

## Фармакокоррекция гепатопривного синдрома при гепатите у собак

*Т.М. Ушакова, к.в.н., Е.А. Старикова, к.в.н.,  
ФГБОУ ВО Донской ГАУ*

Гепатит представляет собой полифакторное заболевание со сложным генезом и высокой инцидентностью у собак, в развитии которого немаловажную роль играют метаболические нарушения,

обусловленные воздействием экзогенных и эндогенных факторов [1]. Одним из ведущих симптомокомплексов гепатита является гепатопривный синдром, основой морфологических изменений при котором являются дистрофия гепатоцитов и цитологическая реакция мезенхимы печени, обусловленные несоответствием прооксидант-

ных и антиоксидантных ресурсов повреждённой клетки [2–6].

Кроме того, полиэтиологичность гепатита значительно затрудняет возможность осуществления этиотропной терапии, а длительный латентный период создаёт проблемы в выборе адекватной патогенетически обоснованной терапии [7–10]. Можно утверждать, что гепатит у собак до сих пор остаётся достаточно сложной проблемой клинической ветеринарной медицины, таким образом, разработка комплексного алгоритма фармакокоррекции с использованием антиоксидантных препаратов на фоне диетотерапии является актуальным направлением современной ветеринарной науки.

**Цель исследования** – разработать схему комплексной фармакокоррекции гепатодепрессивного синдрома при гепатите у собак. Для реализации намеченной цели были поставлены следующие задачи: изучить клинический, гематологический и биохимический статусы у собак, больных токсическим гепатитом, до и после опыта, предложить наиболее оптимальную схему комплексной фармакокоррекции гепатодепрессивного синдрома у собак, больных токсическим гепатитом.

**Материал и методы исследования.** Исследование выполняли в лаборатории фармакологии ГНУ «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт» РАСХН, на кафедре терапии и пропедевтики ФГБОУ ВО «Донской государственной аграрный университет», производственные испытания проводились в ветеринарной клинике ГБУ РО «Шахтинская горСББЖ» (г. Шахты).

Опыт осуществлялся в два этапа. На первом этапе по принципу пар-аналогов были сформированы две группы животных – опытная и контрольная, в каждой было по 10 собак в возрасте от 2 до 6 лет с признаками токсического гепатита. Клиническое обследование животных проводили по общепринятым методикам, осуществляли отбор проб крови для проведения морфологических и биохимических исследований. Кровь брали из лучевой вены предплечья до и после постановки опыта.

На втором этапе животным обеих групп были назначены: витамин В<sub>1</sub> в дозе 10,0 мг/кг массы тела, подкожно, 1 раз в 3 дня; витамин В<sub>6</sub> в дозе 250,0 мг/кг массы тела, подкожно, 1 раз в 3 дня; витамин В<sub>12</sub> в дозе 20,0 мг/кг массы тела, подкожно, 1 раз в 3 дня; 0,9-процентный раствор NaCl в дозе 10,0 мл/кг, внутривенно, 1 раз в день; 40-процентный раствор глюкозы в дозе 0,5 мл/кг, внутривенно, 1 раз в день; полиглюкин в дозе 10,0 мл/кг, внутривенно, 1 раз в день; аскорбиновая кислота, 5%, в дозе 10,0 мл/кг, внутривенно, 1 раз в день.

Животным опытной группы в течение 30 дней применяли: S-аденозилметионин, 400,0 мг на 1 животное, внутрь, 1 раз в день; лецитин, 1200,0 мг на животное, внутрь, 3 раза в день; альфа-липоевая кислота, 600,0 мг на животное, внутрь, 1 раз в день; гепавитол внутрь, 0,5 мл на 1 кг массы

тела. Также назначали лечебный рацион Hill's™ PrescriptionDiet™ CanineI/d™ в течение 30 дней, поили кипячёной водой вволю.

Собакам контрольной группы назначали в течение 30 дней: гепатовет, 4,0 мл на животное, внутрь, 2 раза в день; диетическое кормление, способствующее снижению нагрузки на желудочно-кишечный тракт.

После опыта у собак осуществляли отбор проб крови и проводили ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы.

В крови определяли содержание эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе PCE-90 VET. Биохимические исследования осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе VitalabFlexorJunior.

