

УДК 619:616.36–004/–007.17–071/–074:636.7

В.І.ЛЕВЧЕНКО, д-р вет. наук, академік УААН;

Л.М.СОЛОВЙОВА, канд. вет. наук

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ГЕПАТОДИСТРОФІЇ ТА ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ У СОБАК

Для диференціації гепатодистрофії та цирозу печінки у собак найбільше діагностичне значення мають: при цирозі – черевна водянка, гіпопротеїнемія, значне зменшення вмісту альбумінів і активності ХЕ, а при гепатодистрофії – нормо- або гіперпротеїнемія, незначна гіпоальбумінемія та підвищення активності клітинних ферментів.

Патологія печінки (гепатодистрофія чи гепатит), що виникає вторинно, повинна враховуватися при комплексній патогенетичній терапії хворих собак. При затяжному перебігу та хронічних інтоксикаціях гепатит і гепатодистрофія ускладнюються розвитком цирозу печінки, рушійними механізмами якого є застій крові і жовчі, дистрофія та некроз гепатоцитів [1,2]. Зміни при цирозі є незворотними, тому актуально і важливо диференціювати таке захворювання від інших – гепатодистрофії та гепатиту. З цією метою ми досліджували собак із спонтанними випадками гепатодистрофії та цирозу.

Матеріал і методи досліджень. Робота виконувалася в клініці Білоцерківського ДАУ в НДІ внутрішніх хвороб тварин. Спонтанну гепатодистрофію вивчали на 12 собаках, а цироз печінки – на 8. Вік собак 2–4 роки. В основному – це німецькі та кавказькі вівчарки. Після клінічного обстеження собак лабораторно в сироватці крові визначали вміст загального білка (рефрактометрично), білкових фракцій (нефелометрично), білірубину (за Ієндрашиком), активність трансаміназ (методом Райтмана і Френкеля), гамма-глутамілтрансферази-ГГТ (за Szazs), лужної фосфатази-ЛФ (набором реактивів фірми “SIMKO Ltd”), лактатдегідрогенази-ЛДГ (методом Савела, Товарека) та холінестерази (фотометрично із використанням субстрату ацетилхолінхлориду).

Результати дослідження та їх обговорення. Особливих змін клінічного

стану у собак, хворих на спонтанну гепатодистрофію, не спостерігали. Однак, усі вони були пригніченими, зі зниженим апетитом, кон'юнктива була анемічною, у 2-х тварин спостерігали анорексію, блювання, діарею, гепатомегалію та болісність у ділянці печінки.

При біохімічному дослідженні сироватки крові середній уміст загального білка був у межах норми, хоча мав тенденцію до збільшення (табл. 1).

Оцінка білоксинтезувальної функції печінки у собак, хворих на гепатодистрофію, показала зниження на 14,9 % ($p < 0,05$) кількості альбумінів у сироватці крові, що є типовим показником її патології. Їх частка у загальній кількості білка зменшилась на 8,8 % ($p < 0,05$). Отже, тенденція до гіперпротеїнемії пояснюється зростанням глобулінів. Протилежний напрям змін альбумінів і глобулінів зумовлює зменшення альбуміно-глобулінового коефіцієнта на 30,2 % ($p < 0,001$), порівняно з клінічно здоровими собаками (табл. 1).

Таблиця 1 – Деякі показники функціонального стану печінки та нирок у собак, хворих на гепатодистрофію, $M \pm m$

Показник	Клінічно здорові	Хворі	$p <$
Загальний білок, г/л	75,4±2,7	78,2±2,3	0,1
Альбуміни, г/л	36,9±1,8	31,4±1,1	0,05
Альбуміни, у проц.	48,9±3,3	40,1±1,9	0,05
А/Г коефіцієнт	0,96±0,05	0,67±0,04	0,001
Білірубін, мкмоль/л:			
загальний	1,12±0,2	3,8±0,3	0,001
кон'югований	–	1,1±0,1	

