

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА ПРЕПАРАТА «ФОРВЕТ®» ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОБАК

БОЙКОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИСЛАВОВНА – ветеринарный врач ветеринарной клиники «Гжельская» (140145, Московская область, Раменский р-н, д. Глебово, Солнечная ул., д. 22)

СТУКОШИНА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА – ветеринарный врач ГБУ «Псковская городская СББЖ» (180014, Псковская область, г. Псков, ул. Николая Васильева, д. 85)

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, аутоантитела, хронический поверхностный кератит, ювенильный целлюлит, ревматоидный артрит, стероиды, иммунодепрессанты, Форвет®.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «аутоиммунитет» означает, что иммунитет работает против самого себя. Аутоиммунные заболевания вызваны иммуноопосредованной реакцией на белки своего организма (1). То есть, собственная иммунная система ошибочно атакует здоровые и нормально функционирующие клетки тела так, как если бы они были чужеродными организмами (2). Восприимчивость к этим заболеваниям чаще всего имеет генетическую основу. А многочисленные вирусы, бактерии, химические вещества, токсины и лекарственные средства, с которыми организм встречается в течение жизни, считаются провоцирующими факторами. Список зарегистрированных аутоиммунных заболеваний у людей и животных растёт с каждым годом, и на данный момент их насчитывается уже более 100. По некоторым оценкам, более 5 % домашних животных болеют ими. В данной статье мы разберём несколько клинических случаев: хронический поверхностный кератит, ювенильный целлюлит и ревматоидный артрит.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Существует ряд факторов, которые лежат в основе большинства иммунных заболеваний собак. Прежде всего, это генетическая предрасположенность. Большинство собак с аутоиммунными заболеваниями являются чистопородными, а чистокровное разведение иногда предполагает инбридинг. Из-за большого разнообразия иммунных механизмов и, следовательно, генетической сложности его развития и регуляции, понятно, как инбридинг может привести к целому ряду нарушений. Считается, что восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям контролируется взаимодействием факторов окружающей среды и наследственных факторов; последние включают гены главного комплекса гистосовместимости (МНС) (3). Патогенез аутоиммунных реакций таков: на клеточном уровне аутореактивные Т-клетки, избежавшие негативного отбора в тимусе и за его пределами, начинают взаимодействовать с собственными клетками организма, повреждая их, таким образом, способствуют развитию аутоиммунного процесса. В свою очередь, В-лимфоциты вырабатывают аутоантитела (4). Усугубляющими факторами возникновения аутоиммунных заболеваний считаются:

- Нарушение работы кишечника. Такие факторы, как неправильное питание, токсины, неконтролируемое использование фармацевтических препаратов и стресс, могут

привести к воспалению, вызывающему синдром повышенной проницаемости кишечника у собак. Некоторые исследования показывают, что повышенная проницаемость кишечника позволяет повреждающим факторам окружающей среды проникать в организм и вызывать аутоиммунные заболевания (5, 6). Также широкое использование антибиотиков способствует проявлению аутоиммунных заболеваний, которые возникают вследствие дисбиоза кишечника. Но, существуют данные и том, что, если аутоиммунное заболевание уже имеется, антибиотикотерапия может привести к его усугублению (8).

- Окружающая среда. Факторы окружающей среды, такие как воздействие химических веществ и токсинов, тяжёлые металлы, полихлорированные дифенилы (ПХД), перфторированные соединения могут влиять на выработку антител и приводить к иммуносупрессии (6, 7).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика аутоиммунных заболеваний является сложной задачей. Чаще всего такой диагноз ставится методом исключения. Для дифференциации используют анализ крови (общий и биохимический), анализы мочи, биопсию, гистопатологические, иммунопатологические или дополнительные методы визуализации, такие как КТ или МРТ. Использование метода определения биомаркеров аутоантител в ветеринарной медицине крайне затруднительно. Одним из препятствий их широкого использования является отсутствие стандартизации их разработки и использования (9).

