

СТЕРИЛЬНЫЙ НОДУЛЯРНЫЙ ПАННИКУЛИТ У СОБАКИ

А. Э. Вали, Д. П., М. Гюгонард

Собака, веймаранерская легавая в возрасте 5 лет, нестерилизованная, была представлена на консультацию в центр ветеринарной медицины в отдел ENV города Лиона по причине фебрильного синдрома, ассоциирующегося с кожными узелками и полиартралгией, эволюционирующей уже на протяжении четырех месяцев.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ И АНАМНЕЗ

Собаку всегда вакцинировали вовремя и подвергали обработке от эндопаразитов. Она живет в доме, и ее регулярно берут на охоту. В настоящее время она случайно оказалась на юге Франции.

Четыре месяца назад животное приводили в клинику по причине первого эпизода общей слабости и гипертермии. Во время клинического обследования констатировали наличие полиартралгии. При проведении кортикостероидной терапии (преднизолон), из расчета 0,5 мг/кг/сутки в сочетании с антибиотиком (марбофлоксацин) в течение пяти дней удалось добиться клинического выздоровления. В последующие месяцы возникала необходимость проведения дополнительного обследования собаки по причине множественных приступов слабости и постепенного исхудания, которое позволило выявить нейтрофильный умеренный лейкоцитоз без каких-либо выраженных модификаций на уровне параметров биохимического исследования (креатинин,

мочевина, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, сахар, кальциемия и общий белок). Серологические исследования, направленные для обнаружения боррелиоза, дирофиляриоза, лейшманиоза и эрлихиоза, оказались отрицательными, равно как и определение количественного содержания ревматоидного фактора и антинуклеарных антител (AcAN). Следует обратить внимание, что каждое прерывание кортикостероидной терапии сопровождалось рецидивом заболевания.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Общее состояние собаки удовлетворительное. Ректальная температура 40°C. Предлопаточные, подъязычные и подколенные лимфоузлы имеют очень плотную консистенцию и умеренно гипертрофированы. Локтевые суставы во время проведения манипуляции оказались горячими и болезненными.

На обоих павильонах ушных раковин выявлена диффузная депиляция, ассоциирующаяся с миллиметровыми по размеру узелками. Последние

оказались плотными, безболезненными, не гнойными, эритематозными и слившимися (фото 1 и 2).

В период госпитализации параллельно с температурой отмечалась ремитирующая лихорадка, варьирующаяся в пределах 39 и 40°C. Размер кожных узелков флуктуировал, и изолированные узелки появлялись на поверхности спины.

На полоске для анализа мочи не выявлено каких-либо выраженных аномалий.

ОСНОВНЫЕ ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ДИАГНОЗЫ

Гипертермия может иметь воспалительную природу. В данном случае она может быть инфекционной (эрлихиоз, лейшманиоз, боррелиоз, дирофиляриоза, изолированный очаг легкого и т.д.) или не инфекционной (системная красная волчанка, полиартрит и т.д.) природы. Онкологическая природа не исключается, но маловероятна в связи с наблюдаемыми ремиссиями.



Фото 1. Эритема узелков на павильоне ушных раковин. Общий вид.



Фото 2. Вид вблизи.

Клинический случай

ТАБЛИЦА

Электрофорез сывороточных протеинов.

Название	Результаты	Норма
Белок	85 г/л	54 – 74 г/л
Альбуминемия	30 г/л	26 – 33 г/л
α_1	1 г/л	2 – 5 г/л
α_2	16 г/л	3 – 1 г/л
β_1	7 г/л	7 – 13 г/л
β_2	8 г/л	6 – 14 г/л
γ	8 г/л	9 – 22 г/л
Альбумин/глобулины	0,54	0,59 – 1,11 г/л

По наличию кожных узелков в основном рассматривается предположение о воспалении (гранулемы, или инфекционная, или стерильная пиогранулема). Тем не менее не всегда удается исключить неоплазию (мастоцитому или гистиоцитоз).

Дополнительные исследования

Дополнительные исследования реализуются после прерывания общего лечения протяженностью в неделю. Оценка лихорадки неизвестной природы (ЛНП) заключается в поиске скрытых инфекционных очагов, онкологического процесса или системного инфекционного заболевания.

