey RG. Effect of varying proportions of evening primrose oil and fish oil on cats with crusting dermatosis ('miliary dermatitis'). *Vet Rec* 1993; 133: 208–211.
54. Harvey RG. A comparison of evening primrose oil and sunflower oil for the management of papulocrustous dermatitis in cats. *Vet Rec* 1993; 133: 571–573.
55. Lechowski R, Sawosz E, Klucinski W. The effect of the addition of oil preparation with increased content of n-3 fatty acids on serum lipid profile and clinical condition of cats with miliary dermatitis. *Zentralbl Veterinarmed A* 1998; 45: 417–424.
56. Lowe AD, Graves TK, Campbell KL et al. A pilot study comparing the diabetogenic effects of dexamethasone and prednisolone in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009; 45: 215–224.
57. Stursberg U, Zenker I, Hecht S et al. Use of propentofylline in feline bronchial disease: prospective, randomized, positive-controlled study. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010; 46: 318–326.
58. Leemans J, Kirschvink N, Bernaerts F et al. Salmeterol or doxycycline do not inhibit acute bronchospasm and airway inflammation in cats with experimentally-induced asthma. *Vet J* 2012; 192: 49–56.
59. Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE et al. Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 129: 49–56.
60. Ganz EC, Griffin CE, Keys DA et al. Evaluation of methylprednisolone and triamcinolone for the induction and maintenance treatment of pruritus in allergic cats: a double-blinded, randomized, prospective study. *Vet Dermatol* 2012; 23: 387–e372.
61. Logas DB, Kunkle GA. Double-blinded study examining the effects of evening primrose oil on feline pruritic dermatitis. *Vet Dermatol* 1993; 4: 181–184.
62. Noli C, Matricoti I, Schievano C. A double-blinded, randomized, methylprednisolone-controlled study on the efficacy of oclacitinib in the management of pruritus in cats with nonflea nonfood-induced hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol* 2019; 30: 110–e130.
63. Wildermuth K, Zabel S, Rosychuk RA. The efficacy of cetirizine hydrochloride on the pruritus of cats with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Vet Dermatol* 2013; 24: 576–e138.
64. Wisselink MA, Willemse T. The efficacy of cyclosporine A in cats with presumed atopic dermatitis: a double blind, randomized prednisolone-controlled study. *Vet J* 2009; 180: 55–59.
65. Chang C-h, Cohn LA, DeClue AE et al. Oral glucocorticoids diminish the efficacy of allergen-specific immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet J* 2013; 197: 268–272.
66. Reinero CR, Decile KC, Byerly JR et al. Effects of drug treatment on inflammation and hyperactivity of airways and on immune variables in cats with experimentally induced asthma. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1,121–1,127.
67. Schooley EK, McGee Turner JB, Jiji RD et al. Effects of cyproheptadine and cetirizine on eosinophilic airway inflammation in cats with experimentally induced asthma. *Am J Vet Res* 2007; 68: 1,265–1,271.
68. Cohn LA, DeClue AE, Cohen RL et al. Effects of fluticasone propionate dosage in an experimental model of feline asthma. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 91–96.
69. Kirschvink N, Leemans J, Delvaux F et al. Bronchodilators in bronchoscopy-induced airflow limitation in allergen-sensitized cats. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 161–167.
70. Leemans J, Kirschvink N, Clercx C et al. Functional response to inhaled salbutamol and/or ipratropium bromide in *Ascaris suum*-sensitized cats with allergen-induced bronchospasms. *Vet J* 2010; 186: 76–83.
71. Leemans J, Kirschvink N, Clercx C et al. Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *Vet J* 2012; 192: 41–48.
72. Nafe LA, Guntur VP, Dodam JR et al. Nebulized lidocaine blunts airway hyper-responsiveness in experimental feline asthma. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 712–716.
73. Trzil JE, Masseau I, Webb TL et al. Intravenous adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the treatment of feline asthma: a pilot study. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 981–990.
74. Mitchell RW, Cozzi P, Ndukwu IM et al. Differential effects of cyclosporine A after acute antigen challenge in sensitized cats in vivo and ex vivo. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 1,198–1,204.
75. Wildermuth BE, Griffin CE, Rosenkrantz WS. Response of feline eosinophilic plaques and lip ulcers to amoxicillin trihydrate-clavulanate potassium therapy: a randomized, double-blind placebo-controlled prospective study. *Vet Dermatol* 2012; 23: 110–e25.
76. Reinero C, Lee-Fowler T, Chang CH et al. Beneficial cross-protection of allergen-specific immunotherapy on airway eosinophilia using unrelated or a partial repertoire of allergen(s) implicated in experimental feline asthma. *Vet J* 2012; 192: 412–416.
77. King S, Favrot C, Messinger L et al. A randomized double-blind placebo-controlled study to evaluate an effective ciclosporin dose for the treatment of feline hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 440–e84.
78. Grobman M, Graham A, Outi H et al. Chronic neurokinin-1 receptor antagonism fails to ameliorate clinical signs, airway hyper-responsiveness or airway eosinophilia in an experimental model of feline asthma. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 273–279.
79. Grobman M, Krumme S, Outi H et al. Acute neurokinin-1 receptor antagonism fails to dampen airflow limitation or airway eosinophilia in an experimental model of feline asthma. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 176–181.
80. Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol* 2009; 20: 84–98.
81. Mueller RS, Jensen-Jarolim E, Roth-Walter F et al. Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses - differences, similarities and research needs. *Allergy* 2018; 73: 1,989–1,999.
82. Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Vet Dermatol* 2007; 18: 301–308.
83. Olivry T, Rivierre C, Jackson HA et al. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Vet Dermatol* 2002; 13: 77–87.
84. Noli C, Cena T. Comparison of FEDESI and SCORFAD scoring systems for the evaluation of skin lesions in allergic cats. *Vet Dermatol* 2015; 26: 481–e113.
85. Steffan J, Olivry T, Forster SL et al. Responsiveness and validity of the SCORFAD, an extent and severity scale for feline hypersensitivity dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 410–e477.
86. Noli C, Borio S, Varina A et al. Development and validation of a questionnaire to evaluate the Quality of Life of cats with skin disease and their owners, and its use in 185 cats with skin disease. *Vet Dermatol* 2016; 27: 247–e258.
87. Sohn J, Gruber T, Brown GM Jr. Retrospective study on the effects of long-term use of Methylprednisolone acetate on the blood work of 25 cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2019; 55: 23–28.
88. Roberts ES, Tapp T, Trimmer A et al. Clinical efficacy and safety following dose tapering of ciclosporin in cats with hypersensitivity dermatitis. *J Feline Med Surg* 2016; 18: 898–905.
89. Padrid PA, Cozzi P, Leff AR. Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1,812–1,818.
90. Olivry T, Marsella R, Iwasaki T et al. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2007; 18: 78–86.
91. Olivry T, Mueller R, Nuttall T et al. Determination of CADESI-03 thresholds for increasing severity levels of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2008; 19: 115–119.
92. Lockwood SL, Schick AE, Lewis TP et al. Investigation of subclinical bacteriuria in cats with dermatological disease receiving long-term glucocorticoids and/or ciclosporin. *Vet Dermatol* 2018; 29: 25–e12.
93. Pierce KE Jr, Wilkie DA, Gemensky-Metzler AJ et al. An association between systemic cyclosporine administration and development of acute bullous keratopathy in cats. *Vet Ophthalmol* 2016; 19(Suppl 1): 77–85.
94. Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systematic review and metaanalysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2006; 17: 3–16.
95. Lopes NL, Campos DR, Machado MA et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of oclacitinib in cats. *BMC Vet Res* 2019; 15: 137.
96. Caron I, Carioto L. Feline asthma... a disease that cuts your breath. *Can Vet J* 2003; 44: 654–656.
97. Padrid P. Use of inhaled medications to treat respiratory diseases in dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42: 165–169.
98. Park HJ, Park JS, Hayek MG et al. Dietary fish oil and flaxseed oil suppress inflammation and immunity in cats. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 141: 301–306.
99. Noli C, della Valle MF, Miolo A et al. Effect of dietary supplementation with ultramicrozoned palmitoylethanolamide in maintaining remission in cats with nonflea hypersensitivity dermatitis: a double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Vet Dermatol* 2019; 30: 387–e117.
100. Brissot H, Cervantes S, Guardabassi L et al. GRAM: Guidance for the rational use of antimicrobials – recommendations for dogs and cats, 2nd edition. Libourne, France: Ceva Santé Animale, 2016: 132–137.
101. Decco ML, Neeno TA, Hunt LW et al. Nebulized lidocaine in the treatment of severe asthma in children: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 29–32.
102. Hunt LW, Frigas E, Butterfield JH et al. Treatment of asthma with nebulized lidocaine: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 853–859.
103. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 233–248.
104. Olivry T, Bensignor E, Favrot C et al. Development of a core outcome set for therapeutic clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis (COSCAD'18). *BMC Vet Res* 2018; 14: 238.
105. Wasserfallen JB, Gold K, Schulman KA et al. Development and validation of a rhinoconjunctivitis and asthma symptom score for use as an outcome measure in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 16–22.
106. Smith SR, Baty JD, Hodge D 3rd. Validation of the pulmonary score: an asthma severity score for children. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 99–104.