ЛЕЧЕНИЕ

Ключом к лечению аутоиммунных заболеваний является остановка иммунной реакции и снятие воспалительного синдрома, лежащих в основе этих болезней. Самыми часто назначаемыми препаратами являются кортикостероиды, а именно, препараты, содержащие в себе разные формы преднизолона. В некоторых случаях, когда действия кортикостероидов недостаточно, добавляются иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин или микофенилат. Но применение кортикостероидов и иммунодепрессантов сопряжено с риском полного отключения иммунной системы, что увеличивает возможность развития серьёзного септического или инфекционного процесса. Собаки, принимающие иммунодепрессанты, нуждаются в тщательном наблюдении, и, как только иммунное

заболевание взято под контроль, вышеописанные лекарственные средства медленно отменяют (10, 11).

В последние годы набирает обороты разработка терапевтических препаратов для лечения аутоиммунных заболеваний на основе полисахаридов. Исследовательская группа Департамента наук POSTECH из Южной Кореи и совместная исследовательская группа ImmunoBiome Inc. обнаружили, что полисахариды подавляют возникновение и прогрессирование иммунных нарушений (12). Регуляция иммунного ответа полисахаридами в первую очередь происходит следующим образом: полисахариды в четыре-восемь раз усиливают секрецию АТФ и MIF (мультипотентный белок) клетками HL-60, которые в свою очередь влияют на активизацию иммунных клеток, в частности макрофагов (18). Также полисахариды регулируют пролиферацию и дифференциацию антиген-презентирующих клеток, таких как дендритная клетка, и ингибируют фагоцитоз мононуклеарными макрофагами и NK-клетками. Кроме того, полисахарид выполняет функции балансировки гуморального и клеточного иммунитета, такие как регулирование продукции иммуноглобулинов, модуляция пролиферативных ответов T- и B-лимфоцитов и высвобождение цитокинов (13, 14). Подавление аутоиммунного воспаления полисахаридами происходит так: они ингибируют перепроизводство оксида азота и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), одновременно увеличивая секрецию противовоспалительных цитокинов (IL-10) путём воздействия на макрофаги (природные полисахариды могут побуждать макрофаги RAW264.7 экспрессировать IL-10 и изменять макрофаги на фенотипы M2) (15,17). Помимо регуляции иммунного ответа и противовоспалительного действия, полисахариды ослабляют СТХ-индуцированное снижение органных показателей тимуса и селезенки и способствуют секреции иммунозависимых цитокинов и иммуноглобулинов в сыворотке крови. Они также восстанавливают барьерную функцию кишечника за счёт повышения экспрессии белков плотного соединения кишечника, окклюдина и ZO-1. Более того, полисахариды восстанавливают состав и численность кишечной микробиоты и увеличивают содержание короткоцепочечных жирных кислот (SCFA) в толстом кишечнике (16).

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ:

Хронический поверхностный кератит

Данное заболевание происходит из-за аномальной экспрессии МНС класса II в клетках роговицы. Хронический поверхностный кератит представляет собой двустороннее заболевание роговицы собак, характеризующееся прогрессирующей, часто повышенной пигментацией роговицы, васкуляризацией и неясным помутнением. Одновременно с поражением роговицы, может быть затронута и третья веко.

Клинический случай

Ветеринарная клиника ГБУ «Псковская городская СББЖ», г. Псков.

30.04.2022 в клинику обратился владелец собаки русский кокер-спаниель, возраст 6 лет, вес 18 кг, кобель, с жалобами на помутнение обоих глаз, которое произошло в течение 4 дней, и сильное покраснение век. Собака проживает в квартире, тип кормления – сухой корм суперпремиум класса, вакцинация и

обработка от паразитов по графику.