Количественный анализ и формула крови позволяют выявить регенеративную нормохромную, нормоцитарную и очень умеренную анемию (гемоглобин: 14,6 г/дл [норма 12–18 г/дл]; ретикулоциты: $9700 \times 10^3/\text{мм}^3$). Общий биохимический анализ (креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза, глюкоза, кальций и общий белок)

соответствовал норме. Одна лишь щелочная фосфатаза незначительно возросла (347 МЕ/л при норме 1–200 МЕ/л). Это повышение может быть вызвано повторным назначением кортикостероидных препаратов. Рентгенография грудной клетки указывает на норму.

Электрофоретическое исследование указывает на гиперглобулинемию и заостренный пик α_2 -глобулинов (рис., табл.). Эта оценка свидетельствует об остром воспалительном феномене.

Микроскопическое исследование пунктата, полученного из сустава, указывает на популяцию недегенерированных нейтрофилов, свидетельствующих о воспалительном процессе без персистенции микроорганизмов или агентов, выявляемых окраской по Май-Грюнвальду-Гимзе. На основании проведенных исследований мы приходим к выводу о полиартрите иммунной природы.

Методом абдоминальной эхографии удается выявить гипозоногенное

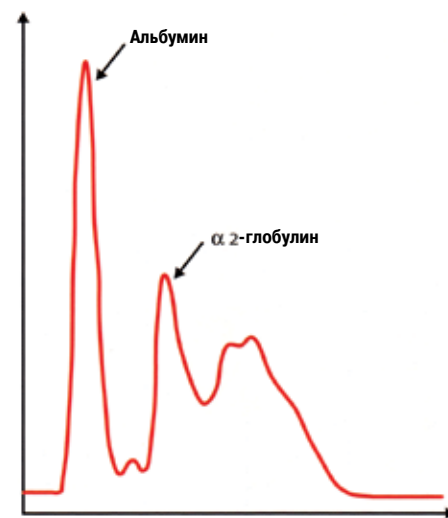


Рисунок. Электрофорез сывороточных протеинов.

округлое образование, четыре сантиметра в диаметре, разделенное стенкой. Наконец, оценив природу последнего, была проведена лапаротомия. При этом нам не удалось вывить какую-либо аномалию, лишь обнаружили образование, прилегающее к правому яичнику. В связи с этим была проведена овариогистерэктомия. Гистоморфологический анализ указал на параовариальную пиогранулематозную кисту. Питательная среда, в которую было внесено содержимое, осталась стерильной (фото 3 и 4).

Цитологическое исследование периферических лимфатических узлов указывало на гранулематозный гистиоцитарный эпителиоидный аденит. Наблюдали также гетерогенную популяцию малых лимфоцитов и множество плазмочитов, равно как и гнездовую инфильтрацию эпителиоидных гистиоцитов. Ни один из фигурирующих агентов не персистировал в гистиоцитах (фото 5 и 6).

Гистоморфологическое исследование кожных узелков указывает на панникулит и полигранулематозный диффузный аденит (фото 7 и 8).

Эти нарушения в целом имеют общую природу, объединенную в три предположения:

- олигоценулярный лейшманиоз;
- атипичный микобактериоз;
- стерильный панникулит.

Для уточнения предположения о лейшманиозе необходимо проведение серологического исследования методом непрямой иммунофлуоресценции,



Фото 3. Макроскопическое исследование пиогранулематозной параовариальной кисты.



Фото 4. Пунктат содержимого кисты.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