Примітка. $p <$ – порівняно з клінічно здоровими

Крім синтезу альбумінів, іншою специфічною функцією печінки є участь в обміні білірубину. Середній уміст загального білірубину у хворих на гепатодистрофію собак був вірогідно більшим у 3,4 рази, ніж у клінічно здорових ($p < 0,01$), що вказує на порушення пігментної функції печінки, проте він не виходив за максимальну межу фізіологічних коливань, яка, за даними літератури [3,4], становить 5,4 мкмоль/л (табл. 1). У сироватці крові також виявили кон'югований білірубін у кількості 1,1±0,1 мкмоль/л, що становить 28,9 % від загального. Очевидно, виведення кон'югованого білірубину в просвіт

жовчних капілярів затримується внаслідок дистрофічних змін у гепатоцитах, оскільки їхні енергетичні можливості для цього недостатні. Тому зв'язаний із глюкуроною кислотою білірубін проникає в кров'яне русло, що є одним із показників внутрішньопечінкового холестазу.

Найбільш інформативними і показовими для діагностики гепатодистрофії виявилися методи визначення активності індикаторних для печінки ферментів у сироватці крові собак. Так, активність аспартатамінотрансферази була збільшеною у 2,0 рази ($p < 0,001$), а аланінамінотрансферази – у 2,2 рази ($p < 0,001$), порівняно з клінічно здоровими собаками, що вказує на елімінацію ферментів у кров при клітинній деструкції гепатоцитів.

Одержані нами результати щодо активності трансфераз, насамперед аланінової, дають можливість прогнозувати їх значимість для діагностики патології печінки, оскільки активність ензиму може зростати, порівняно з нормою, у 5–10 разів.

За повідомленнями літератури [6], активність АЛТ у собак змінюється раніше і більш інтенсивно, порівняно з АСТ. Тому важливим для діагностики патології печінки є визначення співвідношення активності АСТ і АЛТ, яке зветься коефіцієнтом Де-Рітіса. Зменшення коефіцієнта може бути наслідком руйнування клітинної оболонки, тому що АЛТ міститься лише в цитоплазмі, а збільшення – при ушкодженні субклітинних органел – мітохондрій, де локалізована (окрім цитоплазми) аспарагінова трансфераза, що вказує на тяжкі ураження гепатоцитів. У собак, хворих на гепатодистрофію, коефіцієнт Де-Рітіса склав $0,82 \pm 0,02$, тобто він був зменшеним на 8,9 %, порівняно з клінічно здоровими (табл. 2).

Таблиця 2 – Активність деяких ферментів при гепатодистрофії у собак, $M \pm m$

Показник	Клінічно здорові	Хворі	$p <$
АСТ, нкат/л	$303,0 \pm 22,2$	$616,0 \pm 33,0$	0,001
АЛТ, нкат/л	$335,0 \pm 29,6$	$752,0 \pm 33,0$	0,001
Коеф. Де-Рітіса	$0,90 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,02$	0,05
ГГТ, нкат/л	$124,0 \pm 16,0$	$252,0 \pm 24,0$	0,01
ЛДГ, Од/л	$83,0 \pm 9,6$	$122,6 \pm 11,1$	0,05
ЛФ, нкат/л	$236,6 \pm 30,5$	$259,0 \pm 30,0$	0,1
ХЕ, мккат/л	$39,8 \pm 4,0$	$25,3 \pm 1,5$	0,01

Примітка. $p <$ – порівняно з клінічно здоровими

Активність цитозольного ферменту – лактатдегідрогенази підвищилася у 1,5 рази ($p < 0,05$), порівняно з клінічно здоровими собаками, що свідчить про синдром цитолізу, а гамма-глутамілтрансферази – у 2,0 рази ($p < 0,01$), що є наслідком розвитку внутрішньопечінкового холестазу. Активність лужної фосфатази не змінювалася (табл. 2).

Синдром зниження синтетичної функції гепатоцитів оцінюють за цілою низкою параметрів. У діагностиці патології печінки має значення активність холінестерази. В умовах паренхіматозного ураження синтез ХЕ зменшується, і тому її активність у крові була знижена в 1,6 рази, порівняно з клінічно здоровими собаками ($p < 0,01$; табл. 2).

Отже, у собак із ознаками гепатодистрофії розвивалися синдром цитолізу та порушення виділення жовчі із застійними явищами (синдром холестазу), що вказує на підвищення активності індикаторних для печінки ферментів та наявність у сироватці крові кон'югованого білірубіну. Поряд із цим спостерігали незначну гіпоальбумінемію.

Цироз печінки – фінальна стадія хронічного гепатиту.

