

**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РФ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ВАВИЛОВА»**

**На правах рукописи**

**КУЧЕРЯВЕНКОВ Максим Александрович**

**КЛИНИКО-МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ  
ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА У  
СОБАК**

**06.02.01-** Патология, онкология и морфология животных, диагностика  
болезней и терапия животных

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:  
доктор ветеринарных наук,  
профессор Винников Н.Т.

**Воронеж – 2012**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>1. ВВЕДЕНИЕ</b>	3
<b>2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	8
2.1. Строение и функция печени у животных	8
2.2. Механизм возникновения гепатита у животных	16
2.3. Диагностика и дифференциальная диагностика гепатитов	23
2.4. Общие принципы терапии гепатитов	30
<b>3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	39
<b>4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	46
4.1. Распространение острого и хронического токсического гепатита у собак	46
4.2. Особенности клинического проявления и течения острого и хронического токсического гепатита у собак	53
4.3. Лейкограмма собак при остром и хроническом токсическом гепатите	59
4.4. Биохимические изменения в крови собак при токсическом гепатите.....	63
4.5. Цитологические критерии диагностики токсического гепатита у собак.....	69
4.6. Эффективность гомеопатической и гепатопротективной терапии острого и хронического токсического гепатита у собак	81
<b>5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	107
<b>6. ВЫВОДЫ</b>	118
<b>7. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ</b>	121
<b>8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	123

## 1. ВВЕДЕНИЕ

**1.1. Актуальность темы.** Современная кинология является развитой отраслью, играющей значение в разных сферах деятельности человека. Гепатит, прогрессируя в своем развитии, делает суку практически непригодной для дальнейшего репродуктивного использования. Гепатит, в конечном счете, не составляет экономическую проблему, но в социально-моральном плане, на наш взгляд, лечение его является насущной задачей практикующей ветеринарной медицины. В мегаполисе условия содержания, кормления и служебное использование собак существенно отличаются от условий естественной среды. Это откладывает отпечаток на особенностях заболеваемости, длительности жизни и репродуктивных показателях. Изучению различных аспектов динамики биохимических, функциональных нарушений у собак в связи с различными, особенно абиотическими факторами, посвящены работы многих отечественных и зарубежных исследователей, внесших значительный вклад в понимание последовательности, количественных и качественных пределов изменений при различных патологических, особенно полиэтиологических - первичных и вторичных, острых и хронических органических и системных заболеваниях. Изучение многообразных аспектов патологической печеночной недостаточности при заболеваниях различной этиологии особенно актуально в связи с тем, что в силу исключительных компенсаторных потенций этого органа клинические их проявления часто обнаруживаются уже в стадии тяжелых морфофункциональных нарушений, часто не поддающихся обратному развитию. Это повышает актуальность изучения этиологии, патогенеза, механизма развития, а также разработки методов ранней диагностики и коррекции нарушений функционального состояния печени как основного органа стабилизации гомеостаза организма в норме и при патологии (Аруин Л.И., 1977; Карташова Н.А., 1981; Блюгер А.Ф. с соавт., 1984; Малахов А.Г. с соавт., 1997; Казаков Д.Н., Федюк В.И., 2000; Высоцкий Р.И., 2001; Carlson S.A. et al., 1991; Raper S.E., 1995; Byrther Y., 2003). Следует отметить, что для

выяснения сущности патологических процессов, происходящих в организме, своевременного прогнозирования, направленного лечения и профилактики заболеваний необходимы глубокие знания о клинико-функциональных и структурных особенностях нарушений, происходящих в печени при гепатитах собак (Абдуллаев Н.Х., 1968; Бруслик В.Г., Сперанский М.Д., 1990; Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2000, Уколова М.В., 2002).

Внедрение в ветеринарную практику лабораторных тестов (биохимические исследования крови, мочи и кала), а также ряда специальных методов (цитологические и гистологические исследования пунктата печени) при диагностике гепатитов у собак с учетом этиологического фактора будет способствовать разработке современных этиопатогенных методов их лечения.

В связи с этим изыскания способов диагностики, дифференциальной диагностики, а также наиболее эффективных методов терапии гепатитов у собак является актуальной задачей практикующей ветеринарии, и подтверждают правильность выбранного направления исследования.

Работа представляет законченное клинико-лабораторное исследование в соответствии с планом научных работ факультета ветеринарной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВПО «СГАУ» в 2005-2011 гг. (номер государственной регистрации 01.96.0082960).

**1.2. Цель и задачи исследования.** Настоящая работа направлена на изучение этиологии, патогенеза, практических аспектов эффективных способов диагностики, гомеопатической и гепатопротективной коррекции функционального состояния печени при токсических гепатитах у собак городских популяций.

Для выполнения поставленных целей предусматривалось решение следующих задач:

-выявить распространение, группы риска и характер проявления токсического гепатита у собак в условиях Поволжского региона;

-изучить особенности клинического течения, морфологических, био-

химических изменений крови и мочи у собак при токсических гепатитах;

- выявить диагностические возможности цито-, гисто-пункции печени для постановки диагноза на токсический гепатит;

- разработать высокоэффективные терапевтические приемы восстановления функции печени у собак.

### **1.3. Научная новизна работы:**

- впервые определена степень распространения токсического гепатита среди городской популяции собак г. Саратова, г. Вольск, г. Энгельс, г. Балаково;

- впервые установлены клиничко – диагностические критерии проявления, локализации, макро- и микроструктуры токсического гепатита у собак;

- выявлены информационные параметры морфологического и биохимического состава крови, изменения цитограммы печени в зависимости от тяжести течения токсического гепатита;

- отработан комплексный способ лечения токсических гепатитов у собак с верификацией рецидивов заболевания, а также разработаны высокоэффективные терапевтические приемы восстановления функции печени у собак.

- установлена сравнительная эффективность гепатопротективной коррекции нарушений функционального состояния печени в динамике биохимических показателей крови и физико-химических показателей экскретов;

- определена целесообразность использования и разработаны методики применения при токсическом гепатите, в зависимости от тяжести течения следующих препаратов: геспен, хепель, ронколейкин, ампициллин, изотонический раствор натрия хлорида, глюкоза, эссенциале Н, витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С и лактулоза.

### **1.4. Практическая значимость работы:**

- получен научный материал, позволяющий объективно оценить тяжесть течения токсических гепатитов различного происхождения у собак;

- разработаны и предложены производству способы лечения собак, больных токсическим гепатитом, в зависимости от тяжести течения болезни;

- полученные данные по породной, сезонной и возрастной динамике токсического гепатита у собак создают условия для целенаправленной профилактической работы ветеринарных специалистов, практическом обосновании средств и методов гепатопротективной терапии в комплексной системе мер по стимулирующей, заместительной, патогенетической, этиотропной, симптоматической терапии при заболеваниях, сочетающихся с печеночной недостаточностью у собак, с достаточно высокой (85-95%) терапевтической эффективностью;

- рекомендовано применение лечебных средств (геспен, хепель, ампициллин, полиглюкин, изотонический раствор натрия хлорида, раствор глюкозы, эссенциале Н, витамины группы В и С, лактулоза) при тяжелом и крайне тяжелом течении болезни. Применение препаратов необходимо проводить на фоне гипергидратации организма растворами электролитов;

- материалы диссертации нашли применение при чтении лекций и проведении практических занятий по патологии мелких непродуктивных животных на кафедре «Терапия, клиническая диагностика, фармакология и радиобиология», а также в работе Саратовской областной ассоциации практикующих ветеринарных врачей.

**1.5. Апробация и реализация результатов исследований.** Основные результаты диссертационной работы доложены и одобрены на: ежегодных научно - практических конференциях профессорско-преподавательского состава и аспирантов ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ» (Саратов, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010 гг.); Российской научно-практической конференции: «Современные проблемы ветеринарной медицины мелких домашних животных» (Саратов, 2007; 2008; 2009, 2010, 2011 гг.); Межрегиональной научной конференции молодых ученых и специалистов системы АПК

Приволжского федерального округа (Саратов, 2006); XIV, XV Московском международном ветеринарном конгрессе (Москва, 2006; 2007 гг.); совещаниях практикующих ветеринарных врачей областной ассоциации.

**1.6. Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 работ, в которых отражены основные научные положения. Общий объем публикаций 2,1 печатных листа, из которых 1,85 п.л. принадлежат лично соискателю, две опубликованы в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК Минобразования РФ.

**1.7. Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических предложений. Список использованной литературы 162 источник, из них 98 отечественных и 64 иностранных авторов. Диссертация изложена на 138 страницах, содержит 30 таблиц, 9 рисунков.

**1.8. Основные положения, выносимые на защиту.**

- распространение и особенности проявления токсических гепатитов у собак;
- диагностическая ценность морфо-биохимических изменений в крови и мочи больных животных, при диагностике токсических гепатитов у собак;
- цитологические аспекты диагностики токсического гепатита у собак;
- эффективность комплексной консервативной коррегирующей и заместительной терапии при токсической печеночной недостаточности.

## 2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 2.1. Строение и функция печени у животных

Печень представляет собой разветвленный железистый орган ацинарного строения, структурно-функциональной единицей, которого является ацинус, [12, 35, 126].