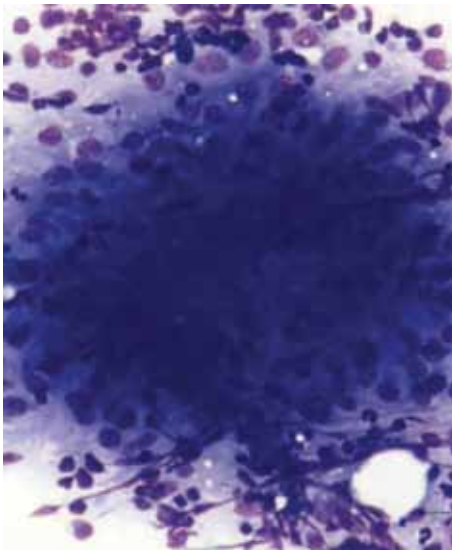


Фото 5. Цитологическое исследование лимфатических узлов. Гранулематозный аденит с содержанием эпителиоидных гистиоцитов (окраска по Паппенгейму – Май-Грюнвальда-Гимзе, x 400). При среднем увеличении отмечаются гнезда гистиоцитов, проявляющиеся как плотные сгустки с интенсивной голубой окраской. При более выраженном увеличении – это клетки с большим ядром в форме отпечатка стопы, имеющие выраженную азурофильную цитоплазму. Этот тип сгустков клеток напоминает моноцитарный лейшманиоз или микобактериоз.

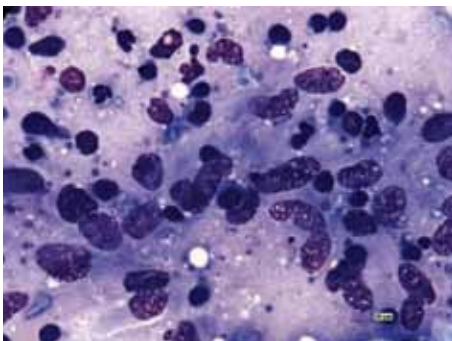


Фото 6. Гранулематозный аденит с эпителиоидными гистиоцитами (окраска по Май-Грюнвальду-Гимзе, x 100).

которая, как оказалась, негативная. Миелограмма соответствовала норме, и какого-либо паразита выделить не удалось. Кроме того, благоприятный ответ на кортикостероидную терапию наблюдали на протяжении нескольких месяцев, что не благоприятствовало предположению о лейшманиозе и позволило от него отказаться.

Окраска иммуномаркеров по Цилу (анти-*M. bovis* антитела) была выполнена при гистоморфологическом анализе, признающем гипотезу о микобактериозе недействительной.

Диагноз на панникулит, ассоциирующийся с воспалением жировой ткани

брюшной полости (т.е. речь идет о паникулите: воспаление жировой подкожной и интра-абдоминальной тканей), был предложен в отношении стерильного нодулярного пиогранулематоза.

ЛЕЧЕНИЕ И ОТДАЛЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Через 15 дней после хирургического вмешательства (иссечение параовариальной кисты и проведение овариогистерэктомии) общее состояние животного весьма удовлетворительное. Через 10 дней владельцы назначили кортикостероидную терапию на основе преднизолона (Кортансил) в иммуносупрессивной дозе из расчета 2 мг/кг/сутки. Регрессия основных признаков еще раз протекала очень быстро (за 24 часа) с исчезновением повреждений кожного покрова через месяц (фото 9).

Дозу кортикостероидов снижали постепенно в течение двух месяцев. Через год после окончания лечения никаких нарушений не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Панникулит – это воспаление жировой подкожной ткани, или жировой панникулит. Причины возникновения данного заболевания много: инфекционные агенты, васкулопатии, дисфункции печени, неопластические процессы. Он может сопутствовать или провоцироваться иммунологическими факторами (диссеминированная, или системная красная волчанка), факторами алиментарной (у кошки: рацион, обогащенный полиненасыщенными жирными кислотами, и недостаточность витамина E), физико-химической (травматизм, инородное тело) и ятрогенной (медикаментозной) природы. Во всяком случае у собаки большая часть панникулитов имеет идиопатическую природу, и называются они «нодулярный стерильный панникулит» (NSP) (A.J. German, A.P. Foster, D. Holden et coll., 2003; D.H. Scot, W.H. Miller, C.E. Grift, 1995; M.F. Torres Sheila, 1999).

Это заболевание описано и у кошек.

Эпидемиология

У человека дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина предрасполагает к развитию стерильного нодулярного паникулита (СНП)

как ответ на травму или другие стимулирующие факторы. Это сочетание не показано у собак (D. Huges, M.H. Goldschmidt, R.J. Washabau, et coll., 1996).

Какой-либо предрасположенности в зависимости от возраста или половой принадлежности не установлено. Пудели, таксы и колли предрасположены к стерильному паникулиту с множественными узелками (M.F. Torres Sheila, 1999).