**Результаты исследования.** В результате проведённого клинического обследования животных опытной и контрольной групп, больных токсическим гепатитом, было отмечено общее угнетение, гипорексия, анемичность слизистых оболочек, у некоторых собак наблюдалась субиктеричность, регистрировались признаки однократной рвоты с примесью слизи, периодической диареи. В экскрементах не было выявлено явных примесей крови, но тесты на скрытую кровь давали положительный результат. Были выявлены симптомы дегидратации организма у животных обеих групп, что подтверждалось увеличением времени расправления кожной складки до 3 сек. При пальпации было выявлено незначительное увеличение границ печени. У больных животных наблюдалось учащение пульса и дыхания, повышение температуры.

У собак обеих групп до проведения эксперимента гематологические показатели характеризовались развитием лейкоцитоза, гипохромной анемии, тромбоцитопении, уменьшением количества фибриногена и гематокритной величины, а также увеличением скорости оседания эритроцитов (табл. 1). Это было обусловлено желудочно-кишечными кровотечениями, нарушением гемопоэтической функции печени у собак, больных токсическим гепатитом, а также увеличением в крови желчных пигментов и сдвигом кислотно-основного состояния в сторону алкалоза (табл. 2).

После завершения опыта у животных отмечалась нормализация гематологических показателей (табл. 1). Так, в крови собак опытной группы средняя концентрация гемоглобина в эритроците возрастала до  $168,0 \pm 5,2$  г/л, а в крови животных контрольной группы этот показатель достигал референсных значений, но был ниже показателя опытной группы на 19,9%. Кроме того, восстановление гемопоэтической функции у животных контрольной группы занимало больший промежуток времени, и лишь к 30-му дню эксперимента количество эритроцитов в их крови возросло до  $5,6 \pm 0,20 \cdot 10^{12}$ /л и было на 9,68% ниже уровня этого

1. Динамика гематологических показателей у собак, больных токсическим гепатитом, при комплексной фармакокоррекции

Показатель	Группа	
	опытная	контрольная
До опыта		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,1 $\pm$ 0,20	5,2 $\pm$ 0,24
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,5 $\pm$ 0,60	11,8 $\pm$ 0,55
Гемоглобин, г/л	112,1 $\pm$ 6,3	111,8 $\pm$ 7,1
Фибриноген, г/л	2,4 $\pm$ 0,10	2,3 $\pm$ 0,10
Гематокрит, %	38,2 $\pm$ 2,11	37,9 $\pm$ 2,13
СОЭ, мм/ч	8,8 $\pm$ 0,80	9,0 $\pm$ 0,60
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	280,8 $\pm$ 10,50	278,9 $\pm$ 10,61
На 15-й день фармакокоррекции		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,62 $\pm$ 0,18	5,1 $\pm$ 0,20
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,65 $\pm$ 0,50*	10,3 $\pm$ 0,48
Гемоглобин, г/л	142,3 $\pm$ 6,98*	118,1 $\pm$ 5,8
Фибриноген, г/л	2,9 $\pm$ 0,10	2,6 $\pm$ 0,10
Гематокрит, %	41,1 $\pm$ 1,9	39,4 $\pm$ 2,0
СОЭ, мм/ч	6,5 $\pm$ 0,60*	8,0 $\pm$ 0,40
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	320,9 $\pm$ 9,20*	283,1 $\pm$ 10,1
На 30-й день фармакокоррекции		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	6,2 $\pm$ 0,17*	5,6 $\pm$ 0,20*
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,45 $\pm$ 0,49*	9,1 $\pm$ 0,50*
Гемоглобин, г/л	168,0 $\pm$ 5,2**	134,6 $\pm$ 6,0*
Фибриноген, г/л	3,73 $\pm$ 0,10*	3,24 $\pm$ 0,10*
Гематокрит, %	44,9 $\pm$ 2,10*	42,6 $\pm$ 1,94*
СОЭ, мм/ч	5,2 $\pm$ 0,65**	5,8 $\pm$ 0,70*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	407,9 $\pm$ 9,85**	378,7 $\pm$ 10,31**

Примечание: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$

показателя у собак опытной группы. Значение лейкоцитов в крови собак опытной группы было на 7,69% ( $8,45 \pm 0,49 \cdot 10^9/л$ ) ниже, чем у аналогов контрольной группы. Динамика уровня гемостаза у животных опытной группы характеризовалась достоверным увеличением показателей фибриногена ( $3,73 \pm 0,10$  г/л) и тромбоцитов ( $407,9 \pm 9,85 \cdot 10^9/л$ ) и снижением значения СОЭ до  $5,2 \pm 0,65$  мм/ч. Гематокрит у животных опытной группы равнялся  $44,9 \pm 2,10\%$ , а контрольной –  $42,6 \pm 1,94\%$ .