В паренхиме осевой синусоид разветвляется на сеть анастомозирующих синусоидов, составляющих микроциркуляторное русло ацинуса. Направлены синусоиды как к стыкам соседних ацинусов и первичным венозным коллекторам (центральные вены печеночных долек), так и к печеночным клеткам у терминального тракта, [129].

Нервные волокна находятся в паренхиме по ходу терминальных артериол, являющихся разветвлениями, как печеночных артерий, так и печеночных вен. Ацинусы разделены на три функциональные зоны, значительные различия в строении, биохимических процессах между клетками первой и третьей зоны, [47, 149].

В первой зоне гепатоциты прилежат к портальному тракту, соприкасаясь с синусоидами. Они имеют оптимальное кровоснабжение, что определяет их устойчивость к повреждениям и высокую регенеративную способность. Клетки второй и третьей зоны расположены в околоцентральной области вокруг терминальной печеночной вены, [15, 83].

Метаболическая функция печени осуществляется в основном одними и теми же гепатоцитами. Они ответственны за образование и выделение желчи, а также за многочисленные преобразования веществ, поступающих с кровью в печень, [30].

Физиологическая функция печени разделяется на внешнюю - секреторную функцию образования и выведения желчи и внутреннюю - обменную функцию, [6].

В течение многих лет при исследовании деятельности печени основ-



ное внимание уделялось ее экскреторной функции. Кроме того, наиболее полно в литературе представлены сведения об участии печени в обмене веществ организма животных, [18, 24, 37, 53, 75, 103, 161].

Печень участвует практически во всех обменных процессах и является центральным органом метаболизма белков, углеводов, липидов, витаминов, пигментов, водном и минеральном обмене, в обмене желчных кислот и желчеобразования, обмене гормонов, ферментов и обезвреживании токсинов, [86].

Значительна роль печени в белковом обмене, которая включает анаболизм и катаболизм белков, [33, 101].

Анаболизм белков осуществляется из свободных аминокислот, поступающих из кишечника через воротную вену, эндогенных аминокислот, образующихся при физиологическом клеточном распаде и в процессе аминирования, трансаминирования жирных кислот и углеводов, [13].

Отдельные фрагменты белкового обмена включаются в метаболические циклы других веществ: из свободных аминокислот в печени синтезируются жирные и желчные кислоты. В образовании животных белков принимают участие 20 различных аминокислот. Синтез белков осуществляется, прежде всего, из свободных аминокислот, которые поступают в обменный фонд печени из трех источников:

- экзогенные свободные аминокислоты, поступающие с кровью воротной вены из кишечника;
- эндогенные свободные аминокислоты и другие продукты эндогенного белкового распада;
- аминокислоты, образующиеся в процессе обмена из углеводов и жирных кислот, [107].

В печени синтезируются все альбумины, 90% альфа<sub>2</sub>-глобулинов (альфа<sub>2</sub>-гликопротеид, альфатлипопротеид, альфа<sub>2</sub>-антитрипсин), 75% альфа<sub>2</sub>-галактоглобулинов (церуплаэмин, альфа<sub>2</sub>-антитромбин, альфа<sub>2</sub>-

макроглобулин) и 50% бета-глобулинов (гемопексин, трансферин, бета<sub>2</sub>-макроглобулин, значительное количество липолпротеидов), [128].

В условиях патологии печень может синтезировать и гамма-глобулины. В основе обмена аминокислот лежат три типа реакций - переаминирование, дезаминирование и декарбоксилирование, [36].

Аминокислоты, поступающие в организм с пищей, а также образующиеся в процессе катаболизма, метаболизируются в печени. Часть из них подвергается трансаминированию или дезаминированию с превращением в кетоновые кислоты, которые в свою очередь могут включаться в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Другая часть аминокислот превращается в аммиак и мочевины. Основным путем обезвреживания аммиака, освободившегося при дезаминировании аминокислот, является образование мочевины клетками печени, [65].

У плотоядных мочевины - основной продукт распада белков. Местом образования мочевины, считаются митохондрии печеночных клеток. При хронических заболеваниях печени максимальная скорость образования мочевины существенно снижается, [160].

При развитии печеночной недостаточности наблюдается резкое уменьшение мочевины и сывороточного альбумина в крови, [1, 77].

Значительно участие печени в обмене углеводов, являющихся источником энергетических ресурсов организма. Обмен углеводов включает двусторонние процессы: гликолиз и гликонеогенез. В процессе гликонеогенеза поступающие моносахариды из кишечника трансформируются в печени при участии инсулина в гликоген («животный крахмал»), [109].

Гликоген также образуется путем восстановления из продуктов его же распада в мышцах, аминокислот и пировиноградной кислоты - продукта липидного и белкового обменов. Резервы гликогена в печени могут достигать 20% массы органа, [131].

Печень занимает ключевые позиции в углеводном обмене. По мнению

А.А. Кузьмина [43] печень, прежде всего, поддерживает в организме определенное содержание глюкозы, поступающей сюда из тонкой кишки с током крови. В среднем у собак 3% глюкозы превращается в гликоген, до 30% в жирные кислоты и 50% - служит источником энергии.

От процесса превращения в печени гликогена в глюкозу и обратно зависит содержание глюкозы в крови - главного энергетического ресурса организма. Глюкоза является для организма важнейшим энергетическим субстратом, всасываясь в тонком кишечнике, она поступает в систему *v. portae* и далее утилизируется, [76, 155].

Большое значение для функциональной диагностики болезней печени; в целях дифференциации, а также для наблюдения за течением болезни является определение сахара в крови. Подводя итог содержанию данного раздела, можно сказать, что печеночная ткань является важным регулятором углеводного обмена в организме, а одним из первичных механизмов его нарушения в условиях патологии является расстройство метаболической функции печени, [38, 92].

Печень активно участвует в обмене липидов: жирных кислот нейтральных жиров, холестерина, фосфолипидов. В форме нейтральных жиров и фосфолипидов печень включает их в ресинтез липидов. Их депонирование в печени регулируется гормонами гипофиза и надпочечников, [11, 97].

В печени из холестерина и высших жирных кислот образуются стериды и желчные кислоты, 40% всего холестерина превращается в желчные кислоты, запас которых в организме остается постоянным, [166].

Во время пищеварения после сокращения желчного пузыря запас желчных кислот 2-3 раза проходит кишечно-печеночный цикл, причем основная часть желчных кислот резорбируется в терминальной части тонкого кишечника, [150]. Резорбируемые в кишечнике желчные кислоты кровью воротной вены доставляются к печени и большей частью воспринимаются гепатоцитами, [19, 140].

Таким образом, в желчеобразующей функции печени сочетаются ее участие в липидном, пигментном, белковом, электролитном обменах, клиренсе крови от токсичных веществ и кишечном пищеварении [12, 13, 18, 67, 49].

Желчь - изоосмотичная жидкость, состоящая из воды, электролитов, органических веществ (желчные кислоты, фосфолипиды, холестерин, билирубин, лецитин). Первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) преобразуются в результате бактериального воздействия в кишечнике во вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая, литохолевая, урсodeзоксихолевая, таурохолевая), при этом основной желчной кислотой у собак является таурохолевая, [55].

Синтез желчных кислот из холестерина регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Основные функции желчного пузыря - концентрация и депонирование желчи между приемами корма, эвакуация желчи сокращением гладкомышечной стенки желчного пузыря при стимуляции холецистокинином, поддержание гидростатического давления в желчных путях, [24,139].

Стимулятором сократительной активности желчного пузыря служит холецистокинин, секретируемый железами слизистой оболочки 12-перстной кишки, [91].

В пигментном обмене участие печени проявляется трансформацией и выделением билирубина. Источником его является гемоглобин, высвобождающийся при распаде эритроцитов. В клетках ретикулоэндотелиальной системы и купферовских клетках образуется "свободный" билирубин, который захватывается гепатоцитами, где соединяется с глюкуроновой кислотой, образуя конъюгированный («связанный», «проведенный», «прямой») билирубин, составную часть желчи, [151]. В кишечнике билирубин желчи восстанавливается до уробилиногена, выделяемого с мочой и частично включающихся в кишечно-печеночную рециркуляцию, [22, 90].

Экскретируемые продукты распада гемоглобина называются желчными пигментами, [41].

Примерно 80% неконъюгированного (непрямого) билирубина происходит из разрушенных эритроцитов, а 20% синтезируется из гема другого происхождения (эритробласты, ретикулоциты, миоглобин, цитохром и др.), [132].

Билирубин - пигмент желто-красного цвета, плохо растворимый в воде и весьма токсичный, в плазме крови он образует комплекс с альбумином, при этом будучи не растворим в воде, билирубин не может быть экскретирован с мочой, [137]. Из плазмы крови билирубин удаляется печенью. Этот процесс состоит из трех этапов:

- экстракция из комплекса с альбумином и накопление в печеночных клетках;
- конъюгирование (образование эфиров) с глюкуроновой кислотой;
- экскреция в желчь.

Каждый из этих этапов осуществляется специальным механизмом, [66].

В печеночных клетках обе карбоксильные группы билирубина могут конъюгироваться с глюкуроновой кислотой, в результате чего образуются моно- и преимущественно диглюкурониды билирубина, [41].