Сложность лечения аллергического / атопического дерматита собак и обременительность ухода за животным для владельца взаимосвязаны

Mary Beth Spitznagel*, Andrew Hillier†, Margaret Gober† и Mark D. Carlson‡:

* Кафедра психологических наук, Кентский Университет, Кент, Огайо 44242, США

† Zoetis, 10 Sylvan Way, Парсиппани, Нью-Джерси 07054, США

‡ Ветеринарный госпиталь Stow Kent, 4559 Kent Rd, Кент, Огайо, США

Для переписки: Mary Beth Spitznagel, Department of Psychological Sciences, Kent State University, Kent, OH 44242, USA.

Эл. почта: mspi-tzna@kent.edu

Принято 20 сентября 2020 г.

Предпосылки. Тяжесть кожного заболевания (КЗ) и сложность плана лечения связаны с опытом ухода за животным у владельца и степенью его обременительности; однако до настоящего времени не проводилось одновременных исследований этих параметров с участием владельцев собак с атопическим и другим хроническим аллергическим дерматитом.

Гипотеза / цели. Мы хотели воспроизвести и расширить предыдущую работу, показав, что обременительность ухода связана со сложностью лечения и тяжестью болезни в этой выборке. Кроме того, мы предположили, что взаимосвязь между обременительностью ухода и сложностью лечения покажут как субъективные (описание своего опыта владельцем), так и объективные (количество лечебных процедур в неделю) меры, и эти зависимости должны существовать независимо от тяжести заболевания.

Участники. Через группы в социальных сетях, посвященных аллергии у собак, было набрано 86 владельцев собак с атопическим или другим хроническим аллергическим дерматитом.

Методы и материалы. Была выполнена единовременная оценка онлайн-анкет с данными о бремени ухода, сложности и тяжести болезни.

Результаты. Обременительность ухода коррелировала с тяжестью болезни ($r = 0,40$) и субъективными ($r = 0,37$) и объективными ($r = 0,30$) мерами сложности лечения ($P < 0,01$ для всех). Зависимость между обременительностью ухода и сложностью лечения оставалась значимой после поправки на тяжесть КЗ.

Выводы и клиническая значимость. Повышение сложности плана лечения связано с большей обременительностью ухода для владельцев собак с атопическим и другим хроническим аллергическим дерматитом. Независимость этой связи подчеркивает важность простоты при планировании эффективного лечения.

Введение

Появляется все больше данных о том, что хроническое заболевание животного-компаньона делает уход за животным более обременительным для владельца [1, 2]. Большая обременительность для владельца, в свою очередь, связана со стрессом и «выгоранием» ветеринара из-за того, что владелец пытается «переложить» это бремя на ветеринара [3], а также подталкивает владельца к решению об эвтаназии [4]. Сложность плана лечения по сообщениям владельцев [2] и тяжесть клинических симптомов [5] были прогностическими показателями обременительности ухода в общей выборке клиентов ветеринарной клиники. Недавнее исследование в выборке собак с КЗ показало, что большая тяжесть кожного заболевания коррелирует с большей

обременительностью ухода для владельца собаки [6], и что если симптомы КЗ хорошо контролируются, бремя ухода за собаками с КЗ не отличается от такового для здоровых собак [6]. Все эти данные дают основания полагать, что лечение КЗ, которое эффективно, но просто, должно снизить дискомфорт для владельца, потенциально повлиять на его решение по поводу животного-компаньона и, таким образом, снизить стресс для ветеринара. Лечение атопического и другого хронического аллергического дерматита варьирует от одной инъекции раз в месяц (или даже реже) [7] до более сложных мультимодальных схем с сочетанием внутренних, инъекционных и местных препаратов [8], таким образом, это идеальная выборка для изучения таких взаимосвязей.

Это исследование было предпринято, чтобы, во-первых, воспроизвести предыдущую работу, показав, что бремя ухода для владельцев собак с атопическим и другим хроническим аллергическим дерматитом связано со сложностью лечения и тяжестью болезни. Расширяя предыдущую работу, мы хотели показать, что зависимость от сложности плана лечения должна присутствовать не только при оценке по субъективным жалобам владельца на сложность, но также и по объективной мере — частоте лечебных процедур. Окончательной целью было показать, что эта взаимосвязь по-прежнему присутствует после поправки на тяжесть КЗ, что дает основания предполагать независимый вклад сложности лечения в обременительность ухода для владельца.

Методы и материалы

Процедура

Это исследование было одобрено местным экспертным советом организации и проведено / описано в соответствии с критериями STROBE [9] для единовременных исследований. Данные собирали за период 2–29 марта 2020 г. с помощью объявления, размещенного в группах социальных сетей для владельцев собак с аллергиями ($n = 14865$), приглашающего людей, ухаживающих за собаками с КЗ, поделиться своим опытом. Объявление включало ссылку на онлайн-протокол Qualtrics. Протокол открывался после дачи информированного согласия. Участники могли участвовать в розыгрыше одной из трех подарочных карт интернет-магазина на 50 долларов США.

Участники и анализ статистической мощности

Участники должны были быть: (i) говорящими по-английски, (ii) > 18 лет и (iii) иметь собаку с КЗ. Общее количество ответов составило 151 (частота ответа ~1 %). Исключили участников с неполными оценками ($n = 42$), а также тех, кто описал собаку без аллергического или атопического дерматита ($n = 23$), таким образом, окончательная выборка для анализа включала 86 участников. Необходимый размер выборки определили на основании исследования по оценке средних эффектов для зависимости между бременем ухода и сложностью лечения [2] и тяжестью КЗ [6]. При уровне значимости (α) при $P = 0,05$ и статистической мощности ($1 - \beta = 0,8$) для обнаружения среднего эффекта ($d = 0,5$), 86 участников было достаточно для обнаружения предполагаемых зависимостей.

Меры

Анкета Зарита для оценки бремени (ZBI [10])

Для оценки обременительности ухода за животным для владельца использовали адаптированную анкету ZBI из 18 пунктов, утвержденную для владельцев животных-компаньонов [1], при помощи

таких вопросов, как «Чувствуете ли вы напряжение, когда находитесь рядом со своим животным?». Ответы Лайкертовского типа [от 0 (никогда) до 4 (почти всегда)] складывали для получения общего балла. Прошлая работа дает основания полагать, что оценка 18 указывает на значительную обременительность для владельца [11]. Внутренняя согласованность выборки составила $\alpha = 0,87$.

Тяжесть КЗ

Владельцы описывали тяжесть КЗ при помощи ранее утвержденной меры [12]; ответы по этому пункту различались от 0 (совсем нет) до 3 (очень сильное).

Сложность плана лечения

Для оценки сложности плана лечения использовали субъективные и объективные меры. Субъективные меры представляли собой связанные с планом пункты шкалы оценки соблюдения рекомендаций владельцем животного (Pet Owner Adherence Scale (POAS)), в том числе «Для меня легко выполнять рекомендации по даче лекарств и / или лечению собаки» [13]. Пунктам POAS 4, 5, 7, 10, 11, 12 и 15 присваивались баллы [от 1 (совершенно не согласен) до 5 (совершенно согласен)] и подсчитывались, при этом более высокий балл соответствовал более негативной оценке, как указано ($\alpha = 0,61$). Чтобы собрать объективные данные, участников просили указать число отдельных лечебных процедур, необходимых для лечения кожного заболевания собаки (например, дача лекарств внутрь, инъекции, быстросействующие местные средства, интенсивные местные средства и др.) и суммировали количество лечебных процедур в неделю.

Демографические данные

Участники указывали свой возраст, пол, образование и доход, а также диагноз собаки, лечение и тип ветеринарной организации.

Статистический анализ

Использовали описательную статистику (среднее / стандартное отклонение для непрерывных данных, частоты для категориальных данных). Учитывая категориальную переменную тяжести КЗ, использовали непараметрические критерии. Зависимость между бременем ухода, тяжестью КЗ и сложностью плана лечения оценивали с помощью коэффициентов двумерной корреляции Спирмана. Частичные корреляции Спирмана использовали для изучения взаимосвязи между бременем ухода и сложностью лечения после поправки на тяжесть КЗ. Статистическая значимость была установлена на уровне $P < 0,05$, использовался метод последовательного отклонения Бонферрони-Холма.

Анализ проводили с помощью программы SPSS 26.0 (IBM Corp; Армонк, Нью-Йорк, США).