У собак, больных токсическим гепатитом, наблюдалось существенное снижение в крови альбуминовой фракции до  $24,8 \pm 1,20$  г/л (табл. 2), что свидетельствовало о снижении уровня защитно-компенсаторных механизмов организма животных.

До опыта у животных обеих групп отмечалось значительное отклонение процессов гликолиза, что было вызвано падением гликолитической функции печени, но при этом наблюдалось повышение содержания мочевины в крови собак опытной группы до  $5,89 \pm 0,40$  ммоль/л и до  $6,45 \pm 0,02$  ммоль/л – контрольной группы (табл. 2).

Регистрировалось достоверное снижение уровня общих липидов в крови собак, больных токсическим гепатитом, на 58,12%, а уровень холестерина был выше по сравнению с клинически здоровыми животными и равнялся в опытной группе  $3,61 \pm 0,10$  ммоль/л, в контрольной –  $3,63 \pm 0,10$  ммоль/л.

О вовлечении в патологический процесс паренхимы печени у больных животных можно

судить по повышению уровня АЛТ, щелочной фосфатазы, липазы и амилазы. Но наиболее информативным показателем является уровень азота мочевины, значение которого увеличилось до  $789,82 \pm 21,90$  мкмоль/л у собак опытной группы и до  $792,35 \pm 20,76$  мкмоль/л – контрольной. Наблюдалось значительное увеличение уровня креатинина. Эти изменения свидетельствовали о нарушении детоксикационной функции организма животных. Также отмечалось нарушение пигментного обмена печени у собак обеих групп.

При токсическом гепатите у собак проявилось достоверное изменение электролитного состава крови, выражающееся снижением уровня калия до  $3,89 \pm 0,20$  ммоль/л – в опытной группе и до  $3,91 \pm 0,40$  ммоль/л – в контрольной.

На 15-й день фармакокоррекции у собак опытной группы произошло снижение активности АЛТ до  $98,75 \pm 1,63$  Ед/л, что свидетельствовало об уменьшении цитологического синдрома и активизации регенеративных процессов в гепатоцитах, при этом достоверных изменений этого показателя у животных контрольной группы не наблюдалось. Выявлена положительная динамика альбумин-глобулинового соотношения у животных опытной группы, а у аналогов контрольной группы эти изменения были менее выражены. Также отмечались изменения углеводного обмена, свидетельствующие о постепенной нормализации метаболической функции печени. У животных опытной группы установлено достоверное снижение протромбинового времени до  $11,3 \pm 0,40$  сек., тогда как у собак контрольной группы достоверных изменений этого показателя не наблюдалось.

На 30-й день фармакокоррекции активность АЛТ в сыворотке крови собак снизилась до уровня референсных значений и составила  $51,87 \pm 1,30$  Ед/л в опытной группе и  $58,37 \pm 1,00$  – в контрольной. Остальные показатели ферментной системы достигали референсных значений у животных обеих групп, но динамика их изменений была более выражена у собак опытной группы. Так, значение щелочной фосфатазы у собак опытной группы равнялось  $27,84 \pm 1,00$  Ед/л, что было на 22,67% ниже аналогичного параметра в контрольной группе. Показатель липазы снизился до  $302,59 \pm 10,25$  Ед/л у собак опытной группы и до  $307,81 \pm 9,89$  Ед/л – контрольной, а амилазы – до  $423,15 \pm 19,87$  Ед/л и  $431,01 \pm 20,19$  Ед/л соответственно. Также отмечалась нормализация азотистого обмена организма собак, при этом показатели мочевины ( $4,53 \pm 1,65$  ммоль/л и  $4,58 \pm 1,80$  ммоль/л), азота мочевины ( $223,50 \pm 9,16$  мкмоль/л и  $228,23 \pm 10,01$  мкмоль/л) и креатинина ( $23,95 \pm 1,09$  мкмоль/л и  $25,14 \pm 1,25$  мкмоль/л) достигали референсных значений, что указывало на восстановление детоксикационной функции организма. Протромбиновое время у собак опытной группы составляло  $8,2 \pm 0,10$  сек., а контрольной –  $8,0 \pm 0,20$  сек.