При осмотре глаз было выявлено: оба глаза имеют светлое помутнение роговицы в области височного лимба, веки обоих глаз гиперемированы, с признаками небольшой отёчности, третье веко на обоих глазах также гиперемировано, при осмотре глаз и век болезненность полностью отсутствует, истечения из глаз отсутствуют. Для уточнения диагноза был назначен общий и биохимический анализы крови. Так же был проведен тест Ширмера, который показал 23 мм/мин, что соответствует правильному увлажнению глаза. Ресниц, травмирующих роговицу, обнаружено не было. Первичное лечение: «Ципровет» глазные капли по 2 капли в каждый глаз, 3 раза в день 5 дней, «Супрастин» инъекции по 0,5 мл внутримышечно, 1 раз в день 3 дня. Предположительный диагноз фолликулярный конъюнктивит.

На следующем приёме 05.05.2022 значимых улучшений от терапии выявлено не было. Гиперемия третьего века усилилась, начала проявляться отёчность его края. Помутнение стало приобретать более выраженный вид с серым оттенком. Анализы крови никаких изменений не показали. Предыдущий диагноз не подтвердился. На данном приёме поставлен диагноз хронический поверхностный кератит и назначено следующее лечение для регуляции выработки T-лимфоцитов: «Форвет®» раствор для инъекций в каждый глаз по 1 мл 3 дня путём ретробульбарной инъекции, далее по 2,5 мл внутривенно 5 дней, в глаза – глазные капли «Форвет®» по 2 капли в каждый глаз, 4 раза в день, 10 дней. Выгул собаки разрешен только в часы снижения солнечной активности.

На контрольном приёме 16.05.2022 года гиперемия и отёчность третьего века отсутствовали, помутнение стало более прозрачным. Лечение рекомендовано для продолжения: «Форвет®» раствор для инъекций 2,5 мл 1 раз в день подкожно 10 дней каждые 40 дней, «Форвет®» глазные капли по 2 капли в каждый глаз 2 раза в день 10 дней каждые 40 дней.

На приёме 15.07.2022 врачом отмечено: единичные точечные помутнения роговицы, третье веко бледно-розовое без каких-либо утолщений или уплотнений. Ранее назначенное лечение остаётся на протяжении всей жизни животного в качестве поддерживающей терапии.

Вывод

Применение инъекционной формы и глазных капель «Форвет®» в монотерапии при лечении хронического поверхностного кератита у собаки помогло добиться стойкой ремиссии. При данном иммуноопосредованном заболевании препарат «Форвет®» выполнил функцию иммунокорректирующей терапии, в результате которой уже через два месяца заболевание ушло в стойкую ремиссию без применения стероидов и иммунодепрессантов, а зрение собаки было сохранено. Применяя полисахарид в составе «Форвет®» капли для глаз, врач за 10 дней добился полного снятия воспалительного процесса на третьем веке. Стоит также отметить противовоспалительное и цитопротективное действие таурина, входящего в состав глазных капель «Форвет®». Так как данное заболевание неизлечимо, поддерживающую терапию препаратами «Форвет®» необходимо применять пожизненно.

Ювенильный Целлюлит

Ювенильный стерильный гранулематозный дерматит и лимфаденит (также называемый ювенильным целлюлитом или удушением щенков) — это молниеносное аутоиммунное гранулематозное и пустулезное заболевание щенков, обычно развивающееся в возрасте от 3 недель до 4 месяцев. Точная причина ещё не до конца понята ветеринарными врачами. При данном заболевании кожные узлы и лимфатические узлы собаки подвергаются ошибочной атаке собственной иммунной системой.

Клинический случай

Ветеринарная клиника Гжельская, Московская область.

09.11.2023 поступил вызов на дом от владельца щенка немецкой овчарки трёхнедельного возраста, с жалобой на опухоль в области шеи и выделения из неё жидкости без цвета и запаха. Мать 3 года, роды первые, самостоятельные, рождено 10 щенков, 9 из которых живые. Сука привита за полгода до вязки, антипаразитарные обработки по графику, находится со щенками в тёплом жилом чистом помещении.