Предрасположенности веймарнерской легавой к СНП показано не было, несмотря на то, что эта порода имеет другие дисиммунные нарушения при воспалительном мульти-системном синдроме. Этот синдром включает гипертрофическую «поствакцинальную» остеодистрофию, а также синдром стерильного гранулематозного, пиогранулематозного кожного покрова (A.J. German, A.P. Foster, D. Holden et coll., 2003; M. McMurray, 2001).

Патогенез и этиология

Повреждение адипоцитов (травма, ишемия, феномен воспаления) ведет к высвобождению липидов, гидролизированных в стадию глицерола и основных жирных кислот. Последние относятся к провоспалительным агентам, которые ведут к гранулематозному проявлению тканевых реакций (D.H. Scot, W.H. Miller, C.E. Grift, 1995).

При наличии СНП представляется невозможным выявить причинного агента, равно как и четкого улучшения, констатируемого при назначении иммуносупрессоров, свидетельствующих об иммунном компоненте. Случайное присутствие полиартрита, сопровождающегося воспалением, усиливает это предположение.

Сопутствующие заболевания

СНП описан в сочетании с системной красной волчанкой, а также ревматоидными артритами и нарушениями поджелудочной железы, такими, как, панкреатит, некротический панкреатит или карцинома поджелудочной железы (A.J. German, A.P. Foster, D. Holden et coll., 2003; R.J. Mellanby, A. Stell, E. Baines, 2003; M.F. Torres Sheila, 1999).

• КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Связь между нарушением поджелудочной железы и СНП (такое же сочетание описано в гуманитарной медицине) остается недостаточно воспринятой: нарушения в $\alpha 1$ -антитрипсине, повреждения адипоцитов панкреатическими энзимами и т.д. (R.J. Mellanby, A. Stell, E. Baines, 2003).

По настоящее время у собак описано лишь семь случаев сочетания между панникулитом и болезнью поджелудочной железы (R.J. Mellanby, A. Stell, E. Baines, 2003).

Общее исследование поджелудочной железы было выполнено в описанном случае (амилаза, липаза, трипсиноподобная иммунореактивность [trypsin-like immunoreaktiviti ТПИ] и абдоминальная эхография), что позволило исключить причину влияния поджелудочной железы. Ассоциация с волчанкой также была отменена. С помощью проведения дополнительных исследований (определение количественного содержания антинуклеарных антител) не удалось выделить предполагаемую волчанку.

Клинические признаки

СНП характеризуется формированием негнойных болезненных или нет узелков исключительно в 80% случаев с варьирующимся размером от одного до несколько сантиметров в диаметре. Эти узелки изначально имеют твердую консистенцию и становятся мягкими путем размягчения их содержимого. Некоторые из них регрессируют спонтанно. Другие образуют свищи и выделяют хилёзную жидкость цвета янтаря или желтого лимона, что и приводит к рубцеванию (D.H. Scot, W.H. Miller, C.E. Grift, 1995; M.F. Torres Sheila, 1999). Узелки имеют типичную локализацию в области носа, туловища и основания конечностей.

Животные, имеющие множественные нарушения, проявляют клинический фебрильный синдром, ассоциирующийся с полиартралгией. В описываемом случае кризисы гипертермии сопровождалась множественным проявлением кожных узелков, которые спонтанно регрессировали, никогда не разрушаясь при этом.

Диагностика

Дифференциальная диагностика включает стерильный нодулярный дерматит (стерильный пиогранулематозный синдром, эозинофильные гранулёмы, кисты кожного покрова, ятрогенные, или медикаментозные повреждения и неоплазму кожного покрова) и нодулярные инфекционные дерматиты (бактериальной, микобактериальной, грибковой и паразитарной природы).

После исключения других известных причин панникулита диагноз на СНП может быть подтвержден гистоморфологическими исследованиями.

Диагностический подход должен быть систематическим с целью идентификации проявления обычно этиотропного фактора, ассоциирующегося с СНП (точный анамнез, полное клиническое обследование, гемограмма, биохимический профиль, включающий параметры воспаления поджелудочной железы, а также анализ мочи, определение количественного содержания антинуклеарных антител и т.д.). Дополнительные исследования, в частности, пункционную биопсию и гистоморфологический анализ, считают основными методами в постановке окончательного диагноза.