Под влиянием бактерий билирубин в кишечнике превращается в бесцветные тетрапиррольные соединения, которые называют общим термином уробилиноген, [40]. Приблизительно 20% от его общего количества абсорбируется в кишечнике и затем вновь экскретируется печенью с желчью. Кроме того, уробилиноген, образующийся в кишечнике, всасывается в его стенке, поступает в печень, но из-за ее поражения не может полностью утилизироваться, попадает в кровь и затем выделяется с мочой, [45].

Нарушение равновесия между образованием, конъюгацией и выделением билирубина приводит к развитию желтухи. Накопление в органах и

тканях билирубина вызывает глубокие патологические изменения, связанные с высокой токсичностью свободного билирубина, [31, 133].

Печеночная желтуха развивается в результате нарушения захвата, связывания и выделения билирубина при поражениях гепатоцитов у собак, больных гепатитом, [42].

При паренхиматозной желтухе в крови содержится в повышенном количестве прямой и непрямой билирубин, в моче - билирубин и уробилин. Развитие паренхиматозной желтухи связано непосредственно с поражением печени и, в частности, печеночных клеток. Печеночные клетки утрачивают способность выделять билирубин в желчные капилляры, и желчь через лимфатические протоки поступает в ток крови, окрашивая ткани и вызывая желтуху, [73].

Нарушения обмена гормонов клинически практически не проявляются при острых процессах, но достаточно выражены при хронических заболеваниях и, прежде всего, циррозах, [62].

Гормональные нарушения делятся на:

- гормоны, что связано с поражением звена управления или самой эндокринной железой (увеличение содержания катехоламинов при печеночной недостаточности);

- гипоекскреторные - нарушение экскреции гормонов с мочой и желчью (нарушение конъюгирования стероидов при циррозах, и, следовательно, выведение их с мочой);

- гипометаболические - различные нарушения нормального обмена гормонов в печени (вторичный альдостеронизм, синдром Иценко-Кушинга).

Важнейшей функцией печени является синтез ферментов, необходимых для обеспечения метаболических процессов, [5]. Часть печеночных ферментов поступает в кровь, где определение их специфической активности имеет высокое диагностическое и прогностическое значения. В митохондриях локализируются ферменты энергетического обмена (цикла Кребса), окислительного

фосфорилирования, АТФ-азы, в лизосомах – гидролазы, [13].

По данным Б.В. Уша [78] печеночные клетки содержат многие ферменты, участвующие в обменных процессах, происходящих в печени, поражение которых приводит к увеличению поступления в кровь одних ферментов (аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, сорбитолдегидрогеназы, альдолазы) и уменьшению холинэстеразы.

При использовании ферментных тестов в диагностике болезней нужно учитывать, что механизм гиперферментемии каждого отдельного фермента находится в зависимости от локализации его в клетке, [8, 57].

В печени происходит синтез, депонирование, катаболизм большинства витаминов. Жирорастворимые витамины (А, D, Е), водорастворимые (РР, фолиевая кислота) депонируются в печени, а всасывание некоторых из них (ретинол) возможно только при участии желчи, [72].

Каротины корма в печени расщепляются ферментом каротиназой с образованием витаминов группы А. В тканях печени происходит депонирование витаминов D, К, Е, группы В, многие из них используются для биосинтеза ферментов, [75].

В печени происходит биотрансформация ксенобиотиков, распад и инактивация биологически активных веществ - гормонов, простагландинов, гистамина, симпатомиметических аминов, [63].

В настоящее время не остается повода для сомнений в том, что наряду с секреторной функцией, печень участвует в водно-электролитном обмене и кислотно-основном равновесии, [28, 41, 91].

Ткани печени богаты натрием, калием, кальцием, хлором, магнием и другими макро- и микроэлементами. В печени депонируется в виде ферритина около 25% всего железа организма. Многие катионы являются активаторами ферментов. Участие печени в водно-электролитном обмене состоит в поддержании онкотического давления плазмы, регуляции уровня натрия и калия плазмы крови путем влияния на уровень альдостерона крови.

В печени обезвреживаются различные ядовитые вещества экзо- и эндогенного происхождения. Ядовитые вещества поступают с током крови в купферовы клетки. При болезнях печени нарушается ее барьерная функция, [61].

Из вышеизложенного следует, что печень является универсальным регулятором метаболических функций в организме, причем это воздействие оказывается многофункциональным.

Важная роль печени во всех видах обмена веществ в организме животных обуславливает частоту нарушений ее функции. При болезнях печени нарушается желчеобразование, белковый, углеводный и липидный обмен, барьерная и другие функции печени.

## **2.2. Механизм возникновения гепатита у животных**

Печеночная недостаточность - токсико-воспалительные дегенеративные повреждения клеток паренхимы печени, при которых происходит снижение одной или нескольких функций печени ниже уровня, необходимого для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма, [13, 95, 116, 141].

Морфологической основой печеночно-клеточной недостаточности являются дистрофия печеночных клеток и цитологическая реакция мезенхимы. Гибель клеток вызывают повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета, дисфункция митохондрий, утрата внутриклеточного ионного гомеостаза, активация лизосомальных ферментов, перекисное окисление липидов в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки, [64, 100, 110].

Печеночные клетки под действием гепатотоксических факторов повреждаются неравномерно, одни из них в разной степени изменяются или погибают, другие сохраняются без изменений. Выраженность изменений варьирует от субклинических до тяжелых форм, [154].



Многогранны биохимические сдвиги в крови, проявляющиеся гипоальбуминемией, гипохолестеринемией, гиперхолестеринемией, тромбоцитопенией, гипергаммаглобулинемией, билирубинемией, снижением содержания протромбина, проконвертина, фибриногена, диссоциацией жирных кислот в крови, повышением уровня железа, цианкобаламина, изменением каталитической активности органоспецифических ферментов, [30, 158].

Снижение синтеза альбумина с возрастающим синтезом глобулина ведет к развитию диспротеинемии с последующим нарушением коллоидно-осмотического равновесия крови и водного обмена. Синтез кислот завершается стадией образования кетоновых тел, в кровь поступают кетоновые тела, ацетон, оказывающие токсическое воздействие на центральную нервную систему, [11, 142].

Экспериментальная гепатэктомия у собак приводила к гибели животных из-за тяжелой гипогликемии, развившейся через несколько часов после операции, [96].

Расстройству водно-электролитного обмена, в результате проникновения токсических метаболитов во внеклеточное пространство способствует гиперальдостеронизму, гиперкортицизму, развивающийся также при печеночной патологии вследствие снижения инактивации гормонов, [159].

Незначительное повреждение печени проявляется повышением содержания в крови свободных аминокислот и остаточного азота, который способствует развитию энцефалопатии, [112].

При окклюзии желчных путей (опухолью, конкрементами, паразитами) в гепатоцитах задерживается образующийся секрет, происходит регургитация составных частей желчи в кровь [148].

Механизмы развития печеночной недостаточности до конца еще не изучены, однако выяснен общий патогенез гепатопатий [3, 11, 14, 63, 75, 93, 105].

Печеночная недостаточность приводит к нарушению, что уменьшает

гидрофобность липидов, изменяет их конформацию, приводя к образованию ковалентных сшивок между молекулами липидов или липопротеидов и белков. Вследствие этого повреждаются мембраны гепатоцитов, клеточные органеллы, ядерные мембраны [71, 45, 132].

При патологии печени происходит нарушение кровообращения и повышение проницаемости мембран и нарушается функция субклеточных структур. Так, в митохондриях снижается энергетический обмен, что приводит к изменениям электролитного и агрегативного состояния коллоидно-дисперсных систем цитоплазмы клеток, торможению окислительного фосфорилирования. В результате замедляется синтез белка, мочевины, гиппуровой кислоты. Некоторые ферменты изменяют свою активность, способствуя замедлению репаративных процессов в поврежденных клетках [154].

Сосудистые нарушения сопровождаются развитием портальной гипертензии и как отмечают [87], [29], что у больных гепатопатиями регистрируются клинические признаки такие как асцит, расширение вен пищевода и передней брюшной стенки, спленомегалия [52, 56, 162].

Трудность диагностики гепатитов у собак связана с тем, что их печень мало доступна непосредственному клиническому исследованию. Заболевания печени у собак с острым и хроническим течением характеризуются варьирующими клиническими симптомами, которые отражают степень поражения печени, затрагивающего более чем три четверти паренхимы [57, 96].

Гепатопатии часто (до 80% случаев) связаны с заболеваниями почек, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и центральной нервной системы [75]

К общим симптомам относятся в некоторых случаях повышение температуры тела до 40-42° С, если это связано с микробным фактором, участвующим в развитии болезни [70, 153].

Из неспецифических гепатитов чаще всего встречаются токсический и аллергический [63].

При этом к общим симптомам относятся: угнетение, снижение или потеря аппетита, жажда, рвота, повышение температуры тела на  $0,5^{\circ}\text{C}$ , увеличение объема печени, ее болезненность при пальпации, паренхиматозная желтуха. Слизистая оболочка и конъюнктивы окрашены в желтый цвет. Отмечается расстройство сердечно-сосудистой системы: число сердечных ударов уменьшается до 60...70 в мин. Моча цвета темного пива, [36].