На осмотре щенка выявлено: вес щенка 3 кг, температура тела 39,1 °С, незначительная отёчность морды, несимметричное увеличение подчелюстных лимфоузлов, правый лимфоузел вскрытый с истечением содержимого. Была произведена санация вскрытого лимфоузла, назначен «Синулокс» в дозировке 0,3 мл 1 раз в день подкожно 7 дней и обработка раны антисептическим раствором.

16.11.2023 несмотря на антибиотикотерапию, второй лимфоузел увеличился и тоже вскрылся, при обследовании других щенков ещё у одного из них подчелюстные лимфоузлы несимметрично увеличились, морда отекала в области век и губ, температура тела была в пределах нормы, но при этом состояние угнетённое. Ещё у 3 щенков подчелюстные лимфоузлы односторонне незначительно увеличились, что было заметно при тщательной пальпации. Щенки с лимфаденитом были изолированы от остальных. Из поражённого вскрывшегося лимфоузла был взят бактериальный посев и цитология содержимого для подтверждения диагноза ювенильный целлюлит. Анализ экссудата выявили стерильное гранулематозное асептическое воспаление, диагноз подтвердился. Ввиду возраста щенков, долгосрочное применение кортикостероидов не было возможно, поэтому для подавления иммунного нарушения было назначено: «Форвет®» раствор для инъекций 2 мл подкожно 1 раз в день 10 дней, а щенку со вскрывшимся лимфоузлом продолжить «Синулокс» ещё на 3 дня.

На 4-й день инъекций препарата «Форвет®» у щенков с незначительным увеличением лимфоузлов их размер уменьшился до нормального, на 7-й день инъекций состояние первых двух щенков заметно улучшилось, было отмечено заживление поражённого лимфоузла, и уменьшение размеров гипертрофированных подчелюстных лимфоузлов.

Через 21 день после исчезновения симптомов гипертрофии лимфоузлов щенкам была проведена вакцинация. Вакцинацию животные перенесли без осложнений.

Вывод

В выводах по данному клиническому случаю следует отметить, что благодаря использованию препарата «Форвет®» в лечении трёхнедельных щенков удалось полностью снять воспалительный процесс

без применения кортикостероидов, которые в таком возрасте могут вызвать значительное количество осложнений (от психо-поведенческих проблем (19) до проблем с желудочно-кишечным трактом или мочеполовой системой (20)).

Ревматоидный артрит

Заболевание представляет собой хронический неинфекционный и эрозивный полиартрит. Ревматоидный артрит обычно поражает коленные суставы, запястья и пальцы собак мелких пород в возрасте от 4 до 8 лет, и характеризуется прогрессирующей хромотой. Причина ревматоидного артрита неизвестна ни у людей, ни у животных, но ясно одно, что заболевание связано с гуморальным и клеточным иммунитетом, который продуцирует аутоантитела к собственным иммуноглобулинам в ответ на неизвестный стимул.

Клинический случай

Ветеринарная клиника Гжельская, Московская область.

15.04.2023 в ветеринарную клинику обратился владелец собаки породы немецкий шпиц (кобель, 7 лет, вес 8 кг) с жалобами на общее самочувствие собаки, резкое уменьшение активности, угнетение, отсутствие аппетита. Вакцинация и обработка от паразитов производится регулярно в соответствии с графиком. Питание натуральное, витаминные комплексы даются регулярно.

При осмотре выявлена температура в пределах нормы, 38,7 °С, слизистые нормальные, незначительно утолщены коленные, плюсневые и запястные суставы всех конечностей, явного проявления их болезненности не обнаружено. Назначены анализы: общий анализ крови, биохимический анализ крови, экспресс тест на ревматоидный фактор. Результаты анализов были в пределах референтных значений, за исключением незначительного повышения палочкоядерных нейтрофилов (3,2%) и повышенного уровня глобулинов (55,7 г/л). Тест на ревматоидный фактор – положительный. Исходя из анализов было назначено следующее лечение: «Метипред» 2 мг, 2 раза в день 7 дней, затем 1 мг 2 раза в день 21 день, «Гепатолюкс» сироп 2 мл 2 раза в день 14 дней.