Клінічно у собак із ознаками цирозу спостерігали пригнічення загального стану, зниження апетиту, брадикардію ($63,8 \pm 0,4$ уд/хв), анемію слизових оболонок, у деяких – жовтяничність кон'юнктиви, свербіж, температура тіла була в межах норми, калові маси – жовто-сірого кольору, об'єм черева збільшений. При пункції з черева виділялася рідина солом'яного кольору, без осаду. Отже, типовим симптомом цирозу був асцит.

Уміст загального білка в сироватці крові собак із ознаками цирозу був знижений у 1,3 рази ($p < 0,01$), що свідчить про тяжкі дистрофічні процеси в печінці та значне порушення її білоксинтезувальної функції. На це вказує і значно зменшений уміст альбумінів у загальній кількості білка в сироватці крові досліджених собак (табл. 3). У жодному випадку їх кількість не перевищувала 20 г/л. Незважаючи на розвиток гіпопротеїнемії, частка

альбумінів зменшена до $26,1 \pm 0,9$ % від загального білка. Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт зменшився у хворих на цироз печінки у 2,7 разів ($p < 0,001$).

Зменшення вмісту альбумінів у крові зазвичай спричинює зниження онкотичного тиску і є однією з причин розвитку асцити [4].

Таблиця 3 – Деякі показники функціонального стану печінки та нирок у собак, хворих на цироз, $M \pm m$

Показник	Клінічно здорові	Хворі	p<
Загальний білок, г/л	$75,4 \pm 2,7$	$58,3 \pm 4,3$	0,01
Альбуміни, г/л	$36,9 \pm 1,8$	$15,2 \pm 0,2$	0,001
Альбуміни, у проц.	$48,9 \pm 3,3$	$26,1 \pm 0,9$	0,05
А/Г коефіцієнт	$0,96 \pm 0,05$	$0,35 \pm 0,02$	0,001
Білірубін, мкмоль/л			
загальний	$1,12 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,2$	0,001
кон'югований	–	$3,7 \pm 0,08$	

Примітка. p< – порівняно з клінічно здоровими

У хворих на цироз собак значно більше, ніж при гепатодистрофії, виражена білірубінемія: кількість загального білірубіну зросла у 5,8 разів ($p < 0,001$), порівняно з клінічно здоровими. Об'єктивна інтерпретація цих змін можлива лише з врахуванням умісту кон'югованого білірубіну ($3,7 \pm 0,08$ ммоль/л) та його частки у загальній кількості пігменту, де вона становила 56,9 %. Отже, основною причиною білірубінемії є порушення елімінації кон'югованого білірубіну в просвіт жовчних капілярів, що, очевидно, пояснюється як зниженням елімуючих можливостей гепатоцитів, так і їх ушкодженням внаслідок розвитку цирозу (паренхіматозна жовтяниця). Однією з причин накопичення кон'югованого білірубіну в крові може бути холестаза, який виникає внаслідок розростання сполучної тканини, що спричиняє підвищення тиску в жовчних капілярах і утруднює елімінацію його проти градієнта концентрації. Накопичення кон'югованого білірубіну в крові є причиною жовтяничного забарвлення кон'юнктиви, оскільки вміст загального не досягає рівня, який може зумовити іктеричність слизових оболонок.

При визначенні активності індикаторних для печінки ферментів відмітили, що АСТ і АЛТ були в межах норми, хоча у трьох собак активність ензимів була

підвищеною: АСТ – до $442,5 \pm 36,7$ нкат/л ($p < 0,01$), АЛТ – $436,2 \pm 30,8$ нкат/л ($p < 0,05$). Незначне зростання активності цитолітичних ензимів лише у трьох собак не могло вплинути на загальні результати – середня активність ферментів у групі не змінювалася (табл. 4). Відсутність їх гіперферментемії на фоні глибоких порушень альбуміно- і білірубіновидільної функцій печінки є наслідком заміни паренхіматозних клітин органа сполучною тканиною, що є показником несприятливого прогнозу.