При желтушной форме слизистые и кожные покровы имеют желтоватый цвет, отмечен зуд кожи, расчесы, повышение в крови уровня билирубина (свободного), [145].

Главным клиническим синдромом при гепатитах считается гипербилирубинемия, или желтуха, вследствие воспалительного гепатоцеллюлярного поражения и называется печеночной или паренхиматозной, при которой в крови повышается уровень конъюгированного (прямого) билирубина, что провоцирует гипербилируинурию и уменьшение выделения стеркобилина с калом, [123].

По данным R.G. Harrison [125] уровень билирубина при клинически выраженной желтухе превышает 25...50 мкмоль/л.

У собак, больных гепатитом, отмечается синдром печеночной недостаточности. Так по данным [11, 62, 129] выделяют малую печеночную недостаточность (гепатопривный синдром) и большую печеночную недостаточность (гепатаргия).

По течению печеночную недостаточность подразделяют на острую и хроническую [63].

Развитие острой печеночно-клеточной недостаточности в первую очередь возникает от воздействия общей интоксикации на центральную нервную систему и приводящей к массивному некрозу гепатоцитов с последующим нарушением основных функций печени [41].

Следствием этого возникает общая интоксикация, связанная с аутоинтоксикацией в условиях нереализуемой антитоксической функции печени.

Вслед за этим появляются массивные некрозы, в результате которых в кровь поступает большое количество гистаминоподобных веществ и накапливается избыток аминокислот [75].

При гепатитах нарушения углеводного обмена проявляются гипогликемией. Это обусловлено истощением депо гликогена в печени, нарушением липидного обмена, снижением способности организма поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови. Некоторые авторы [11, 97] выделяют три формы портальной гипертензии:

- подпеченочный блок, обусловленный аномалиями портальной вены, либо ее сдавливание опухолью, спазмами;
- внутripеченочный блок, который связан с диффузными заболеваниями печени, а также возможной аномалией или опухолевыми процессами;
- надпеченочный блок развивается при тромбозе печеночных вен и сдавливании их или каудальной полой вены, при правожелудочковой недостаточности и перикардите.

Для гепатитов характерно развитие внутripеченочного блока. Воспалительный процесс сопровождается набуханием и повышением давления внутри самой печеночной дольки, что приводит к сдавливанию как венозных, так и артериальных сосудов [63].

При портальной гипертензии происходит изменение проницаемости венозной стенки вследствие изменения давления с последующей транссудацией через сосудистую стенку. В дальнейшем развивается общий токсикоз, гепатоэнцефалопатия и печеночная кома, [72].

Д.Н. Казаков, В.И. Федюк [41] сообщают о возможности развития при гепатитах у собак персистирующих отеков, которые возникают на фоне нарушения белкового обмена.

Портальная гипертензия зачастую сопровождается гиперспленизмом, варикозным расширением вен пищевода (Шулутко Б.И., [97]; Wiederckehr J.C., et al. [158]).

По мнению А.С. Логинов [50] причинами развития ДВС-синдрома являются острые и подострые воспалительно-некротические и деструктивные процессы в печени.

M.Fontaine, B.Schloo [118] также указывают на возможность развития ДВС-синдрома при гепатопатиях у собак.

Развитие синдрома внутрисосудистого свертывания крови протекает в три стадии, [124].

I стадия - гиперкоагуляции. Происходит прогрессивное наращивание коагуляционного потенциала крови. Появление в крови достаточного количества активированного фактора X при отсутствии должного его инактивирования неуклонно ведет к превращению протромбина в тромбин и накоплению последнего в кровотоке.

II стадия - фаза нарастающей коагулопатии потребления. Эта фаза характеризуется нормокоагуляцией вследствие сочетания, с одной стороны, повышенного коагуляционного потенциала, а с другой - начинающегося потребления плазменных факторов свертывания (протромбина, фибриногена) и тромбоцитов.

III стадия сопровождается гипокоагуляцией и коагулопатией потребления. Быстрое нарастание концентрации тромбина приводит к образованию из фибриногена большого количества фибрин-мономеров, часть из которых не успевает полимеризоваться и, имея свободные связи, соединяется с молекулами фибриногена с образованием макромолекул.

Развивается состояние, когда взятая в пробирку кровь не свертывается часами, а кровотечение из сосудов носит неудержимый характер, [121].

V.D. Hultgren [127] считает, что в результате указанных нарушений в конечной фазе процесса может развиваться тяжелый геморрагический синдром, зачастую имеющий характер неудержимой кровоточивости.

В результате происходит снижение функции пищеварительной и дыхательной систем, отмечается потеря аппетита, появляется одышка, которые

обусловлены гипоксией и приспособительной реакцией при ацидозе, [118].

Кроме основных, перечисленных выше синдромов, необходимо отметить еще несколько, не столь часто встречающихся, но имеющих место и определенную клиническую значимость [117].

Таковым является печеночная энцефалопатия (Полизопуло З. [62], Рысс Е.С. [66]; Hardy R.M. [120]).

Ж.П. Котард [47] считает, что печеночная энцефалопатия - симптомокомплекс нарушений деятельности центральной нервной системы, возникающий при печеночной недостаточности и сопровождается следующими неспецифическими клиническими признаками, такими как анорексия, депрессия, летаргия, ступор, кишечные расстройства (птиализм, рвота, понос), желтуха, асцит, изменение поведения (агрессивность, истерия), атаксия, кружение на одном месте, бесцельная ходьба, прессинг головы, генерализованные двигательные припадки и зрительные нарушения (аневроз).

Д.Н. Казаков, В.И. Федюк [46] отмечают, что при гепатитах возможен синдром функциональной кишечной непроходимости. Главное место в ее развитии принадлежит прогрессирующему угнетению моторной функции вплоть до полного паралича кишечника. По их мнению, развитие функциональной кишечной непроходимости при гепатите тесно связано с нарушениями электролитного баланса.

Поскольку по данным К. Kimura [130], R.G. Harrison [122] потеря 1/3 внеклеточной воды приводит к значительному сгущению крови, увеличению периферического сопротивления сосудов, а также развитию коллапса, что приводит к увеличению осмотической концентрации внеклеточной жидкости и передвижению воды из клеток во внеклеточное пространство.

Развитие метаболического алкалоза при гепатитах собак напрямую связано с потерей водородных ионов и электролитов (в частности калия, натрия, хлоридов) с желудочным соком при рвоте (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., [37]).

В.Г. Головаха, О.А. Дикий [31], M.N. Berry [102] указывают на развитие при гепатите собак гепаторенального синдрома, характеризующегося сочетанной симптоматикой поражений печени и почек.

Поэтому при диагностике гепатитов следует опираться на сочетанную интерпретацию данных клинического осмотра, морфологических и биохимических исследований крови, кала, мочи, а также на результаты дополнительных методов исследования (цитологическое, гистологическое, ультразвуковое и др.).

### **2.3. Диагностика и дифференциальная диагностика гепатитов**

Симптомы гепатитов разнообразны, зависят от тяжести печеночной недостаточности - гепатомегалия, анорексия, истощение, ожирение, кожные болезни (пиодермия, алопеции), рвота, асцит, желтуха, полиурия, полидипсия и другие, [77].

Гепатомегалия обусловлена набуханием гепатоцитов в связи с их дистрофией, лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией, формированием узлов регенерации и фиброза, наличием очаговых поражений печени (абсцессы, опухоли), [51].

Общие и портальные нарушения гемодинамики клинически проявляются периферическими отеками, увеличением границ печени в каудо-вентральном направлении, болезненностью при проникающей и глубокой пальпации вследствие растяжения глиссоновой капсулы, [83].

Д.Н., Казаков, В.И. Федюк [40], сообщили о паралитической кишечной непроходимости, сопровождающей гепатит

Динамика клинических проявлений печеночной недостаточности состоит из нескольких фаз [60]:

- в продромальной фазе возникают угнетение, спазмофилия, анорексия, гиподинамия, тахикардия («гепатокардиальный синдром»), полидипсия,

диарея, цианоз, иногда геморрагический диатез;

- в фазе прекомы - спазмофилия, энцефалопатия, желтуха. В фазе ступора усиливается нервное угнетение, снижается кожная, болевая, тактильная чувствительности, судороги имеют клонический характер;

- в фазе неполной глубокой комы нарушаются кожные рефлексы, утрачиваются рефлексы на внешние факторы и судорожные симптомы, возможно наступление смерти. Иногда появляется специфический запах метилмеркаптана, сопутствующий острой печеночной дистрофии;

- в терминальной стадии печеночной недостаточности может возникнуть лихорадка.

Вследствие снижения синтеза гепатоцитами факторов свертывания крови, тромбоцитопении, усиления синтеза плазмينا из плазминогена и его действия на фибрин проявляются признаки коагулопатий - петехии, энтеральное кровотечение, геморрагический синдром, [19].

Следствием задержки образующегося секрета в гепатоцитах и нарушения оттока желчи является регургитация составных частей желчи в кровь, что провоцирует кожный зуд. Холестатические нарушения иногда провоцируют брадикардию, [30].