На следующем приёме 04.05.2023 выяснилось, что на дозировке «Метипред» 1 мг по 2 раза в день болевой синдром рецидивирует, наступает регресс, возобновили дозировку по 2 мг «Метипред» 2 раза в день ещё на 21 день с последующим снижением дозировки до 1 мг 2 раза в день.

На приёме 20.06.2023 отмечено снижение веса до 6,5 кг ввиду отсутствия аппетита, двигательная активность была минимальной, утолщение суставов оставалось на прежнем уровне, также добавилась жалоба на то, что шерстный покров стал ватообразным, сваялся, на спине и боках появились поредевшие участки и залысины. На пониженной дозировке случались периоды обострений болевого синдрома, которые купировались возвращением к повышенной дозе «Метипреда», на приёме собака была с очередным обострением. В результате жалоб было принято решение сменить «Метипред» на «Преднизолон» 2 мг 2 раза в день 7 дней, затем 1 мг 2 раза в день 7 дней. А для купирования прогрессирования иммунного нарушения назначить «Форвет®» раствор для инъекций 2,5 мл подкожно 1 раз в день 5 дней.

На контрольном визите 16.07.2023 отмечено, что уже на 3-й день инъекций препарата «Форвет®» собаке стало

лучше. Восстановился аппетит, двигательная активность соответствовала привычному поведению. Принято решение продолжить «Преднизолон» 1 мг 2 раза в день 14 дней, затем 1 мг 1 раз в день, курс инъекций «Форвет®» повторять по 5 дней 1 раз в месяц или при очередном рецидиве на фоне снижения дозировки преднизолона.

18.10.2023 на контрольном приёме отмечено улучшение общего состояния, возвращение аппетита, вес животного повысился до 8,5 кг, шерсть на поредевших участках восстановилась, залысины исчезли, был случай обострения симптомов артрита на фоне случая пропуска приёма преднизолона по вине хозяйки, который купировался курсом «Форвет®». Принято решение в качестве поддерживающей терапии оставить пациента на дозировке «Преднизолон» 1 мг 1 раз в день пожизненно, курс инъекций «Форвет®» по 2 мл подкожно 5 дней, 1 раз в 2 месяца.

Вывод

Применяя препарат «Форвет®» в комплексной терапии ревматоидного артрита у собаки, врачу удалось свести к минимуму дозировку стероидного лекарственного средства, который при применении в течение полутора месяцев начал оказывать побочные действия. «Форвет®» в этом клиническом случае сработал как мощный регулятор про- и противовоспалительных цитокинов.

ВЫВОДЫ

Главный вывод из описанных в статье клинических случаев можно сделать следующий: несмотря на тяжесть данных неизлечимых аутоиммунных заболеваний, применение полисахаридного комплекса в составе препарата «Форвет®» позволяет использовать минимальные дозы или вовсе исключить применение иммунодепрессантов и стероидных препаратов, при этом существенно улучшая качество жизни больного животного.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. W. Jean Dodds «Autoimmune diseases in dogs», 2013.
2. "Autoimmune diseases". Office on Women's Health. U.S. Department of Health and Human Services. 22 February 2021. Archived from the original on 5 October 2016. Retrieved 5 October 2016.
3. Niels C Pedersen «A review of immunologic diseases of the dog», 1999 Sep 17. doi: 10.1016/S0165-2427(99)00059-8.
4. F Ehrensperger «Autoimmune diseases in dogs and their impact for breeding programs with special reference of the Nova Scotia Duck Tolling Retriever», 2018 Dec;160(12):711-717. doi: 10.17236/sat00186.
5. Qinghui Mu, Jay Kirby, Christopher M Reilly, Xin M Luo «Leaky Gut as a Danger Signal for Autoimmune Diseases», 2017 May 23;8:598. doi: 10.3389/fimmu.2017.00598.
6. Joanne Keenan «The Most Common Autoimmune Diseases in Dogs», January 31, 2022.
7. Emanuela Corsini, Robert W. Luebke, Dori R. Germolec, Jamie C. DeWitt «Perfluorinated compounds: emerging pops with potential immunotoxicity», 2014 Feb 3. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.038.