Результаты

В таблице 1 представлены характеристики выборки, в таблице 2 представлена описательная статистика и корреляции для основных переменных. Средняя оценка по ZBI = 19,29 указывает на клинически

Таблица 1. Демографические характеристики выборки владельцев собак с атопическим и другим хроническим аллергическим дерматитом

	Общая выборка, n = 86
Пол (n, % женщин)	86 (100,0)
Возраст (сред. / CO)	43,51 (13,09)
Образование (n, %)	
Неполное среднее	3 (3,5)
Среднее	18 (20,9)
Колледж	48 (55,8)
Высшее	15 (17,4)
Отказались отвечать	2 (2,3)
Годовой доход (n, %)	
< 25000 долл. США	5 (5,8)
25000–75000 долл. США	29 (33,7)
> 75000 долл. США	36 (41,8)
Отказались отвечать	16 (18,6)
Диагноз (n, %)	
Аллергический дерматит (неопределенный / неизвестный)	45 (52,3)
Атопический дерматит	19 (22,1)
Оба	22 (25,6)
Тип ветеринарной практики (n, %)	
Ветеринарный врач общего профиля	55 (64,0)
Ветеринарный врач-специалист	24 (27,9)
Консультант по комплексному лечению	1 (1,2)
Нет	6 (7,0)

значимую обременительность ухода. Большинство собак (> 80 %) имели КЗ от умеренного до тяжелого. Наблюдалась значимая корреляция между обременительностью ухода и тяжестью болезни ($r = 0,40$; $P < 0,01$), а также субъективной ($r = 0,37$; $P < 0,01$) и объективной ($r = 0,30$; $P < 0,01$) сложностью лечения. Зависимость между обременительностью ухода и сложностью лечения, как субъективной ($r = 0,31$; $P < 0,01$), так и объективной ($r = 0,31$; $P < 0,05$), осталась значимой после поправки на тяжесть болезни.

Обсуждение

Эти данные воспроизводят и расширяют предыдущую работу, показывая, что обременительность ухода связана с тяжестью КЗ и сложностью лечения (субъективной и объективной) для владельцев собак с атопическим и другим хроническим аллергическим дерматитом. Значимость зависимости между

обременительностью ухода и сложностью лечения не зависела от тяжести КЗ.

Эта работа подтверждает показанную ранее связь между тяжестью КЗ у собаки и обременительностью ухода для владельца [6], и дополняет предыдущее исследование, показывая корреляцию между сложностью плана лечения и бременем ухода в выборке животных с КЗ. Эта зависимость, показанная в выборке ветеринарной клиники общего профиля, представляется устойчивой, судя по ее наличию в этой специфической выборке [2].

Также следует отметить связь между обременительностью ухода и объективной мерой сложности лечения. В предыдущей работе [2], в которой оценивался только опыт по словам владельца, на сложность выполнения / понимания плана лечения в восприятии владельца могла повлиять реакция — т. е. высокая степень дискомфорта владельца, на котором лежит бремя ухода, могло способствовать более негативному восприятию плана лечения. Подсчет количества лечебных процедур в неделю более объективен, однако показывает сходную зависимость; чем сложнее план лечения, тем обременительнее уход для владельца.

Значимость этих корреляций после поправки на тяжесть болезни говорит об относительной независимости такой связи. Предыдущая работа [6] и результаты в текущей выборке показывают четкую связь между дискомфортом для владельца и наличием плохо контролируемых клинических симптомов у собаки с кожными проблемами. С учетом поправки на влияние тяжести КЗ, эти новые данные говорят о том, что сложность плана лечения сама по себе способствует тому, что лечение животного становится обременительным для владельца.

Основное значение этой работы заключается в важности простоты при планировании лечения. Этиологии и существующие способы лечения КЗ сильно различаются [14]. Каждый случай имеет свои особенности, и иногда для успешного лечения необходимо комплексное планирование. Однако это исследование подчеркивает важность начала с самого простого эффективного способа лечения, чтобы снизить нагрузку на владельца. Снижение обременительности лечения может, в свою очередь, способствовать лучшему соблюдению рекомендаций владельцем и, следовательно, более эффективному долговременному лечению и контролю заболевания у собаки, что отразится в снижении нагрузки на ветеринара.

Ограничения этой работы включают малое число собак с хорошо контролируемым КЗ; текущая выборка представляет не весь спектр данной популяции. Такое ограничение диапазона дает основания полагать, что степень обнаруженной зависимости фактически могла быть выше, если бы в выборку вошло

Таблица 2. Описательная статистика основных мер и корреляции между обременительностью ухода и сложностью лечения

	Общая выборка, n = 86	r	Частичный r
Обременительность ухода			
По адаптированной анкете Зарита (сред., CO)	19,29 (10,02); Диапазон 0–63	—	—
Тяжесть болезни (n / %)			
Отсутствует	1 (1,2)		
Незначительная тяжесть	15 (17,4)	0,40**	—
Довольно тяжелая	46 (53,5)		
Очень тяжелая	24 (27,9)		
Субъективная сложность лечения			
Соблюдение владельцем рекомендаций по лечению, оценка в баллах (сред. / CO)	17,79 (4,24); Диапазон 9–36	0,37**	0,31**
Объективная сложность лечения			
Частота лечебных процедур в неделю (сред. / CO)	23,50 (12,77); Диапазон 0–72,23	0,30**	0,25**

Сред. — среднее; CO — стандартное отклонение; r — корреляция с обременительностью ухода.

Диапазон количества лечебных процедур в неделю содержит не целые числа, так как инъекции реже раза в неделю дают цифры < 1.

Частичный r представляет собой эту корреляцию после поправки на тяжесть кожного заболевания со значимостью.

*P < 0,05.

**P < 0,01.

больше владельцев собак с хорошо контролируемым КЗ. Рекомендуется воспроизвести эти результаты в более широких выборках, например, набрать участников одновременно из ветеринарной клиники общего профиля и дерматологической клиники. Вероятно, что такие данные покажут большую вариабельность бремени ухода (т. е. больше участников с низкой степенью обременительности), позволят объективнее оценить тяжесть болезни ветеринаром, дадут конкретную информацию о возникновении и длительности болезни, а также помогут лучше понять любые региональные различия. Еще одним ограничением является единовременный план исследования, не позволяющий определить ход развития событий. Нельзя исключить, что владельцы в текущей выборке следовали схеме лечения, отражающей абсолютный минимум, необходимый для контроля КЗ их собак. Вероятно, что как минимум в части выборки лечение было неоптимальным, так как < 30 % животных наблюдались у ветеринарного дерматолога, а некоторые владельцы лечили КЗ без наблюдения у ветеринара. Кроме того, ответы участников в этом исследовании не позволяют провести прямое сравнение, какой вклад определенные типы лечения (например, препараты для дачи внутрь в сравнении с инъекционными или местными) вносят в бремя ухода, что представляет собой важное направление для будущих исследований.

Подводя итог, обременительность лечения атопического или другого хронического аллергического дерматита для владельцев собак была связана с тяжестью КЗ и субъективными и объективными мерами сложности лечения. Так как зависимость между бременем ухода и планом лечения была обусловлена не только тяжестью КЗ, сложность лечения сама по себе представляется важным фактором, вносящим вклад в обременительность лечения для владельца. Данные подчеркивают важность использования наиболее простого эффективного способа лечения из возможных.

Источник финансирования: это исследование финансировалось самостоятельно.

Конфликты интересов: Эндрю Хиллер и Маргарет Гобер являются сотрудниками Zoetis. Ни один из авторов этой статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими людьми или организациями, которые могли бы ненадлежащим образом повлиять на содержание статьи.

Литература

1. Spitznagel MB, Jacobson DM, Cox MD et al. Caregiver burden in owners of a sick companion animal: A cross-sectional observational study. Vet Rec 2017; 181: 381–387.
2. Spitznagel MB, Cox MD, Jacobson DM et al. Assessment of caregiver burden and associations with psychosocial function, veterinary service use, and factors related to treatment plan adherence among owners of dogs and cats. J Am Vet Med Assoc 2019; 254: 124–132.