Иктеричность развивается при поражении желчных протоков, обтурации желчных путей. Иногда развивается клиническая картина гепатоэнцефалоза - депрессия, маневные движения, гипертермия, конвульсии, кома.

При печеночной недостаточности лабораторные исследования должны включать: морфологические, биохимические исследование крови, мочи, анализ асцитной жидкости и биопсия печени (при показаниях), [83].

Общеклинический анализ крови позволяет констатировать разнообразные изменения, зависящие от степени тяжести общего состояния организма при печеночной недостаточности. Так, в компенсированной стадии печеночной недостаточности регистрируются увеличение СОЭ, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, снижение гематокрита и вязкости крови, [55].



Ориентировочные данные функциональных нарушений печени можно получить методом Вельдмана, бромсульфалеиновой пробой, осадочными пробами (тимоловая, сулемовая). Бромсульфалеиновая проба позволяет оценить экскреторную функцию печени, [15].

Биохимические («печеночные») синдромные тесты при нарушениях гепатобилиарной системы можно подразделить на следующие группы:

- воспалительный синдром;
- синдром холестаза, из-за накопления метаболитов в плазме, которые в норме экскретируются с желчью фиксируется повышение содержания общего билирубина, щелочной фосфатазы, а также желчных кислот;
- цитолитический синдром, отражающий тяжесть и активность нарушений в печени, в плазме крови повышается содержание энзимов, освобождающихся из поврежденных клеток: АЛТ, АСТ, ЛДГ альдолазы;
- синдром гепатоцеллюлярной недостаточности (синтетической функции гепатоцитов): гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, снижение активности холинэстеразы;
- синдром «отключения» печени (портокавального шунтирования);
- тесты гепатоцеллюлярного канцерогенеза — повышение активности ГТТП, альфа-фетопротейна.

Б.И. Шулутко [96] наблюдал повышение содержания холестерина у людей при функционально компенсированных заболеваниях печени до развития печеночной недостаточности, а в случаях выраженной печеночной недостаточности его содержание понижалось.

При печеночной недостаточности в моче отмечается протеинурия, индиканурия, глюкозурия, кетонурия, возрастание уробилинурии и билирубиноурии, повышается содержание клеточных элементов крови и эаггелия. Снижается выведение с мочой натрия, [81].

У молодых собак свидетельством заболевания печени является появле-

ние в моче урата аммония или аммоние-магниевого фосфата, что может быть связано с наличием порто-системного шунта конгенитальной природы, [42].

Необходимо отметить относительно низкую информативность лабораторного тестирования мочи в диагностическом и прогностическом отношениях, [57].

Дифференциальный диагноз с перитонитом, опухолевыми поражениями серозных оболочек можно провести с помощью анализа асцитной жидкости – при этом в ней исследуется плотность, содержание белка и цитологический состав, [59].

Инструментальные методы при диагностике патологий печени включают рентгенологическое и ультразвуковое исследования, эзофагогастроскопию, эхо- и электрокардиографию (при подозрении на первичное заболевание сердечно-сосудистой системы) и другие, [53].

При подозрении на наличие портосистемного шунта, шунтов в самой печени [90], рекомендуют проведение ангиографии печени, селезенки, брыжейки для определения локализации его образования. Ультразвуковое исследование печени позволяет определить ее размер и объем, а также очаги разной эхогенности.

Кроме того, данный метод позволяет проводить прицельную биопсию печени и обнаружить асцит даже при небольшом скоплении жидкости [100, 166].

По данным [22], при сравнении диагностической точности УЗИ и радиоактивного метода (сцинтиграфия) в 95% случаев диагнозы, поставленные с использованием УЗИ, подтвердились.

Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования желчного пузыря близка к 100%, [51, 10, 48, 65, 74].

При этом акустическая картина печени оценивается по размеру, акустической однородности ткани, величине и распределению отраженных эхосигналов ткани, визуализации внутripеченочных сосудов.

Учитывая разнообразие клинических проявлений токсических гепатитов у собак, представляется актуальным рассмотреть перечень основных и дополнительных методов исследования при постановке диагноза, диагностировать отдельные нозологические заболевания печени затруднительно, поскольку они практически никогда не проявляются выраженной симптоматикой, [62, 68, 72, 75, 120, 157].

Для постановки диагноза необходимо использовать принцип комплексной диагностики, [67].

Результаты исследования периферической крови являются важными, поскольку у больных с тяжелым течением изменения этих показателей встречаются часто. Отмечается уменьшение числа эритроцитов и количества гемоглобина, [62, 138].

У больных токсическим гепатитом собак наиболее часто число лейкоцитов уменьшено, то есть наблюдается лейкопения. Увеличение числа лейкоцитов и СОЭ обычно свидетельствует о присоединении осложнений. Тромбоцитопения при заболеваниях печени встречается чрезвычайно часто и в основном обусловлена гиперспленизмом, [62, 122].

Для ранней диагностики токсического гепатита Б.В. Уша с соавт. [82] рекомендуют проводить определение ферментов в сыворотке крови - активности глютаминощавелевокислой трансаминазы, лактатдегидрогеназы и др., уровень которых при гепатите повышается в 2,3...3,3 раза.

Ф. Гарнье [27] предлагает использовать аланинаминотрансферазы (АлАТ, АЛТ) для диагностики болезней печени. При этом количественный показатель контролируемого АлАТ у больного животного гораздо ниже 100 Е/л.

В то время как по данным некоторых авторов [28, 111] нормальный уровень фермента в крови составляет 40...50 Е/л.

Б.В. Уша [75] считает, что аминотрансферазы являются наиболее чувствительными (как индикаторы) в ранний период слабого поражения пече-

ни.

О чем также свидетельствуют данные Р.И. Высоцкого [25], который отмечает, что особенно резко повышается активность АЛТ в сыворотке крови при гепатите. Активность АЛТ увеличивается уже в инкубационном периоде заболевания, что имеет большое диагностическое значение.

По мнению многих авторов [67, 134] повышение уровня АЛТ в сыворотке крови собак, больных гепатитом, происходит в 5,8 и выше раз.

Следует отметить, что такой показатель как уровень общего белка в последнее время утратил свою диагностическую ценность, хотя некоторые авторы [57, 135] указывают, что при острой и хронической печеночной недостаточности имеет место снижение этого показателя.

Снижение уровня белков в плазме отражает нарушение синтеза белков в печени, хотя может быть вызвано уменьшением объема циркулирующей плазмы и потерей белка через кишечник или с мочой, [47, 50, 146].

Существует точка зрения многих авторов, что в диагностике заболеваний печени большое значение имеют не уровни отдельных фракций белков, а их соотношения, [55, 136].

При этом уровень альбумина в крови позволяет оценить тяжесть поражения печени.

В.Д. Hultgren [124] отмечает, что так как альбумин образуется исключительно в печени, то при ее паренхиматозных повреждениях содержание этой белковой фракции сыворотки уменьшается, вследствие чего нарушается соотношение между альбуминами и глобулинами сыворотки.

Существует точка зрения R.G. Harrison [122], что если гипоальбуминемия отражает хронизацию печеночной дисфункции, то увеличение протромбинового времени может служить маркером тяжести острой дисфункции печени.

Самым распространенным показателем выяснения экскреторной функции печени является определение билирубина в сыворотке крови. Ги-

пербилирубинемии, имеющую печеночное происхождение, можно принять, если более 50% общего билирубина составляет конъюгированный. Ее рассматривают как гемолитическую, если более 80% общего билирубина представлено неконъюгированным пигментом, [96].

Однако целый ряд авторов [26, 31, 34, 62, 144] считают, что деление на прямой и непрямой билирубин в настоящее время не привлекает к себе большого внимания в практической работе практикующего ветеринарного врача.

При этом В.Н. Митин [57] считает, что внутripеченочные формы холестатического синдрома связаны в основном с острыми гепатитами, либо с выраженными обострениями хронических гепатитов, включая циррозы печени, поэтому наиболее чувствительным тестом является определение уровня щелочной фосфатазы.

По данным Ф. Гарнье [27, 28] повышение уровня желчных кислот является высоко специфичным тестом, указывающим на печеночный холестаз.

Если желчные кислоты деконъюгируются бактериями тонкой кишки, то образующиеся при этом свободные желчные кислоты всасываются. Этим частично объясняется синдром мальабсорбции, осложняющий течение гепатитов, которые сопровождаются стазом кишечного содержимого и усиленным ростом бактерий в тонкой кишке, [98].

В тоже время, по мнению [111] использовать бромсульфалеиновый или другие подобные тесты не перспективно по сравнению с биопсией печени, [113].

Основными показаниями к пункционной биопсии или цитопункции печени являются: острый гепатит, лекарственный гепатит, хронический гепатит, цирроз печени и портальная гипертензия, внутripеченочный холестаз, инфекции, очаговые поражения печени, гепатомегалия или повышение уровня ферментов неясной этиологии, [53].

Б.В. Уша [76] считает, что биопсия печени позволяет не только под-

твердить или уточнить диагноз, но и нередко установить его. Данные, полученные при пункционной биопсии, оцениваются в сочетании с клинической картиной и данными биохимических исследований.