Количественное определение в сыворотке крови $\alpha 1$ -антитрипсина должно быть выполнено на животных, подверженных СНП, что позволяет лучше понять патогенез данного заболевания. Нейтрофильный лейкоцитоз, умеренная регенеративная анемия, а также фракции $\alpha 2$ -, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -глобулинов в высоких титрах часто наблюдают у животных с множественными нарушениями и синдромом лихорадки.

Арегенеративную анемию (оценивают по трехкратному подсчету форменных элементов крови) и пик $\alpha 2$ -глобулинов, которые выделяли на электрофорезе из белков сыворотки крови, констатировали и в нашем случае.

Цитопункция

Ни один микроорганизм при этом не визуализируется. В большинстве случаев обследование полученного пунктата позволяет выявить популяцию сегментоядерных нейтрофилов и макрофагов (характерная вакуолизация).

Несколько бактерий иногда можем наблюдать на соответствующем образце, полученном на кальке путем нажатия на свищ узелка.

Бактериальные культуры и грибы из поврежденных интактных узелков

Не удалось выделить ни одного микроорганизма.

Биопсия кожного покрова

Биопсию следует выполнять путем полного иссечения узелка. При частичном удалении болезнь не диагностируется в 75% случаев (D.H. Scot, W.H. Miller, C.E. Grift, 1995; M.F. Torres Sheila, 1999). Специфическую окраску (Ziehl-Neelsen, Giemsa, Gram, periodic acid Schiff (PAS) Gomori-Grocott) используют с целью элиминации причины бактериальной природы (микобактерий, нокардиоза, актиномикоза и т.д.) и грибов.

На ранней стадии заболевания гистоморфологические нарушения характеризуются наличием лобулярного и некротического воспаления подкожной жировой ткани в ассоциации с инфильтрацией множества нейтрофилов и макрофагов. Воспалительные процессы носят диффузный характер с присутствием макрофагов, нейтрофилов, но также лимфоцитов

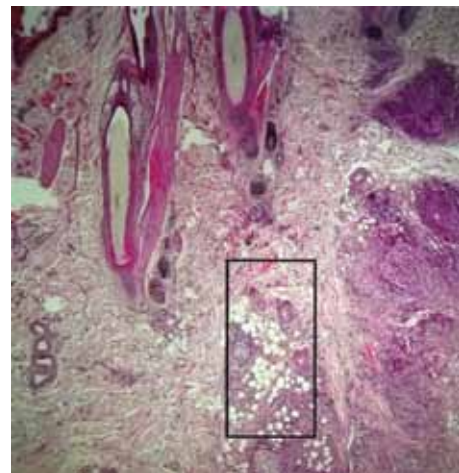


Фото 7. Гистологический материал кожных узелков. Пиогранулематозный панникулит (картина эпидермального и дермального слоев, окрашенных гематоксилин-эозином, $\times 50$). При слабом увеличении отмечаются повреждения, в основном носящие локальный характер в области гиподермы. При большом увеличении они центрируются в виде сгустков полинуклеаров и клеток с наиболее крупным ядром с более темным оттенком, соответствующим гистиоцитам. Это повреждение носит название пиогранулемы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

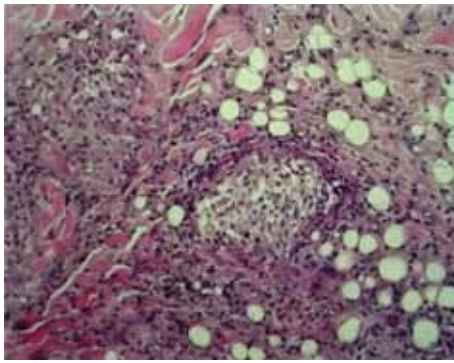


Фото 8. Пиогранулематозный панникулит (пиогранулема, окраска гематоксилин-эозином, x 200).



Фото 9. Контрольный снимок на 20-й день: снижение очагов поражения.

и плазмочитов в большом количестве и с варьирующимся распределением, которые наблюдают в развитии заболевания. Хронические нарушения сопровождаются небольшим количеством нейтрофилов и сильно варьирующейся степенью фиброза.

Ульцеративные повреждения, локализующиеся в подкожной ткани и в глубоких частях дермы, также могут быть выявлены (M.F. Torres Sheila, 1999).