3. Spitznagel MB, Ben-Porath YS, Rishniw M et al. Development and validation of a Burden Transfer Inventory measure for predicting veterinarian stress related to client behavior. *J Am Vet Med Assoc* 2019; 254: 133–144.
4. Spitznagel MB, Marchitelli B, Gardner M et al. Euthanasia from the veterinary client's perspective: psychosocial contributors to euthanasia decision making. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2020; 50: 591–605. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.12.008>
5. Spitznagel MB, Jacobson DM, Cox MD et al. Predicting caregiver burden in general veterinary clients: contribution of companion animal clinical signs and behavior problems. *Vet J* 2018; 236: 23–30.
6. Spitznagel MB, Solc M, Chapman KR et al. Caregiver burden in the veterinary dermatology client: comparison to healthy controls and relationship to quality of life. *Vet Dermatol* 2018; 30: 3–e2. <https://doi.org/10.1111/vde.12696>
7. Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S et al. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2017; 28: 593–e145. <https://doi.org/10.1111/vde.12478>
8. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 2015; 11: 210. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0514-6>
9. von Elm E, Altman DG, Egger M et al. Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 344–349.
10. Zarit SH, Reeve KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: Correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20: 649–655.
11. Spitznagel MB, Mueller MK, Fraychak T et al. Validation of an abbreviated instrument to assess veterinary client caregiver burden. *J Vet Int Med* 2019; 33: 1,251–1,259. <https://doi.org/10.1111/jvim.15508>
12. Noli C, Minafo G, Galzerano G. Quality of life of dogs with skin diseases and their owners. Part 1: development and validation of a questionnaire. *Vet Dermatol* 2011; 22: 335–343.
13. Talamonti Z, Cassis C, Brambilla PG et al. Preliminary study of pet owner adherence in behaviour, cardiology, urology, and oncology fields. *Vet Med Internat* 2015; 2015: 618216.
14. Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum M. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2019; 254: 1,291–1,300.

Благоприятное действие оклацитиниба в случае листовидной пузырчатки у кошки

Isaac Carrasco*, Marta Martinez*, Gloria Albinyana†

* Servicio Dermatología Hospital Veterinario Canis, Agnes de Pacs 12, Пальма-де-Майорка, 07010, Испания

† Citopat Veterinaria, Provenga 392, Барселона, 08025, Испания

Для переписки: Isaac Carrasco Rivero, Laurea Miro 355, 3°2°, 08980 Sant Feliu de Llobregat, Barcelona, Spain. Эл.почта: icarrascorivero@gmail.com

Принято 7 декабря 2020 г.

Листовидная пузырчатка (ЛП) представляет собой пустулезное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся акантолитическими клетками, которое часто лечат высокими дозами глюкокортикоидов. В этой работе описан случай ЛП у кошки, которую удавалось успешно контролировать при помощи оклацитиниба внутрь, таким образом, это может стать альтернативой глюкокортикоидам в некоторых случаях.

Введение

Листовидная пузырчатка (ЛП) — самое распространенное акантолитическое заболевание кожи у кошек и самое распространенное аутоиммунное кожное заболевание у животных-компаньонов [1]. ЛП у кошек чаще всего лечат высокими дозами глюкокортикоидов, таких как преднизолон, триамцинолон или дексаметазон. Эти глюкокортикоиды можно применять в форме монотерапии или в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами [2, 3]. Однако длительное применение глюкокортикоидов несет некоторый риск для кошек [4].

Ингибиторы янус-киназы (ЯК) нарушают внутриклеточный сигнальный путь JAK-STAT (передатчика сигнала и активатора транскрипции), оказывая широкий ряд противовоспалительных и иммуносупрессивных эффектов. В настоящее время препараты такого класса применяются в качестве альтернативной терапии некоторых опухолевых и иммуноопосредованных заболеваний у людей и собак [5–8]. В этой работе описано успешное лечение кошки с ЛП при помощи ингибитора ЯК оклацитиниба (Апоквель, Зоэтикс; Мадрид, Испания), который зарегистрирован для лечения собак с атопическим дерматитом.

Случай

13-летняя кастрированная домашняя короткошерстная кошка поступила для обследования в связи с дерматитом, сопровождающимся зудом, образованием струпа и алопецией на протяжении шести месяцев. Пораженные очаги располагались на покрытых шерстью участках дорсальной поверхности морды, лицевой части, вокруг глаз, на обеих ушных раковинах, на конечностях и вблизи когтей (рис. 1).



Рис. 1. Макроскопические очаги у домашней короткошерстной кошки, поступившей с дерматитом на протяжении 6 месяцев. Дерматит с корками и алопецией захватывает участки морды, лицевой части, зоны вокруг глаз, обе ушные раковины (а), конечности и зоны вокруг когтей (б). Зуд был сильным.

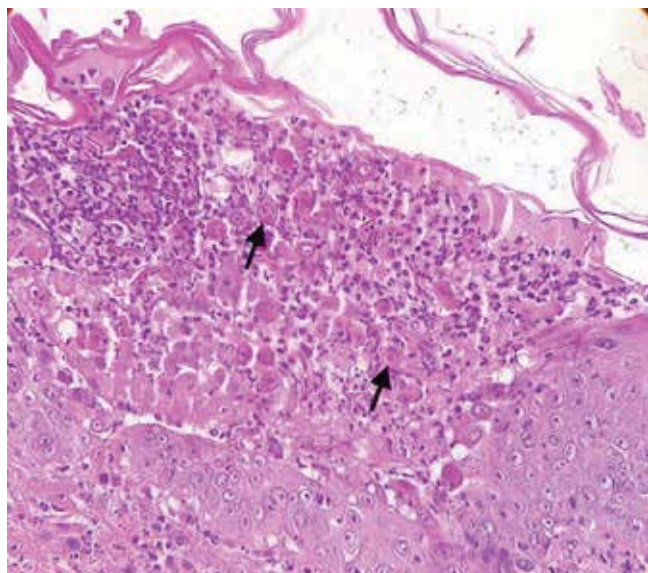


Рис. 2. Гистологическое исследование кожи кошки с дерматитом, сопровождающимся образованием корочек и alopecией. Обратите внимание на пустулы под роговым слоем с большим количеством акантолитических кератиноцитов (черные стрелки).

Для лечения уже применяли внутренние и инъекционные формы глюкокортикоидов со слабым результатом (дозы и конкретные препараты неизвестны).

Начальные дерматологические дифференциальные диагнозы включали: дерматит вследствие гиперчувствительности, дерматофития, ЛП, себаденит, малассезиозный дерматит, демодекоз, паранеопластический дерматит, инфильтрирующая опухоль кожи или вирусные дерматиты.

Были выполнены осмотр с лампой Вуда, поверхностные и глубокие соскобы кожи, трихоскопия и цитологическое исследование мазков-отпечатков кожи. Под местной анестезией 2 % лидокаином

п/к (Б-Браун Медикал; Барселона, Испания) и легкой общей седацией буторфанолом 10 мг/мл (Торбугезик, Зоэлис) было получено 4 биоптата размером 6 мм при помощи биопсийных щипцов. Гистологическое исследование показало пустулы под роговым слоем и серозно-клеточные струпа с большим количеством нейтрофилов и эозинофилов, смешанных с акантолитическими кератиноцитами (рис. 2). Окрашивание перйодной кислотой и реактивом Шиффа на дерматофиты дало отрицательный результат. В ходе клинического обследования были обнаружены хроническое заболевание почек и нарушения сердца. На основании анамнеза, соответствующих кожных симптомов, исключения других заболеваний со сравнимыми симптомами и гистологического подтверждения был поставлен диагноз ЛП.

В связи с наличием сопутствующих заболеваний сердца и почек глюкокортикоидную терапию сочли рискованной для общего состояния здоровья кошки. Таким образом, было начато лечение оклацитинибом внутрь (1 мг/кг дважды в сутки). Через 7 дней лечения отмечено уменьшение зуда и тяжести поражений > 50 % (рис. 3). Это улучшение сохранялось в последующие недели, даже после снижения дозы до 0,5 мг/кг дважды в сутки. Через 6 недель лечения владельцы прекратили давать препарат без консультации с ветеринаром, после чего зуд и поражения кожи возобновились в течение 24 ч. После возобновления лечения оклацитинибом клинические симптомы снова быстро ослабли. О нежелательных явлениях лечения не сообщалось.

Обсуждение

В настоящем случае клинические симптомы ЛП удалось быстро взять под контроль при помощи оклацитиниба внутрь. Обычно для лечения ЛП у ко-



Рис. 3. Ремиссия поражений у кошки с дерматитом, сопровождающимся образованием корочек и alopecией, в первую неделю лечения. Обратите внимание, что покраснение и корки значительно уменьшились за этот период по сравнению с рис. 1а, b.

шек применяются высокие дозы кортикостероидов (2,0–6,6 мг/кг в сутки), главным образом во время фазы индукции, и частота успешных случаев составляет примерно 97 % [3]. Однако, у кошек с сопутствующими заболеваниями, например, заболеваниями сердца или сахарным диабетом, глюкокортикоиды представляют большой риск [4]. Предложены альтернативные препараты, такие как циклоспорин, с более длительным временем начальной ремиссии [3].

Ингибиторы ЯК применяются для лечения опухлевых и иммуноопосредованных заболеваний людей [5]. У собак ингибитор ЯК оклацитиниб позволяет эффективно контролировать другие иммуноопосредованные заболевания, включая дерматозы с образованием субэпидермальных пузырей, ишемическую дерматопатию и гиперкератическую мультиформную эритему [6–8]. Применение оклацитиниба, вне утвержденных показаний, в этом случае основывалось на описанном ранее применении для других видов, а дозу выбрали на основании исследования фармакокинетики у кошек [9].