Л.К. Соколов [69] сообщают, что применение прицельной биопсии является достаточно сложным, но во многих случаях единственно возможным методом для точной постановки диагноза.

Ценность биопсии возрастает при взятии трех образцов ткани в результате последовательного изменения направления иглы без полного извлечения ее, [132, 135].

S.E. Raper [147] указывает, что ограничениями цитопункции печени являются: относительная недостаточность информации в отношении архитектоники ткани, обеднение мазка клеточным материалом или его непрезентативность и некротический характер некоторых повреждений. Основными причинами неинформативности биопсии являются малые размеры полученного образца ткани, отсутствие в нем порталных трактов, очаговость поражения печени и неопытность морфолога, [50].

Диагностика гепатитов у собак должна основываться на комплексном цитологическом исследовании, которое является быстрым и информативным методом при патологических процессах в печени, в том числе и при постановке окончательного диагноза на гепатит.

Пунктат печени здоровой собаки включает в себя клетки печеночной паренхимы, клетки красной и белой крови, а при патологии другие клетки и ядерные элементы. Гепатоцитограмма собак отражает процентное соотношение печеночных клеток и ядерных элементов.

## **2.4. Общие принципы терапии гепатитов**

Согласно литературным данным [1, 8, 20, 23, 82, 93] лечение собак, больных гепатитом, должно быть комплексным, с обязательным назначени-

ем средств этиотропной и патогенетической терапии.

Если известны этиологические факторы, то проводят соответствующую этиотропную терапию, [2, 40].

Большое внимание уделяют диетическому питанию больных животных, [60].

По их мнению, синдром нарушенного питания устраняют путем назначения голодного режима в течение 24 часов со свободным доступом к воде. В этот период широко применяют отвары шиповника, цветков ромашки, тысячелистника, бессмертника и других растений, [16].

В рацион вводят небольшими частыми порциями рисовую, геркулесовую или манную каши, куриный или говяжий фарш-1-2 столовые ложки. Необходимо увеличить число приемов пищи, исключая жирное мясо и другие жирные корма. Следует учитывать, что одностороннее мясное или углеводное кормление приводит к обеднению печени гликогеном.

Затем добавляют к указанному рациону свежие теплые в небольшом количестве нежирные кисломолочные продукты (кефир, простоквашу, молоко, творог), вареные овощи, которые задают в протертом виде (морковь, капусту, картофель в измельченном виде).

Основные принципы фармакологической коррекции печеночной недостаточности:

- устранение (при возможности) выявленной причины заболевания, [79];
- поддержание гомеостаза, [84];
- детоксикация, [89];
- регенерация гепатоцитов, [62, 9, 63, 91].

Необходимыми условиями для лечения гепатопатий являются диетотерапия, фармакологическая коррекция, физический покой.

Для фармакологической коррекции различных заболеваний органов гепатобилиарной системы в зависимости от этиологических факторов, осо-

бенностей патогенеза и клинических проявлений используются лекарственные препараты, которые условно можно разделить на следующие группы:

- гепатопротекторы, [85];
- антиоксиданты, [94];
- противовирусные (иммуностимуляторы) и антимикробные препараты, [99];
- желчегонные препараты, [80];
- препараты, повышающие дезинтоксикационную функцию печени (антидоты, адсорбенты) и влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты, анаболики, адаптогены), [9, 49, 54, 122].

*Классификация гепатопротекторов:*

- препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды: силибинин, хофитол, гепабене, легалон, карсил, катерген (цианиданол), ЛИВ-52 (гепалив) и другие, [25, 133];

- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды: эссенциале, фосфоглив, эсливер, эплир, [16];

- органопрепараты животного происхождения: гидролизат печени си-репар, изолированные гепатоциты и их сочетание с панкреатитами, спленоцитами (гепатосан, гесплен, гептрэн), [20, 23];

- препараты разных групп: бемитил, адеметионин, кислота липоевая (тиоктаcid), гепамерц (орнитин), урсодезоксихолевая кислота (урсофальк), нестероидные анаболики (метилурацил, пентоксил, натрия нуклеинат), [39].

Препараты, содержащие флавоноиды, чаще всего производят из расторопши пятнистой, основным компонентом которой является силимарин. Силимарин представляет собой смесь 3-х основных изомерных соединений - силибинина, силикрстина и силидианина, [26, 27].

Т.А. Ажунова [2] и другие авторы [15] объясняют лечебную активность флавоноидов их стабилизирующим, антиоксидантным действием на мембранные фосфолипиды и лизосомы.



Флавоноиды также нормализуют холестериновый обмен, способствуют восстановлению желчеобразования, [20, 55].

Силибинин стабилизирует мембраны клеток печени и повышает их сопротивляемость к разрушению, снижая активацию фосфолипаз и связывая радикалы.

Поддержание дезинтоксикационной функции печени силибинином происходит стимуляцией им роста содержания восстановленного глутатиона (ведущего компонента буферной системы клетки) в органе. Метаболическое действие силибинина состоит в активации синтеза протеинов и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. При острой печеночной недостаточности эффективно внутривенное введение растворимой формы силибинина «легалонсил», [23].

При патологических состояниях печени отмечается повреждение мембран гепатоцитов, поэтому патогенетически обосновано назначение терапии, обеспечивающей торможение процесса деструкции клеток и оказывающей регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран, например препарата гесплен, [9].

Использование внутрисосудистого, внутрибрюшинного или подкожного введения аллогенных и ксеногенных гепатоцитов при экспериментальной печеночной недостаточности продемонстрировало эффективность этого подхода, подтверждающегося снижением гибели животных и увеличением средней продолжительности жизни, [58].

Однако были отмечены побочные реакции при внутриартериальном и внутривенном введении: исчезновение клеток из кровотока, эмболизация мелких сосудов, нарушающая гемодинамику и лимфоциркуляцию в близлежащих от места введения тканях, [16].

У некоторых животных развивались аллергические реакции немедленного типа (анафилактический шок). При подкожном введении («подкожный клеточный диализ») изолированных гепатоцитов в межфасциальный

промежуток аллергические реакции не отмечались, так как дерма и фасции в данном случае выполняют роль биологических полупроницаемых биомембран. Данный способ введения также исключает органную миграцию трансплантированного материала, [147].

Успешно подкожное использование изолированных гепатоцитов введением клеток под капсулу прямой мышцы у детей, [97].

В 1982 г. Г.Е. Островерхов с соавт. [59] сообщили о возможности трансплантации в эксперименте изолированных живых гепатоцитов через портальную систему в печень для лечения острой печеночной недостаточности. В исследованиях на животных с острой печеночной недостаточностью было показано, что при введении взвеси гепатоцитов под определенным давлением, с определенной скоростью и концентрацией, происходит фиксация изолированных гепатоцитов в печени. Трансплантированные в печень гепатоциты попадают в синусоиды, где могут выполнять свои органоспецифические функции, так как они находятся в благоприятных условиях и контактируют с портальной кровью. Повторяя внутривенное введение взвеси гепатоцитов 3-4 раза, авторы добились увеличения случаев выживания животных до 80-95%.

В ветеринарной практике доступно включение изолированных гепатоцитов в диализирующую среду для проведения перитонеального диализа при терапии печеночной недостаточности, [82, 84, 85, 102].

Применение гемодиализа и гемосорбции в ветеринарии затруднительно в связи с недостаточным объемом крови у собак, особенно мелких и средних пород, для проведения этих процедур, [106].

Также доступно, неинвазивно энтеральное применение клеточных препаратов. Эффективность терапии клеточными препаратами выше при комбинированном использовании препаратов из гепатоцитов и спленоцитов, [78, 89, 108, 81, 26, 27].

Факт свободнорадикального окислительного повреждения мембран ге-

патоцитов делает использование антиоксидантов важным звеном терапии гепатопатий, [28, 68, 114].

Эффективны антиоксиданты селенит натрия и витамин Е, растительные флавоноиды, [115].

Антиоксиданты можно классифицировать и как гепатопротекторы, в медицине их часто применяют для профилактики возникновения ятрогенного гепатита при лечении препаратами, обладающими токсичными свойствами, [23, 28, 56, 137, 143].

Симптоматическая, заместительная терапия предусматривают использование мочегонных средств при асците, коррекцию водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса смесью солевых (растворы Бакстера, Рингера-Локка, Трисоль) и дексгрозных растворов (реополиглюкин, реоглюман, волекам), витамины группы В, С, К; ацетата цинка, препаратов калия. В случае асцита на фоне выраженной гипопроотеинемии для повышения онкотического давления плазмы инфузируются аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, [21, 107].

Есть данные об эффективности применения при печеночной недостаточности препаратов из печени свиньи, [29, 30].

В ветеринарии широкое распространение получили также такие гепатопротекторные препараты как эссенциале, легален, сирепар, которые способствуют восстановлению поврежденных клеточных мембран, нормализации нарушенных функций гепатоцитов, [13, 56].

По сведениям отечественных исследователей [63, 70, 74, 81, 163], центральное место в базисной терапии занимает капельное инфузионное лечение, целью которого является, связывание биологически активных веществ и токсинов макромолекулярными соединениями.