2. Динамика биохимических показателей крови у собак, больных токсическим гепатитом, при комплексной фармакокоррекции

Показатель	Группа	
	опытная	контрольная
До опыта		
Общий белок, г/л	65,30±1,62	65,4±2,00
Альбумины, г/л	25,20±1,40	24,8±1,20
Глобулины, г/л	40,10±0,50	40,6±0,30
Альбумин-глобулиновое соотношение	1,61±0,02	1,64±0,03
Глюкоза, ммоль/л	4,10±0,20	3,89±0,18
Липиды общие, г/л	3,56±1,20	3,49±1,00
Холестерин, ммоль/л	3,61±0,10	3,63±0,10
Липаза, Ед/л	559,70±8,0	563,9±8,30
Амилаза, Ед/л	458,30±16,50	455,70±16,0
Мочевина, ммоль/л	5,89±0,40	6,05±0,20
Щелочная фосфатаза, Ед/л	109,80±6,87	113,11±9,02
АЛТ, Ед/л	130,81±1,40	132,63±1,20
Калий ионизированный, ммоль/л	3,89±0,20	3,91±0,40
Билирубин общий, мкмоль/л	4,27±0,16	4,07±0,14
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,37±0,06	0,35±0,08
Билирубин не прямой, мкмоль/л	3,21±0,18	3,24±0,19
Протромбиновое время, с	16,8±0,40	17,1±0,30
Креатинин, мкмоль/л	51,95±1,90	52,41±1,84
Азот мочевины, мкмоль/л	789,82±21,90	792,35±20,76
pH плазмы, ед.	7,47±0,01	7,46±0,03
На 15-й день фармакокоррекции		
Общий белок, г/л	68,52±1,25	66,93±1,60
Альбумины, г/л	27,65±1,17	25,97±1,22
Глобулины, г/л	40,90±0,36	41,03±0,28
Альбумин-глобулиновое соотношение	1,48±0,01	1,58±0,02
Глюкоза, ммоль/л	4,25±0,12	4,03±0,10
Липиды общие, г/л	6,34±1,01*	5,76±1,10*
Холестерин, ммоль/л	3,41±0,10	3,48±0,10
Липаза, Ед/л	475,69±7,19*	488,53±8,10*
Амилаза, Ед/л	449,73±16,53	451,13±15,95
Мочевина, ммоль/л	5,01±0,36*	5,68±0,23
Щелочная фосфатаза, Ед/л	76,93±6,19*	84,55±8,58*
АЛТ, Ед/л	98,75±1,63*	127,24±1,89
Калий ионизированный, ммоль/л	4,03±0,24	3,92±0,32
Билирубин общий, мкмоль/л	3,81±0,15	3,92±0,17
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,30±0,07	0,32±0,05
Билирубин не прямой, мкмоль/л	3,01±0,18	3,08±0,19
Протромбиновое время, с	11,3±0,40*	16,0±0,30
Креатинин, мкмоль/л	40,15±1,90*	44,35±1,85*
Азот мочевины, мкмоль/л	645,72±18,56	678,81±20,19
pH плазмы, ед.	7,37±0,02	7,42±0,03
На 30-й день фармакокоррекции		
Общий белок, г/л	73,63±0,90*	71,92±1,02*
Альбумины, г/л	33,81±0,56*	32,18±0,48*
Глобулины, г/л	39,84±0,50	39,86±0,47
Альбумин-глобулиновое соотношение	1,18±0,02*	1,24±0,02*
Глюкоза, ммоль/л	4,67±0,23	4,48±0,21
Липиды общие, г/л	8,50±1,57**	8,38±1,61**
Холестерин, ммоль/л	3,21±0,10	3,29±0,10
Липаза, Ед/л	302,59±10,25**	307,81±9,89**
Амилаза, Ед/л	423,15±19,87*	431,01±20,19*
Мочевина, ммоль/л	4,53±1,65*	4,58±1,80*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	27,84±1,00**	34,15±0,90**
АЛТ, Ед/л	51,87±1,30**	58,37±1,00**
Калий ионизированный, ммоль/л	4,45±0,20*	3,91±0,19
Билирубин общий, мкмоль/л	2,89±0,10	3,02±0,09
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,27±0,05	0,28±0,05
Билирубин не прямой, мкмоль/л	2,60±0,25	2,62±0,20
Протромбиновое время, с	8,2±0,10**	9,7±0,20*
Креатинин, мкмоль/л	23,95±1,09*	25,14±1,25*
Азот мочевины, мкмоль/л	223,50±9,16**	228,23±10,01**
pH плазмы, ед.	7,39±0,01	7,40±0,02

Примечание: \* – P<0,05; \*\* – P<0,01; \*\*\* – P<0,001

У собак опытной группы полностью произошла нормализация показателей белкового, углеводного и липидного обмена, в то время как у животных контрольной группы эти изменения были менее выражены и заняли больший период (табл. 2). Достоверных изменений уровня пигментного

обмена не наблюдалось у животных обеих групп на протяжении всего курса фармакокоррекции, что было обусловлено компенсаторными возможностями печени.