Механизм действия оклацитиниба, приведший к успешному результату в этом случае, неизвестен. Оклацитиниб может изменить пролиферацию и функцию лимфоцитов, а также выработку цитокинов (например, интерлейкина (ИЛ) — 4 и ИЛ-13) [10]. Эти цитокины важны для пролиферации и созревания В-лимфоцитов и, следовательно, могут изменять выработку антител класса иммуноглобулинов (Ig) G, которые, как известно, участвуют в патогенезе ЛП. Недавно было показано благоприятное действие препаратов, мешающих развитию и функции В-лимфоцитов (ингибиторов тирозинкиназы) в некоторых случаях ЛП у собак [11]. В иных случаях можно предположить, что некоторые цитокины, количество которых снижается под действием оклацитиниба, также могут непосредственно участвовать в патогенезе ЛП у кошек, как у людей [12].

Необходимы дополнительные исследования на кошках с ЛП, чтобы установить ожидаемую эффективность оклацитиниба и механизмы его действия при данном аутоиммунном заболевании.

Благодарности

Авторы благодарят Анну Пучдемон за критический обзор и вычитку рукописи.

Источники финансирования: Этот клинический случай финансировался самостоятельно.

Конфликты интересов: Исаак Карраско получил не связанные с этим гонорары за чтение лекций от Zoetis

Литература

1. Olivry T, Linder KE. Dermatoses affecting desmosomes in animals: a mechanistic review of acantholytic blistering skin diseases. *Vet Dermatol* 2009; 20: 313–326.
2. Jordan TJM, Affolter VK, Outerbridge CA et al. Clinicopathological findings and clinical outcomes in 49 cases of feline pemphigus foliaceus examined in Northern California, USA (1987–2017). *Vet Dermatol* 2019; 30: 209–e65.
3. Bizikova P, Burrows A. Feline pemphigus foliaceus: original case series and a comprehensive literature review. *BMC Vet Res* 2019; 15: 22.
4. Lowe AD, Campbell KL, Graves T. Glucocorticoids in the cat. *Vet Dermatol* 2008; 19: 340–347.
5. Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J et al. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs* 2019; 33: 15–32.
6. Aymeric E, Bensignor E. A case of presumed autoimmune subepidermal blistering dermatosis treated with oclacitinib. *Vet Dermatol* 2017; 28: 512–e123.
7. Levy BJ, Linder KE, Olivry T. The role of oclacitinib in the management of ischaemic dermatopathy in four dogs. *Vet Dermatol* 2019; 30: 201–e6.
8. High EJ, Linder KE, Mamo LB et al. Rapid response of hyperkeratotic erythema multiforme to oclacitinib in two dogs. *Vet Dermatol* 2020; 31: 330–e86.
9. Ferrer L, Carrasco I, Crist/ofol C et al. A pharmacokinetic study of oclacitinib maleate in six cats. *Vet Dermatol* 2020; 31: 134–137.
10. Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ et al. Oclacitinib (Apoquel) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol* 2014; 37: 317–324.
11. Goodale EC, Varonen KE, Outerbridge CA et al. Efficacy of a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (PRN-473) in the treatment of canine pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol* 2020; 31: 291–e71.
12. Lee SH, Hong WJ, Kim S-C. Analysis of serum cytokine profile in pemphigus. *Ann Dermatol* 2017; 29: 438–445.



**ЮБИЛЕЙНЫЙ
XXX МОСКОВСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЕТЕРИНАРНЫЙ КОНГРЕСС
MVC 2022**



13 -15 АПРЕЛЯ 2022

Конгресс холл
Крокус Экспо. Москва



www.vetcongress.ru
infosupport@vetcongress.ru
+7 (495) 989 44 60

Опыт применения ушных капель Нептра® у собак с наружным отитом

Л. И. Куприянова, канд. вет. наук, член ESVD, ESVE, IAVDEI, дерматолог, эндокринолог сети клиник «Астин»

В статье приведены данные о клинической эффективности ушных капель Нептра® у 6 собак массой тела от 8 до 40 кг при наружных смешанных микробных отитах, вызванных *Staphylococcus pseudintermedius* (a bacterium) и *Malassezia pachydermatitis* (a yeast) — наиболее частых патогенах, регистрируемых у собак, при однократном введении с предварительной очисткой лосьоном и высушиванием. Результаты исследований контролировались клинически и цитологически через 14 и 28 дней, соответственно. Опыт применения доказал высокую эффективность препарата Нептра® для собак в отношении дрожжевых грибов и кокковой микрофлоры. Отмечены выраженное влияние препарата на хроническую лихенизацию и стеноз в слуховом проходе, острую боль, а также хорошая переносимость исследуемыми животными. За счет однократного введения препарата значительно снижен уровень стресса у животных, подвергнутых лечению, а также сведен к минимуму риск невыполнения назначений владельцами.

Ключевые слова: наружный отит, ушные капли, собаки, тербинафин, флорфеникол, мометазон.

Введение

Наружный отит затрагивает 1 из 5 собак в течение жизни [1, 2], именно поэтому встречается ежедневно в практике каждого ветеринарного специалиста. Большую часть отитов занимают острые или обострившиеся хронические, вызванные в большей степени (до 80 % случаев) *Staphylococcus pseudintermedius* и *Malassezia pachydermatitis* — резидентными микроорганизмами наружного слухового прохода собак [3, 4]. Несмотря на то, что острый наружный отит не является угрожающим жизни состоянием, его проявления могут выражено снижать качество жизни собаки. Острая боль в ухе и сильный зуд ухудшают сон, снижают активность, сказываются на социальном поведении, могут приводить к агрессии при попытке промыть ухо или закапать в него препараты [5]. Ключевыми задачами терапии острого отита является использование препарата, в спектр активности которого входят основные патогены, осложняющие наружные отиты у собак, а также, потенцированного противовоспалительного компонента, минимально действующего системно. Немаловажным фактом является интенсивность манипуляций с больным ухом, ведь большинство владельцев предпочитают, чтобы все неприятные и болезненные процедуры были проведены на приеме ветеринарным врачом с применением седативных препаратов при необходимости (острая боль в ухе, тревожная или агрессивная собака).

Цель исследования: оценить эффективность ушных капель Нептра® у собак при смешанных микробных отитах, вызванных кокками и дрожжами.

Материалы и методы. Исследования были проведены на базе СВК «Астин». В исследование включили 6 собак различных пород и возрастов; массой тела от 8 до 40 кг, с диагнозом «наружный отит», явившимся единственной проблемой на момент обращения.

Клиническое исследование пациентов выполнено по стандартному алгоритму, включающему в себя сбор анамнеза, осмотр пациента, осмотр кожи с описанием типа поражений, оценкой уровня зуда по стандартной 10-балльной шкале. Состояние слухового прохода оценивали с использованием отоскопа KaWe: отмечали наличие стеноза, эритемы, боли, выделений и описывали их характер, язв и эрозий, опухолей / инородных предметов, целостность и прозрачность барабанной перепонки. Количество микроорганизмов в наружном ухе оценивали цитологически. Образцы материала брали по общепринятой методике, окрашивали быстрым дифференциальным красителем Лейкоцидф после закрепления мазка над пламенем. Образцы исследовали под микроскопом модели Hospitex Microscreen с увеличением 400 и 2000. Отклонения в количестве микроорганизмов (кокки и дрожжи) от физиологических значений оценивали в соответствии с рекомендациями [5]. Критериями для включения животных в исследование служили: острый или хронический смешанный микробный отит (кокки, малассезии) с сохранением целостности барабанной перепонки. Топикальные препараты были назначены в монорежиме, без применения системных препаратов. Ушные капли Нептра® были однократно использованы на приеме согласно инструкции: по 1 тубику объемом 1 мл в каждый слуховой проход. Предварительно проведена санация лосьоном для чистки

ушей с трис-ЭДТА с последующим высушиванием стерильными салфетками. Результат терапии оценивали через 14 и 28 дней соответственно.

Действующие вещества ушных капель Нептра® для собак:

- тербинафин — противогрибковое средство, которое применяют для лечения поражений кожи, волос, слизистых оболочек и когтей. Активность в отношении дерматофитов — фунгицидная, в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической. Тербинафин специфически подавляет ранний этап биосинтеза стерина в клетке гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба, затем происходит накопление сквалена, что приводит к гибели клетки. Этот фермент не относится к системе цитохрома P450. Тербинафин не оказывает влияния на метаболизм гормонов или других лекарственных препаратов;

- флорфеникол — производное тиамфеникола. Оказывает бактериостатическое действие на чувствительные бактерии, как грамположительные, так и грамотрицательные. Согласно рекомендации по антибиотикотерапии отитов от 2016 г [6], флорфеникол является препаратом первого выбора для терапии отитов, ассоциированных с кокками;

- мометазона фураат — потенцированный глюкокортикостероид для местного применения, терапевтическая активность которого обусловлена

противовоспалительным, противоаллергическим действием. При использовании местно начинает работать очень быстро, не обладая при этом минералокортикоидной активностью. Системные эффекты мометазона при использовании в слуховой проход выражены слабо [6].