Н.М. Вавилова [20] для лечения рекомендует использовать регидратационные солевые буферные растворы (натрия хлорида, Рингера), в том числе дополненные калием в форме хлорида калия (20-40 mEq/l перфузная

смесь).

Б.Б. Уша и др. [82] предлагают применять при печеночной недостаточности перитонеальный диализ как способ эффективной дезинтоксикационной терапии.

По мнению М.В. Willis [164] следует при болезнях печени рекомендовать введение коллоидных растворов, способствующих удержанию воды вводимого раствора, поступлению тканевой жидкости в кровеносную систему.

В современной лечебной практике фитотерапия находит широкое применение.

Это связано с рядом причин, во-первых, высокая их эффективность, во-вторых, относительно дешевая стоимость, в-третьих, владелец животного сам может приготовить лекарственное средство и применить его с лечебной целью без вреда для животного, еще до осмотра собаки ветеринарным врачом, [48, 58].

Обращаем внимание на сообщения отечественных исследователей [20] о применении фитотерапии при болезнях печени в виде отваров и настоев. Состав сборов включает в себя такие лекарственные растения как горец птичий (*Polygonum aviculare*), девясил высокий (*Inula helenium*), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), лопух большой (*Arctium lappa*), пижма обыкновенная (*Tanacetum vulgare*), ромашка аптечная (*Chamomilla recutita*), тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*), череда трехраздельная (*Bidens tripartita*), шалфей лекарственный (*Salvia tesquicola*), шиповник коричный (*Rosa majalis*), мята перечная (*Mentha piperita*), полынь горькая (*Artemisia absinthium*), фенхель обыкновенный (*Foeniculum vulgare*).

Назначение антибиотиков перорально в случае заболевания печени необходимо для подавления микрофлоры толстого отдела кишечника, что позволяет снизить концентрацию аммиака, образование летучих жирных кислот и превращение метионина в метилмеркаптан. Это также позволяет сни-

зять частоту клинических симптомов энцефалоза, [65].

По сообщениям [40] из антибиотиков большим преимуществом обладают ампициллин, амоксициллин и цефалоспорины. Аминозины (неомицин, канамицин), назначаемые перорально, не адсорбируются и осуществляют локальное воздействие на кишечную флору, ограничивая тем самым образование аммиака.

По мнению [72] метронидазол обладает аналогичными свойствами. Тетрациклины, макролиды, сульфаниламидные препараты не рекомендуются при болезнях печени в связи с их биотрансформацией в этом органе и отрицательным воздействием на ее функцию.

В случае асцита показано применение диуретиков, воздействующих на петлю Генле (фуросемид), [165].

В последние годы с целью восстановления кишечного пищеварения применяют лактулозу. Это - синтетический дисахарид, при применении не метаболизируется и не абсорбируется в тонком отделе кишечника.

Глюкокортикоиды при заболеваниях печени применяются с целью стимуляции общего состояния организма, а также для лечения нарушений в деятельности печени [74]. Преднизолон предпочтительнее преднизона, так как в печени последний трансформируется в преднизолон, то есть в активную форму.

М.В. Уколова [72] при лечении собак, больных гепатитом, рекомендуют соблюдать следующие принципы: уменьшить болезненные проявления гепатита; предупредить переход заболевания в хроническую форму не допустить развитие печеночной комы и других осложнений.

Важным практическим аспектом изучения обменных нарушений при гепатите у собак следует считать разработку критериев тяжести и поиск эффективных методов лечения печеночной недостаточности, [68, 123, 139].

Таким образом, все вышеизложенное показывает, что гепатит до сих пор остается достаточно сложной проблемой клинической ветеринарной

медицины. Высокий процент заболевания обуславливает актуальность разработки эффективных мероприятий по снижению уровня возникновения, особенно токсического гепатита, как наиболее часто встречающейся формы печеночной недостаточности у собак.

### 3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования служили собаки разных пород и возраста в период с 2005...2011гг. Клинические наблюдения и исследования проводились в ветеринарных клиниках различных форм собственности г. Балакова, г. Вольск, г. Саратова, г. Энгельса, а также Учебно-научно-технологическом центре «Ветеринарный госпиталь» ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ им. Н. И. Вавилова».

Диагноз на гепатит ставили комплексно, учитывали клинические данные, морфологические, биохимические и иммунологические исследования крови, а также цитологические, гистологические и бактериологические результаты.

За период с 2005 по 2011 гг. клиническому осмотру подвергнуто 1509 собаки, больных различными инфекционными и незаразными болезнями, из них у 1274 животных были выявлены отклонения со стороны пищеварительной системы, а у 235 собак был поставлен диагноз гепатит.

Для диагностики инфекционного гепатита собак использовали иммуноферментный анализ, основанный на выявлении антигенов аденовирусов в материале от больных животных. Для постановки ИФА использовали наборы фирмы «НПК Нарвак».

За подопытными собаками с острым и хроническим течением токсического гепатита было установлено постоянное клиническое наблюдение, при этом учитывали процент заболеваемости, выздоровления и падежа. Ежедневно проводили клиническое обследование собак, больных гепатитом, а лабораторные исследования проводили один раз в 5...6 дней.

Диагностические мероприятия включали: сбор анамнеза, клинический осмотр животных, исследование мочи, гематологическое и биохимическое исследование крови. Для получения информации о предшествовавшем забо-

леванию периоде жизни животного учитывались порода, возраст; данные о вакцинациях, контактах с другими животными, составе рациона, применяемых медикаментах, перенесенных ранее заболеваниях.

Исследование крови проводилось в лаборатории Учебно-научно-технологического центра «Ветеринарный госпиталь» на анализаторе HC 5710: определялись гематокрит, СОЭ, содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкограмма.

Биохимические исследования крови проводили на анализаторе Stat Fax и включали определение содержания в сыворотке крови общего белка и его фракций, фракций билирубина, холестерина, мочевины, каталитической активности ферментов, глюкозы крови, резервной щелочности плазмы крови.

Общий белок сыворотки крови осуществляли унифицированным методом по биуретовой реакции. Количественное содержание глюкозы высчитывали посредством глюкозооксидазного метода. Определение концентрации общего кальция проводили унифицированным методом по цветной реакции с крезолфталеинкомплексом, фосфора по восстановлению фосфорномолибденовой гетерополикислоты.

Активность аминотрансферазы высчитывали унифицированным методом по оптимизированному оптическому тесту, целостность фосфотазы-методом гидролиза аминокрахмалом со стойким крахмальным субстратом.

Содержание билирубина определяли по диазореакции в присутствии акселератора (метод Эндрассина-Клегорна-Грофа, 1972). Определение креатинина проводили унифицированным методом по цветной реакции Яффе (метод Поппера, 1972), холестерина – энзиматическим колориметрическим методом (J. Siedel, 1983).

Выясняя вопросы тяжести течения токсического гепатита у собак,



особое внимание уделяли проведению цитологического исследования по приведенной ниже методике исследования пункта печени. После уточнения топографии печени относительно костных образований (ребра, позвонки) проводили пункцию и забор клеточного материала паренхимы (таблица 1).

У небольших собак использовали иглы от простых одноразовых шприцев, у более крупных — иглы от периферических одноразовых катетеров. Волосистой покров на месте прокола выбривали, кожу обрабатывали спиртовым раствором йода. Иглу плотно одевали на шприц, на длинной игле ставили отметку, до которой необходимо вводить иглу в глубину тканей. Одной рукой кожу смещали в сторону, другой производили прокол и вводили иглу перпендикулярно коже на нужную глубину, после чего производили аспирацию шприцем, при этом незначительно смещали вперед, назад и в стороны. После этого поршень шприца отпускали и выводили иглу из тканей. Иглу снимали со шприца, в который набирали воздух, снова надевали иглу и выдували содержимое иглы или канюли на подготовленное стекло.

Таблица 1 – Алгоритм ультразвуковой диагностики заболеваний печени у собак

Состояние органа	Размеры	Контуры	Эхогенность ткани	Сосудистый рисунок	Примечание
1	2	3	4	5	6
Нормальная печень	Не выступает за пределы реберных дуг	Четкие, ровные, печеночные доли хорошо разграничены	Шероховато-зернистая однородная, умеренно гипозоногенная эхоструктура	Хорошо выражен	Эхогенность сопоставима с корковым слоем почек

Нормальный желчный пузырь	Варирует в зависимости от давности приема пищи	Четко ограниченная структура округлой или овальной формы	Анэхогенное содержимое	Желчные протоки визуализируются только в области ворот	Толщина стенки 1-2 мм
Острый гепатит	Увеличение, иногда норма, капсула утолщена	Ровные	Снижение, неоднородность структуры.	Обогащен за счет более четкой визуализации стенок печеночных вен	Часто протекает одновременно с холециститом
Хронический гепатит	Увеличение или норма	Ровный, хорошо видимый на всем протяжении	Увеличена, разнотелые участки неоднородной структуры	Обеднение	Часто протекает одновременно с холециститом
Цирроз	Уменьшена, начальные стадии может быть увеличение	Неровные возможна нечеткая визуализация капсулы	Диффузно неоднородная, участки повышенной эхогенности на фоне участков пониженной эхогенности, (регенеративные узелки)	Обеднен, могут выявляться признаки портальной гипертензии	Может присутствовать значительное количество жидкости в брюшной полости
Очаговый фиброз	Не изменены	Ровные, капсула визуализируется хорошо	Диффузные участки повышенной или неоднородной эхогенности - очаги фиброза	Нет расширения сосудов	
Жировая дистрофия печени	Часто увеличение	Ровные, часто нечеткая визуализация капсулы	Эхоструктура однородная или слабозернистая, повышение эхогенности измененного участка	Обеднение	Ослабление в дальней зоне, необходима дифференциальная диагностика от новообразований печени

Холе- цистит	Варьи- рует	Утолщение стенки пу- зыря,	Усиление экзогенности содержи- мого; наличие включений с высо- кой экзогенностью	Рубцовые изме- нения в области шейки
-----------------	----------------	----------------------------------	--	--

Из полученного материала делали мазок, который окрашивали готовым красителем «гемокрафиксом». При малом увеличении находили моно-  
слойные участки, а затем мазок исследовали при большом увеличении.