Таблиця 4 – Активність деяких ферментів при цирозі у собак, $M \pm m$

Показник	Клінічно здорові	Хворі	p<
АСТ, нкат/л	$303,0 \pm 22,2$	$313,5 \pm 20,0$	0,1
АЛТ, нкат/л	$335,0 \pm 29,6$	$250,0 \pm 27,0$	0,1
Коеф. Де-Рітіса	$0,90 \pm 0,03$	$1,25 \pm 0,03$	0,05
ГГТ, нкат/л	$124,0 \pm 16,0$	$373,0 \pm 42,0$	0,01
ЛДГ, Од/л	$83,0 \pm 9,6$	$140,0 \pm 30,0$	0,1
ЛФ, нкат/л	$236,6 \pm 30,5$	$248,0 \pm 44,3$	0,1
ХЕ, мккат/л	$39,8 \pm 4,0$	$13,4 \pm 1,1$	0,001

Примітка. p< – порівняно з клінічно здоровими

Вірогідне зростання на 13,9 % коефіцієнта Де-Рітіса ($p < 0,05$) свідчить про тяжкі ураження гепатоцитів, оскільки це є ознакою збільшення активності мітохондріальної фракції АСТ (табл. 4). Активність ЛДГ збільшена у 1,7 раза, ЛФ – залишалася без змін, ГГТ – підвищилася у 3,0 рази.

Окрім клітинних ферментів (АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ), активність яких при патології органів зростає, нами визначалася активність одного із секреторних ферментів – холінестерази (ХЕ), яка синтезується в гепатоцитах і тому є об'єктивним критерієм їх функції. Нами встановлено, що активність ХЕ знижена утричі, порівняно з клінічно здоровими тваринами ($p < 0,001$), і була значно меншою, ніж при експериментально спричиненій чи спонтанній гепатодистрофії (табл. 5). Ступінь зниження активності фермента відповідає тяжкості і поширеності ураження гепатоцитів, тобто за одержаними результатами можна стверджувати про значні зміни структури печінки у досліджених пацієнтів [7].

Таблиця 5 – Зміни показників сироватки крові при гепатодистрофії та цирозі у собак

Перспективи подальших досліджень. Порушення в організмі тварин білоксинтезувальної та пігментної функцій печінки і активності індикаторних ферментів вимагає подальшого вивчення розвитку процесу патології печінки в собак та проведення лікувально-профілактичних заходів з використанням нових гепатопротекторів, що має бути метою подальших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Логинов С.А., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
2. Michel K.E. Nutritional management of liver disease. *Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice.* – 1995. – Vol. 25. – P. 485–501.
3. Дикий О.А. Гепатодистрофія у собак службових порід (етіологія, патогенез, діагностика, лікування та профілактика): Автореф. дис. ... канд. вет. наук.– Біла Церква, 2000.– 18 с.
4. Ветеринарна клінічна біохімія / В.І.Левченко, В.В.Влізло, І.П.Кондрахін та ін.; За ред. В.І.Левченка і В.Л.Галяса. – Біла Церква, 2002. – 400 с.
5. Schmidt R. Bilirubin metabolism // *Gastroenterology.* – 1978. – № 74.– P. 1307.
6. Mähler M., Neumann St. Messung ausgewählter Enzyme im Blutplasma von Katzenwelpen in den ersten 6 Lebensmonaten // *Tierarztl. Praxis.* – 1996. – № 12.
7. Соловійова Л.М. Порівняльна оцінка методів діагностики і терапії гепатодистрофії у собак: Автореф. дис. ... канд. вет. наук.– Біла Церква, 2004.– 20 с.

Дифференциальная диагностика гепатодистрофии и цирроза печени у собак

В.И.Левченко, Л.Н.Соловьёва

Для дифференциации гепатодистрофии и цирроза печени наибольшее диагностическое значение имеют: при циррозе – брюшная водянка, гипопротейнемия, значительное уменьшение содержания альбуминов и активности ХЭ, а при гепатодистрофии – нормо- или гиперпротеинемия, незначительная гипоальбуминемия и повышение активности клеточных ферментов.

Differential diagnostics of hepatodystrophy and cirrhosis of liver in dogs

V.Levchenko, L.Soloviova

For the differentiation of hepatodystrophy and cirrhosis of liver more diagnostic significance are: cirrhosis – ascites, hypoproteinemia, significant lowering of contents albumins and activity HE,

but hepatodystrophy – normo- or hyperproteinemia, insignificant hypoalbuminemia and increase of activity cellular enzymes.