Результаты и обсуждение. В ходе исследования выявлена хорошая переносимость препарата всеми собаками. Не было замечено эритемы, отека и боли при введении капель в слуховой проход. Важно отметить, что до введения капель слуховой проход нужно тщательно очистить от выделений лосьоном, далее высушить слуховой проход, а уже потом вводить капли. Большое количество выделений может снизить эффективность препарата.

При выраженном беспокойстве пациента в условиях клиники можно использовать седативные препараты при отсутствии противопоказаний. После введения (одной пипетки хватает на один слуховой проход) необходимо тщательно массировать ухо у основания ушной раковины 3–5 минут, так как капли имеют жидкую структуру и при потряхивании ушами могут вытечь из слухового прохода. После введения капель с ушами не проводится никаких процедур на протяжении всего срока работы препарата (28 дней). Клиническая и цитологическая оценка состояния слуховых проходов проводилась спустя 14 и 28 дней с момента введения капель в слуховой проход. Результаты отражены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Оценка состояния слухового прохода через 14 и 28 дней после введения ушных капель Нептра®.

Симптом	Количество собак, абс/ %		
	первичный прием	14 дней	28 дней
Эритема	6/100	0/0	0/0
Боль	6/100	0/0	0/0
Стеноз НСП	5/83	1/17 (выраженное улучшение)	0/0
Наличие выделений	6/100	1/17 (пристеночные)	1/17 (пристеночные)
Чрезмерный запах	6/100	0/0	1/17
Экскориации в области ушной раковины	4/67	0/0	0/0

Таблица 2. Цитологическая оценка микрофлоры слуховых проходов при назначении ушных капель Нептра® через 14 и 28 дней после введения (значения усреднены)

Находки в цитологии			
	первичный прием	14 дней	28 дней
Кокки	++++	—	—
Малассезии	++++	Единично	Единично
Детрит	+++	Незначительно	Незначительно
Корнеоциты	+++	+	Незначительно

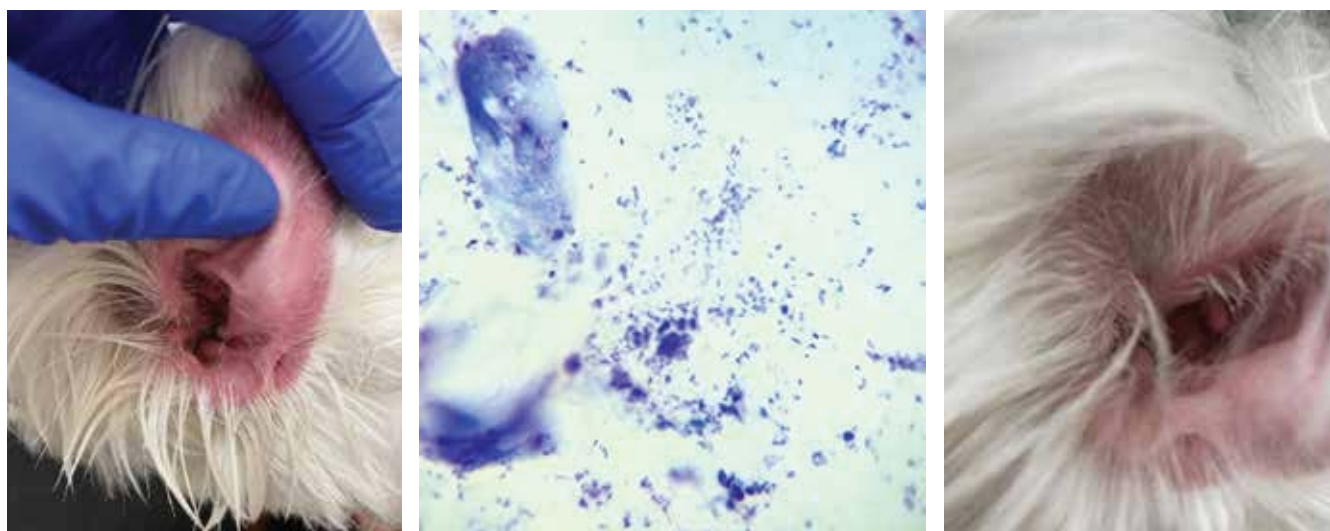


Рис. 1. Острый смешанный микробный отит у вестхайленд уайт терьера. До использования капель Нептра® слева: эритема, боль, умеренные выделения. На 14-ый день после лечения (справа), ремиссия клинических признаков. Цитологическое исследование на первичном приеме (смешанный микробный отит).

Как видно из таблицы 1 через 14 дней у всех 6 собак произошла ремиссия клинических симптомов, однако, у одного пациента сохранялись незначительные пристеночные выделения на протяжении всего периода наблюдения при отсутствии зуда, боли и эритемы. Вероятно, слуховой проход мог быть недостаточно хорошо очищен на первичном приеме. У этого же пациента оставались единичные малассезии на 14-й и 28-й дни оценки слуховых проходов.

Из таблицы 2 видно, что эффективность флорфеникола и тербинафина действительно высока в отношении кокковой микрофлоры и малассезий.

За все время проводимой терапии (период наблюдения 28 дней) владельцы собак отмечали хорошую переносимость препарата, быстрый эффект

(в 70 % случаев острый зуд и дискомфорт выражено улучшились на третий день после использования капель, полностью прошли к концу первой недели), а также удобство однократного использования на приеме ветеринарным врачом. Важной положительной стороной использования капель Нептра® является отсутствие необходимости использовать системные препараты для дополнительного контроля воспаления и зуда в слуховых проходах, тогда как при использовании многих препаратов, рекомендованных для контроля наружного отита, избежать этого не удастся. Безусловно, использование эффективных препаратов не исключает поиска подлежащей причины отита, отсутствие контроля которой является основным фактором развития хронических гнойных наружных и средних отитов у собак.

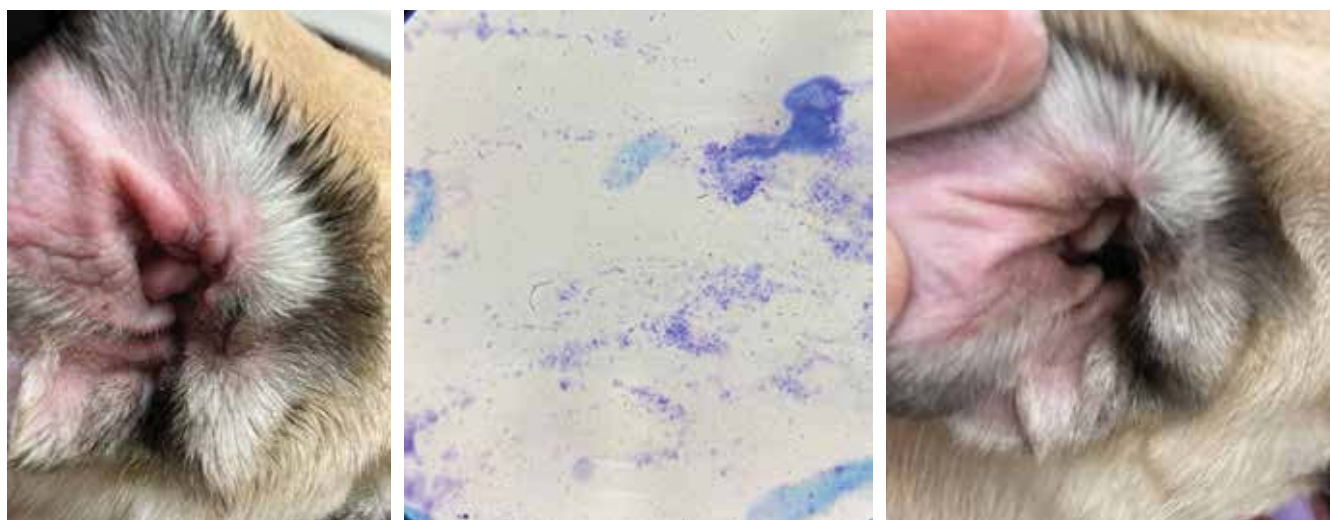


Рис. 2. Острый отит с лихенизацией, эритемой и болью (слева). Цитологическое исследование на первичном приеме, преимущественно кокки (в центре), результат лечения через 28 дней — ремиссия клинических признаков (справа)

Выводы:

1. Ушные капли Нептра® для собак показали свою эффективность при острых отитах у собак, осложненных наиболее частыми вторичными инфекциями *Staphylococcus pseudintermedius* и *Malassezia pachydermatitis*.

2. Использование ушных капель Нептра® однократно на первичном приеме комфортно для пациента и владельца, что очень важно в достижении хорошего результата терапии.