Лечение

Хирургическое иссечение изолированных узелков проводят в большинстве случаев при СНП.

Системная кортикостероидная терапия (преднизон или преднизолон назначают из расчета 1–2 мг/кг/сутки, в один или два приема, затем дозу препарата снижают на протяжении двух месяцев) при множественных повреждениях является приоритетным способом лечения. Взрослые собаки, в отличие от их неполовозрелых особей, имеют тенденцию к рецидиву и часто нуждаются в длительном курсе лечения с проявлением

побочных эффектов. В связи с этим рекомендуется искать минимально эффективную терапевтическую дозу препаратов.

Циклоспорин А – это альтернативное решение проблемы: мало осложнений и снижение частоты побочных эффектов. Стоимость лечения остается так или иначе основным препятствием (E. Gauguere, 2000).

Улучшение наблюдали в течение двух недель (регрессия поврежденной до 80%) и выздоровление через 4 – 9 недель. Циклоспорин, назначаемый в дозе 5 мг/кг/сутки (в один прием после потребления корма) в течение месяца, затем в понижающей дозе.

Какого-либо рецидива, отслеживаемого на протяжении года, не наблюдали (E. Gauguere, 2000).

Недавнее сообщение свидетельствует о лечении такого типа, проведенном с успехом (в течение 12 недель) без каких-либо осложнений или снижения терапевтического эффекта, где стерильный панникулит у молодой таксы путем сочетанного назначения глюкокортикостероидов (в снижающейся дозе) и тартолимуса (0,03 мг/кг 2 раза в сутки) (R. Капо, N. Hasebe, A. Kugue et coll., 2004).

Сочетание тетрациклина и ниацинамина (500 мг каждого препарата 3 раза в день перорально) также было интересно при наличии иммунного дерматоза (S.D. White, R.A.W. Rosychuk, S.I. Reinke, M. Paradis, 1992). Его способ действия неизвестен, но иммуномодулирующие эффекты отмечали. При лечении СНП констатировали эффективность у собак, что позволило, таким образом, проводить кортикостероидную терапию в противовоспалительных дозах (A.J. German, A.P. Foster, D. Holden et coll., 2003).

Витамин Е, вероятно, также следует предписывать с учетом его антиоксидантных и противовоспалительных свойств. Он назначается из расчета 400 МЕ два раза в день за два часа до и после кормления в течение 1 – 2 месяцев. Этот препарат применяли с успехом в качестве моно- или в сочетании с кортикостероидной терапией в противовоспалительной дозе во время лечения стерильного подаль-

ного идиопатического панникулита у немецкой овчарки (S. Peterson, 1995).

Йодистый калий, назначаемый перорально, использовали с успехом у человека, и его назначение также улучшило состояние двух собак (A.J. German, A.P. Foster, D. Holden et coll., 2003; D.H. Scot, W.H. Miller, C.E. Grift, 1995; M.F. Torres Sheila, 1999).

Антибиотикотерапию назначают также, чтобы провести устранение осложнений инфекционной природы. Антибиотикограмма при этом часто практикуется.

СНП, если его рассматривать в этиологическом и патогенетическом смысле, это редко встречаемое заболевание, которое еще не полностью расшифровано. Так или иначе, прекрасный ответ на лечение путем применения иммуносупрессоров убедительно свидетельствует об иммунном компоненте. Альтернативой является кортикостероидная терапия в процессе ее назначения, и, вероятно, является перспективной, несмотря на эти осложнения, которые встречаются крайне редко.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Стерильный нодулярный панникулит характеризуется формированием одного или нескольких подкожных негнойных болезненных или безболезненных узелков различного размера. Последние локализируются в области носа, туловища и основания конечностей.

2. Фибриллярный синдром, ассоциирующийся с полиартралгией, отмечают в большинстве случаев, представленных по ряду множественных поражений кожного покрова.

3. Дедуктивный анализ основывается на анамнезе, клиническом обследовании и дополнительных методах, в частности, на материале, полученном при пункционной биопсии или гистоморфологическом анализе.

4. Хирургическое иссечение узелков является одним из методов, используемых в большинстве случаев. При множественных поражениях используют иммуносупрессивную терапию на основе кортикостероидов или циклоспоринов. +