Отмечалось восстановление показателей водно-солевого обмена и кислотно-щелочного баланса у животных опытной и контрольной групп, при этом показатель рН в опытной группе равнялся  $7,39 \pm 0,01$  ед., а в контрольной —  $7,40 \pm 0,02$  ед., значение ионизированного калия составляло  $4,45 \pm 0,20$  ммоль/л и  $3,91 \pm 0,19$  ммоль/л соответственно по группам (табл. 2).

Данные ультразвукографических исследований гепатобилиарной системы у собак обеих групп до проведения опыта свидетельствовали о нарушении метаболической функции печени, при этом капсула органа была незначительно увеличена, края её были ровными, хорошо выраженными. Регистрировалось увеличение эхогенности, а также неоднородность структуры печени. Отмечалось снижение чёткости визуализации стенок печёночных вен. Стенки жёлчного пузыря были утолщены, эхогенность его содержимого была усилена.

На 30-й день фармакокоррекции у всех животных опытной группы и 9 животных контрольной группы эхоструктура печени свидетельствовала о выздоровлении. При этом печень не была увеличена, имела чёткие контуры, ровные, отмечалось разграничение печёночных долей, эхоструктура умеренно гипоэхогенная, сосудистый рисунок хорошо выражен. Изменений жёлчного пузыря не наблюдалось.

По окончании курса фармакокоррекции у собак наблюдалось восстановление аппетита, прекращение рвоты и диареи, нормализация размеров печени. Видимые слизистые оболочки и кожные покровы у животных были бледно-розового цвета. Показатели температуры тела, пульса и дыхания у собак обеих групп были в пределах референсных значений. Динамика клинических изменений у животных контрольной группы характеризовалась постепенным ослаблением гастроинтестинального синдрома начиная с 16-го дня терапии, выздоровление наступало на 25-е сутки фармакокоррекции,

тогда как в опытной группе улучшение состояния отмечалось лишь на 21-е сутки, а выздоровление — на 40-е сутки.

**Выводы.** Разработанная схема комплексной терапии способствовала более выраженной коррекции гепатопривного синдрома у больных животных за счёт улучшения клинического статуса, оптимизации гематологических и биохимических показателей, нормализации протеинсинтетической, пигментообразовательной и детоксикационной функций печени. Следовательно, можно утверждать, что при фармакокоррекции гепатита у собак большое значение имеет применение антиоксидантных средств, которые предотвращают влияние на ткань печени оксидативного стресса, индуцирующего изменения в гепатоцитах. Не последнее место в лечении занимает адекватная диетотерапия, носящая длительный характер.

### Литература

1. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М., 2002. 432 с.
2. Байматов В.Н. Морфофункциональная диагностика заболеваний печени у животных // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии. Уфа, 2000. С. 23–25.
3. Карпенко Л.Ю., Тиханин В.В. Функции и биохимические аспекты роли печени в организме собак в норме и при патологии // Тезисы 6-й междунар. конф. по проблемам ветеринарной медицины мелких домашних животных. М., 1998. С. 50–55.
4. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатология. 2003. № 3. С. 7–13.
5. Уколова М.В. Гепатопатии собак: классификация, патогенез, этиология, лечение // Вестник ветеринарной медицины. 2002. № 3. С. 15–17.
6. Уша Б.В., Беляков И.М., Большакова И.И. Липидно-углеводный обмен и резервная щелочность плазмы крови собак при острой печёночной недостаточности // Материалы 10-го Московского междунар. ветеринар. конгресса. М., 2002. С. 218–219.
7. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. 2001. № 1. С. 16–18.
8. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Информационный сервер ФАРМидекс: сборник для практикующих врачей. 2005. Вып. 2: Гепатология. [Электронный ресурс]. URL: // <http://www.pharmidex.ru/practic/hepat.htm>
9. Онуфриенко М.Э. Диетотерапия при патологиях печени // Актуальные проблемы ветеринарной медицины мелких домашних животных на Северном Кавказе: матер. III Междунар. конф. Персиановский, 2000. С. 89–90.
10. Старикова Е.А. Фармако-токсикологическая оценка препарата гепавитол: дисс. ... канд. вет. наук. Краснодар, 2013. 155 с.