3. Применение ушных капель Нептра® однократно на первичном приеме позволяет свести к минимуму погрешности в выполнении назначений владельцем (пропуск препарата, самостоятельная отмена) или отказ от лечения ввиду невозможности его проведения.

4. Наличие в составе потенцированного глюкокортикоида, всасывающегося минимально, позволяет в короткие сроки достичь ремиссии симптомов боли и зуда, повысив тем самым качество жизни пациента, не используя при этом дополнительных системных препаратов.

5. Выявлена хорошая переносимость ушных капель Нептра® у всех собак.

6. Не выявлено также признаков системного действия мометазона на протяжении всего срока наблюдения.

Конфликт интересов.

Автор статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность этой работы.

Литература:

1. Angus J. C. Vet Clinics of North America: Small Animal Practice. 2004 Mar;34 (2):411–24.
2. Hill PB, Lo A, Eden CA, Huntley S, Morey V, Ramsey S, et al. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. Vet Rec. 2006;158 (16):533–9.
3. Miller W. H., Muller & Kirk's small animal dermatology, 7th ed., 2013. 938 p.
4. Jacobson L. S., Diagnosis and medical treatment of otitis externa in the dog and cat, JS. Afr. vet. Ass., 2002, No. 73 (4), pp. 162–170
5. Jamet J-F, Marignac G, Petit JY. Prospective study of the effect of otitis externa before and after treatment on 20 owners' assessment of their and their dog's quality of life Vet Dermatol. 2016;27:45 (abstract).
6. Blake J, Keil D, Kwochka K, et al. Evaluation of a single-administration ototopical treatment for canine otitis externa: a randomised trial. Veterinary Record Open 2017;4

Нептра является товарным знаком Elanco или его аффилированных лиц. ©2021 Elanco и его аффилированные лица.

PM-RU-21-0073

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Вы слышали?

Существует более простой способ
лечения наружного отита!

Elanco

Всего
одна
доза!



НОВИНКА

Удобство и уверенность в полном курсе лечения в одной дозе



**Анти-
бактериальное
действие**
(Флорфеникол)



**Противо-
воспалительное
действие**
(Мометазона
фураат)



**Противо-
грибковое
действие**
(Тербинафина
гидрохлорид)

НЕПТРА®

Препарат Нептра® показан для лечения собак с наружным отитом, вызванным штаммами бактерий (*Staphylococcus pseudintermedius* и другие), чувствительными к флорфениколу, и штаммами дрожжевых грибов (*Malassezia pachydermatis*), чувствительными к тербинафину. Нептра, Elanco и диагональная полоса являются товарными знаками Elanco или его аффилированных лиц. ©2021 Elanco и его аффилированные лица. PM-BY-21-0268.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

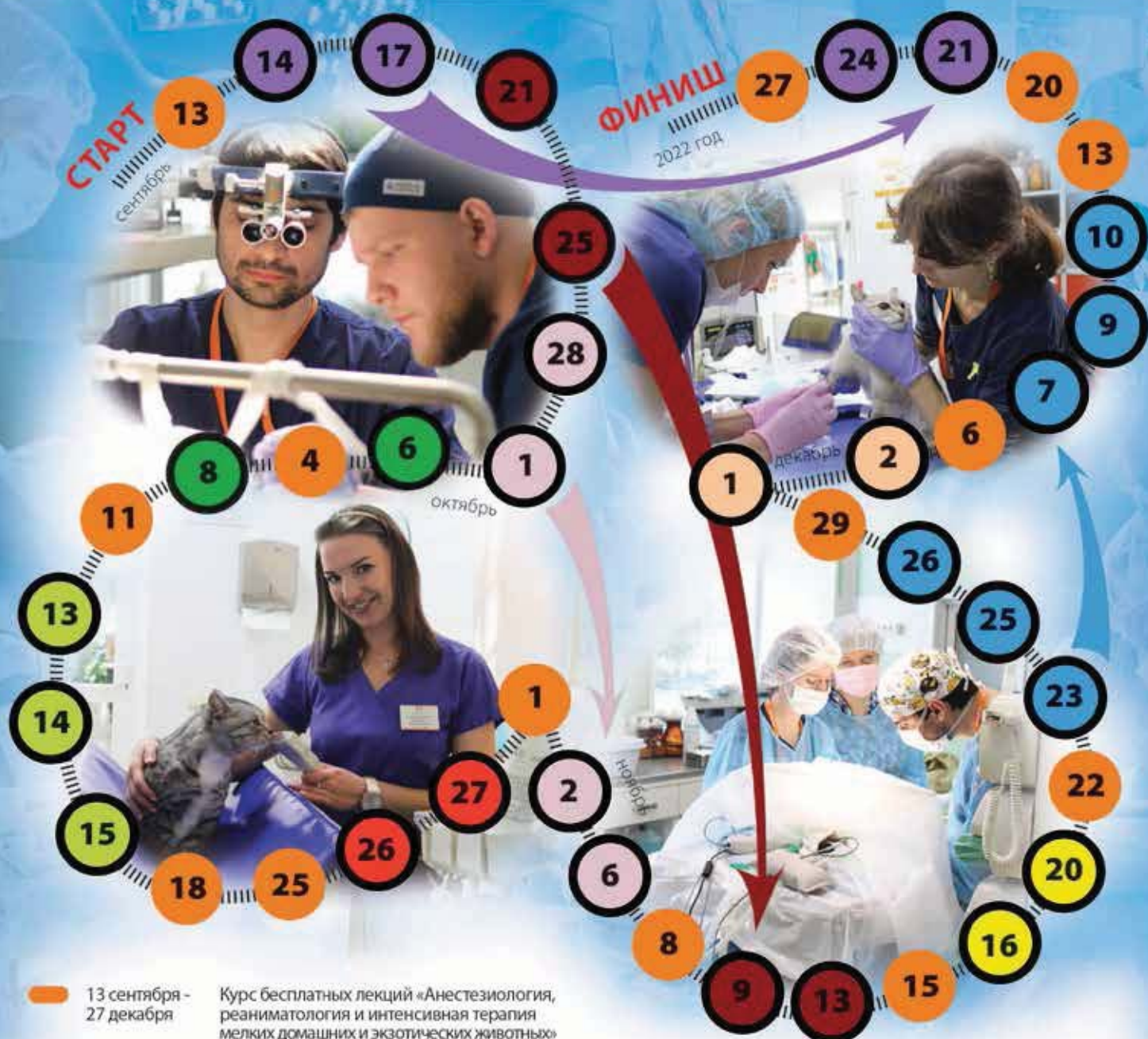


Школа
Постдипломного
Образования
им. В. Н. Митина



Мероприятия

сентябрь 2021 -
декабрь 2021



13 сентября - 27 декабря Курс бесплатных лекций «Анестезиология, реаниматология и интенсивная терапия мелких домашних и экзотических животных»

СЕНТЯБРЬ

- 14 - 17 сентября Общая онкология мелких домашних животных, I модуль
- 21 - 25 сентября Кардиология мелких домашних животных, I модуль
- 28 сентября - 1 октября Ветеринарная цитологическая школа, IV модуль

ОКТАБРЬ

- 6 - 8 октября Школа ветеринарной анестезиологии
- 13 октября Мастер-класс «Опухоли грудной полости от А до Я»
- 14 октября Мастер-класс «Торакальная хирургия в онкологической практике»
- 15 октября VI симпозиум ветеринарных онкологов
- 26 октября Мастер-класс «Отиты: диагностика опухолевых и воспалительных заболеваний наружного и среднего уха методом мерингоскопии. Взгляд эндоскописта, цитолога, гистолога»
- 27 октября Семинар «Отиты с точки зрения дерматолога, хирурга и невролога»

НОЯБРЬ

- 2 - 6 ноября Ветеринарная цитологическая школа, III модуль
- 9 - 13 ноября Кардиология мелких домашних животных, II модуль
- 16 - 20 ноября Ультразвуковая диагностика заболеваний мелких домашних животных, модуль
- 23 - 25 ноября Интенсивная терапия, I модуль
- 26 ноября Тренинг по сердечно-лёгочной реанимации мелких домашних животных

ДЕКАБРЬ

- 1 декабря Мастер-класс «Excel/Numbers как инструмент руководителя клиники»
- 2 декабря Мастер-класс «Школа главного врача. Управление медицинским персоналом, работа с государственными структурами»
- 7 - 9 декабря Интенсивная терапия, II модуль
- 10 декабря Тренинг по сердечно-лёгочной реанимации мелких домашних животных
- 21-24 декабря Общая онкология мелких домашних животных, II модуль

Биопленка при отитах — что это и как бороться?

Л. В. Николаева, ветеринарный врач-дерматолог, руководитель отделения дерматологии ветеринарной клиники «Белый клык», г. Москва

Воспалительные заболевания ушей — одни из самых частых дерматологических проблем, с которыми обращаются на прием к врачу. В диагностике отитов выделяют группы факторов, которые нуждаются в диагностике и устранении.