8. Roman Vangoitsenhoven, Gail A M Cresci «Role of Microbiome and Antibiotics in Autoimmune Diseases», 2020 Jun;35(3):406-416. doi: 10.1002/ncp.10489.
9. Amy E. Treeful, corresponding, Emily L. Coffey, Steven G. Friedenberg «A scoping review of autoantibodies as biomarkers for canine autoimmune disease», 2022 Feb 22. doi: 10.1111/jvim.16392.
10. Ann Hohenhaus «Immune Mediated Disease: What You Need to Know», August 09, 2017.
11. Richard G. Harvey, Alla Olivri, Tatiana Lima, Thierry Olivry «Effective treatment of canine chronic cutaneous lupus erythematosus variants with oclacitinib: Seven cases», 2022 Oct 13. doi: 10.1111/vde.13128.
12. Emily Henderson «Yeast-derived polysaccharide mixture effectively inhibits the onset, progression of immune disorders», Jun 25 2021.
13. Meng Meng, Jialin Yao, Yukun Zhang, Huijun Sun, Mozhen Liu «Potential Anti-Rheumatoid Arthritis Activities and Mechanisms of Ganoderma lucidum Polysaccharides», *Molecules* 2023, 28(6), 2483; <https://doi.org/10.3390/molecules28062483>.
14. Yi-Wen Jiang, Hong Li, Yun-Yi Zhang, Wen Li, Yi-Fan Jiang, Ying-Ye Ou, Dao-Feng Chen «Beneficial Effect of Bupleurum Polysaccharides on Autoimmune-Prone MRL-lpr Mice», 2012 | Article ID 842928 | <https://doi.org/10.1155/2012/842928>.
15. Jian Sun, Yaron Gou, Jun Liu ORCID logo, Hong Chenb, Juan Kanb, Chunlu Qianb, Nianfeng Zhangb, Fuxiang Niuc, Changhai Jin «Anti-inflammatory activity of a water-soluble polysaccharide from the roots of purple sweet potato», DOI: 10.1039/D0RA07551E (Paper) *RSC Adv.*, 2020, 10, 39673-39686.
16. Na Li, Dan Wang, Xingjian Wen, Rui Chu, Jiuyu Fan, Yilong Chen, Yanfeng Luo «Effects of polysaccharides from *Gastrodia elata* on the immunomodulatory activity and gut microbiota regulation in cyclophosphamide-treated mice», 08 February 2023, <https://doi.org/10.1002/jsfa.12491>.
17. Cecilia Fahlquist-Hagert, Outi Sareila, Sofia Rosendahl, Rikard Holmdahl «Variants of beta-glucan polysaccharides downregulate autoimmune inflammation», 12 May 2022.
18. Sergey V. Stovbun, Tatiana S. Kalinina, Dmitry V. Zlenko, a,c,f, Aleksei V. Kiselev, Alexander A. Litvin, Alexander A. Bukhvostov, Sergey V. Usachev, Dmitry A. Kuznetsov «Antiviral potential of plant polysaccharide nanoparticles actuating non-specific immunity», 2021 Apr 5. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.135.
19. Lorella Notari, Roxane Kirton, Daniel S. Mills «Psycho-Behavioural Changes in Dogs Treated with Corticosteroids: A Clinical Behaviour Perspective», 2022 Feb 26. doi: 10.3390/ani12050592.
20. Doaa A. Elkholly, Dave C. Brodbelt, David B. Church, Ludo Pelligand, Kennedy Mwacalimba, Andrea K. Wright, Dan G. O'Neill «Side Effects to Systemic Glucocorticoid Therapy in Dogs Under Primary Veterinary Care in the UK», 2020 Aug 14. doi: 10.3389/fvets.2020.00515.