Это первичные факторы — то, что является основной причиной развития отита. Среди таких факторов аллергии и паразиты встречаются чаще всего.

Поддерживающие причины, такие как средний отит и хронические изменения ушей, серьезно осложняют процесс лечения. Предрасполагающие факторы, например, височные уши или влажность, способствуют развитию отита при возникновении первопричины. И важную роль также играют вторичные факторы — это бактериальная или дрожжевая инфекция, которая присоединяется к процессу и усугубляет воспаление.

За последние десятилетия наше понимание об инфекциях и способах их лечения претерпело серьезные изменения.

Ранее бактерии воспринимались как самостоятельные отдельные клетки, при размножении провоцирующие сильный воспалительный ответ. Это справедливо, в основном, для остро протекающих инфекций. В случаях хронического процесса стало очевидно, что бактерии умеют организоваться в колонию, сопровождающуюся образованием биопленки.

Биопленка — это сообщество микробов, крепко сцепленных друг с другом и поверхностью, на которой они находятся, погруженных в субстанцию из внеклеточных полисахаридных веществ. Позднее образование биопленки было описано и в случаях дрожжевых грибов, таких как *Malassezia pachydermatis*.

Биопленки встречаются повсеместно. Они способны образоваться на любой поверхности, где микробы могут прикрепиться. В природе мы часто встречаем биопленки на каменистом дне большинства ручьев и протоков в виде слизистых отложений. В домах подобные субстанции нередко образуются вокруг водопроводных кранов и сливных отверстий, где застаивается вода. Биопленка присутствует на зубах большинства животных в составе зубного налета, способствуя повреждению зубов и воспалению десен.

У людей биопленки могут встречаться при многих заболеваниях, сопровождающихся микробными

инфекциями. Примерами являются инфекции мочевыводящих путей, эндокардиты, периодонтиты, пневмонии при муковисцидозе и хронический бактериальный простатит. Полимикробные биопленки при заболеваниях ушей впервые были описаны у детей со средним отитом.

Биопленки признаны клинически важными и в ветеринарии. Они были идентифицированы как причины многих проблем, с которыми они были связаны и в медицине человека. Особенно распространены заболевания мочевыводящих путей, гингивит, раневые инфекции, инфекции, связанные с катетерами и имплантами, и средний отит.

При отитах образование биопленки серьезно снижает эффективность лечения. Все распространенные бактерии и дрожжи, которые встречаются при отитах собак, способны образовывать полимерную субстанцию. Образование ее не зависит от наличия резистентных генов у микробов, то есть встречается и у колонии чувствительных микроорганизмов и смешанных колоний.

Подозревать наличие биопленки возможно в любом случае инфекционных отитов, слабо отвечающих на адекватную терапию. В диагностике поможет обследование при помощи отоскопа, а также цитологическое исследование мазков из ушей. Клинически наблюдаются плотные слизистые выделения, часто темно-коричневого или даже черного цвета. При цитологическом исследовании под микроскопом биопленка выглядит как полупрозрачный материал, покрывающий бактерии и клетки.

Микроорганизмы в составе биопленки обладают резистентностью как к антибиотикам, так и к антисептикам. Полимерная субстанция, в которую погружены микробы, служит надежным барьером, препятствующим проникновению антимикробных препаратов. Даже при воздействии на такую защищенную колонию высокими концентрациями антибиотиков, лишь небольшое количество преодолевает барьер и достигает микробов, рассеиваясь по пути. В таком случае под воздействием низкой концентрации могут погибать только восприимчивые бактерии, а более устойчивые и резистентные к антибиотикам выживать и создавать резистентную к препаратам популяцию.

При лечении наружных отитов местное лечение является наиболее эффективным и предпочтительным, потому что достигается концентрация препаратов гораздо выше, чем возможно достичь системными препаратами. Системные препараты,

антибиотики и глюкокортикоиды, применяются в случаях среднего отита, совместно с местным лечением и тщательным вымыванием экссудата из полости среднего уха.

Биопленка препятствует проникновению к своим микроорганизмам как местным, так и системным препаратам. Поэтому главной задачей при отите, осложненном образованием полимерной субстанции, является физическое разрушение и вымывание экссудата с микробами.

Эффективными в борьбе с биопленкой признаны несколько средств, такие как ТрисЭДТА, N-ацетилцистеин, уксусная кислота, повидон-йод, медицинский мед и некоторые другие. Остановимся на тех, которые наиболее часто применяются при отитах.

N-ацетилцистеин применяется в гуманной медицине преимущественно у пациентов с хроническим бронхитом. Положительный лечебный эффект наблюдают за счет свойств N-ацетилцистеина растворять слизь и снижать образование биопленки, что способствует уменьшению бактериальной инфекции. Данный препарат позднее стал применяться с успехом и при отитах, как в виде местных средств, так и системно. Отмечено, что при местном комбинированном применении, N-ацетилцистеин помогает антибиотикам проникать глубже в биопленку, не теряя концентрации и снижая риск развития резистентности.

ТрисЭДТА повреждает бактериальную стенку, образует в ней поры и, облегчая проникновение в клетку, помогает антимикробным препаратам успешно бороться с патогенными микроорганизмами. ТрисЭДТА не обладает ототоксичностью и относится к препаратам, которые разрешены при перфорации барабанной перепонки и среднем отите для местного применения. Усиливает при комбинированном лечении эффект ряда антибиотиков, таких как гентамицин, сульфадиазин серебра, фторхинолоны.

Уксусная кислота обладает признанными антимикробными свойствами, как в отношении бакте-

рий, так и в отношении дрожжевых грибов. 1–2 % уксусная кислота разрешена для применения даже для полости среднего уха (исследования гуманной медицины). Исследования показали, что уже 0,5 % раствор оказался эффективным против биопленки с колониями *Pseudomonas aeruginosa*, а 1 % раствор разрушал биопленку *Staphylococcus aureus*. При этом при использовании данного средства в сравнении с другими закислителями стало очевидно, что эффект возникает за счет специфического действия именно уксусной кислоты, т. к. просто снижение pH другими закислителями не оказывало разрушительного действия на полимерное вещество. При комбинированном лечении в пару к лосьонам с уксусной кислотой не следует назначать антибиотики, которые менее эффективны в кислой среде (например, гентамицин).

Заключение

Образование биопленки — частое явление среди хронически протекающих микробных отитов. Механическое вымывание биопленки имеет значительно больший эффект, если применяется в сочетании с веществами, способствующими разрушению полимеров. Основные компоненты, которые эффективны при биопленке, доступны в составе специальных ветеринарных ушных лосьонов и на нашем рынке.

Используемая литература

1. Biofilm formation of *Malassezia pachydermatis* from dogs. Luciana A. Figueredo Veterinary Microbiology. Volume 160, Issues 1–2, 9 November 2012, Pages 126–131
2. Phenotypic and genotypic characterization of canine pyoderma isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* for biofilm formation. Patrizia Casagrande Proietti J Vet Med Sci. 2015 Aug; 77(8): 945–951.
3. Donlan, R. M., Costerton, J. W. (2002) Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev 15 (2): 167–193.
4. Bjarnsholt, T. (2013) The role of bacterial biofilms in chronic infections. APMIS 121 (136): 1–58.
5. Antibiofilm Properties of Acetic Acid. Thomas Bjarnsholt, Morten Alhede, Peter Østrup Jensen, Anne K. Nielsen, Helle Krogh Johansen, Preben Homøe, Niels Høiby, Michael Givskov, Klaus Kirketerp-Møller. Adv Wound Care (New Rochelle) 2015 Jul 1; 4(7): 363–372
6. Role of Acetic Acid Irrigation in Medical Management of Chronic Suppurative Otitis Media: A Comparative Study. Chhavi Gupta, Anjana Agrawal, Narendra Dutt Gargav. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Sep; 67(3): 314–318



Erwachen
des dritten Auges

20-21-22
ОКТАБРЯ 2021
МОСКВА. CROCUS EXPO

Scheiße...

Weg zur
Erleuchtung*



Neue
Perspektiven
entdecken

Восьмилетние научные наблюдения за участниками NVC позволили нашим специалистам сделать однозначный и неоспоримый вывод: ветеринарные врачи, принимающие участие в NVC, демонстрируют резкий, скачкообразный всплеск мозговой активности, рост интереса к работе и увеличение эффективности.

Таким образом, можно с уверенностью утверждать:

***NVC — ПУТЬ К ПРОСВЕТЛЕНИЮ**

Возможности личного роста, вероятность открытия третьего глаза у врачей и животных и широкие перспективы просветления.

Коллегия ветеринарных специалистов приглашает обсудить эти и другие вопросы на NVC2021 в Крокус Экспо!

HOT!
PRICE

✓ RGSTR

7500
рублей



+7 (495) 984 3390

info@nvc.moscow

www.nvc.moscow

ЭФФЕКТИВНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ

ПреОтик

лосьоны для ушей