В цитопунктате печени обращали внимание на: клеточный состав (эритроциты, нейтрофилы, эозинофилы, эпителиальные клетки, макрофаги, атипичные клетки, бактерии); однородность клеток одного класса (размер и форма клеток, соотношение размера цитоплазмы и ядра, форма, восприимчивость к красителям, размер ядра, различия в форме и размере ядер, наличие множественных ядер, их деформация, форма и размер ядрышек, наличие вакуолей и митозов). Между изготовлением мазков из цитопунктата печени и обработкой их проходит не более часа, что обеспечивает его использование в ветеринарных лабораториях и лечебницах.

Лечение собак, больных гепатитом, проводили комплексно с обяза-  
тельным назначением средств этиотропной и патогенетической терапии.

Были созданы две контрольных и шесть подопытных групп по 10 го-  
лов в каждой. Эффективность лечения собак подопытных групп оценива-  
лась в динамике по сравнению с контрольной группой.

Лечение собак контрольной группы проводилось с использованием  
традиционных препаратов. Во всех группах собак, больных токсическим ге-  
патитом, назначалась строгая диета на период от 3 недель до 3 мес. Увели-  
чивали число приемов пищи и не перегружали желудочно-кишечный тракт  
обильным количеством корма.

Для лечения собак, больных токсическим гепатитом, назначались ле-  
карственные препараты в зависимости от тяжести течения болезни. Были  
созданы контрольная и четыре подопытные группы.

Собак контрольной группы лечили по схеме 1.

1-ю и 2-ю подопытные группы с хроническим течением болезни лечили по схеме 1, а 3-ю и 4-ю подопытные группы - с острым течением - лечили по схеме 2.

Коррелирующая терапия печеночной недостаточности проводилась с использованием клеточного препарата гесплен и гомеопатического препарата хепель (производство «Heel», Германия).

Препараты применяли в соответствии с утвержденным Департаментом ветеринарии «Временным наставлением по применению гесплена в ветеринарии» (№13-5-2/595 от 26.04.1996 г.) и «Техническими условиями на препарат гесплен» (30.04.1996 г.) в дозе 125 мг/кг перорально трижды в сутки в течение 5 суток, хепель по 1 таблетке трижды в сутки в течение 5 суток (таблица 2).

**Таблица 2 - Принципы интенсивной терапии токсического гепатита у собак**

Мероприятия	Цель проводимых процедур	Медикаменты
Устранение гиповолемии	Нормализация водно-электролитного баланса, восстановление нормального кровообращения, устранение отека	Реополиглюкин, глюкоза, 10,0 %-альбумин, эуфиллин
Ликвидация пареза кишечника, подавление печеночной микрофлоры	Улучшение печеночного кровотока, сдерживание роста аммиак-образующих бактерий, увеличение оттока из крови аммиака в кишечник	Лактулоза, клизмы, пища с содержанием клетчатки, гепатопротекторы, антибиотики
Борьба с печеночной гипоксией	Печеночная оксигенация	Пангамовая кислота, кокарбоксилаза, липоевая кислота, натрия оксипутират, гепатопротекторы
Инфузионная терапия	Улучшение энергитических процессов, связывание аммиака в крови, ингибшца протеаз в лизосомах	Глюкоза, аргинина хлорид, глутаминовая кислота, растворы малата, гепатопротекторы, антипротеазные препараты

Терапевтическая активность препаратов сохраняется до 1,5 суток, остаточные продукты метаболизации препаратов экскретируются из организма к концу 2 суток.

Всего клиническому исследованию подвергнуты 235 собаки разных пород с симптомами острого и хронического гепатита. Контролем служили клинически здоровые собаки разных пород (n=15). Все собаки со спонтанными гепатитами подвергались тщательному клиническому обследованию.

Статистический анализ полученных результатов проводился по стандартным программам Microsoft Excel XP с вычислением коэффициента достоверности по Стьюденту.

## **4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **4.1. Распространение острого и хронического токсического гепатита у собак.**

Для определения распространенности гепатитов среди заболеваний собак проведено изучение структуры заболеваемости собак и структуры гепатопатий по данным ветеринарных клиник различных форм собственности Саратовской области.

За период с 2005...2011 гг. в клиниках г. Саратова, г. Волск, г. Балакова, г. Энгельса проходили курс лечения 1509 собак: 733 суки и 776 кобелей, соответственно 48,6 % и 51,4 %.

Заболеваемость гепатитами отмечена в 235 случаях (15,57 % всех случаев обращений в клинику).

Наиболее часто из всех патологий печени регистрировали острый гепатит на почве интоксикации (47,7%) и хронический гепатит, который возник вследствие инфекционных и инвазионных заболеваний (36,9 %).

У 25,4 % собак диагностирован гепатит, ятрогенной этиологии, так как в анамнезе животных выявлялась предшествующая заболеванию терапия гепатотоксичными препаратами (тетрациклином, винкристином, ивомеком, канамицином, преднизолоном, парацетамолом).

Анализ многолетних наблюдений и исследований показал, что гепатит регистрировали в 2005 году у 11,91 % животных, а в 2010 году – 32,1 %. Незначительное снижение (18,25 %) произошло только в 2006 году, после чего наблюдается четко выраженная тенденция роста заболеваний печени.

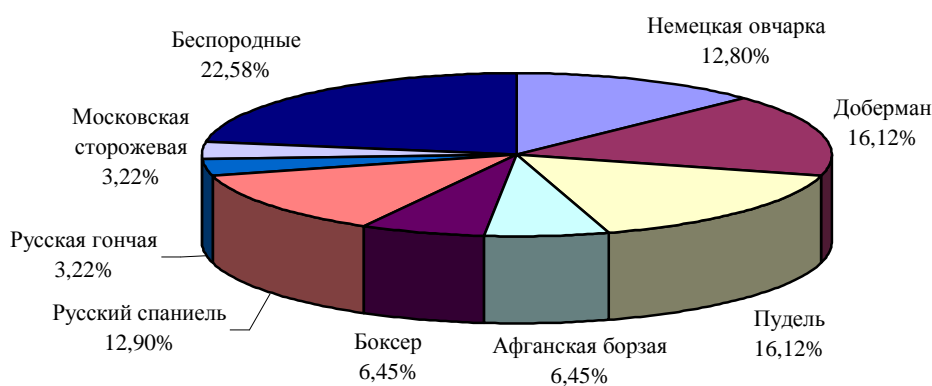
Следует отметить, что число гепатитов у сук всего за 5 лет (2006 - 2011 гг.) выросло в 2,31 раза.

Из 1509 обследованных собак гепатиты различной этиологии установлены у 235 животных или 15,57 % (таблица 3).

**Таблица 3 - Распространение гепатита различной этиологии у собак  
(официально зарегистрировано в амбулаторных журналах  
ветеринарных клиник различных форм собственности)**

Районы экологического риска	Поступило больных собак, кол-во	Гепатиты	
		Кол-во	%
г. Балаково	297	42	14,14
г. Энгельс	328	45	13,72
г. Вольск	300	38	12,67
г. Саратов	584	110	18,85

Нами выявлена породная предрасположенность к хроническому гепатиту (рисунок 1) (по данным амбулаторных журналов ветеринарных клиник).



**Рисунок 1 - Распространение гепатита у собак в зависимости от породы**

Наибольшая предрасположенность к гепатитам встречается среди собак породы немецкая овчарка 12,8 %, русский спаниель 12,9 %, пудель и доберман – 16,12%, а также у беспородных собак – 22,58%.

Проведенные исследования позволили нам сделать предположение о наличии определенных групп риска в отношении возникновения гепатита в зависимости от возраста.

На первом этапе исследований рассматривалась общая картина болезни в зависимости от возраста, но без учета средней продолжительности жизни животных разных групп.

Анализируя данные, обращает внимание то, что среди мелких пород гепатит отмечали у беспородных и помесных собак, пуделей, ирландского сеттера, курцхаара, таксы и пекинеса.

У собак средних пород гепатит диагностировали у добермана, немецкой овчарки, лайки, фокстерьера, колли, эрдельтерьера, стаффордширского терьера и бультерьера, а у тяжеловесных собак гепатитом болели ротвейлер, ньюфаундленд, а другие породы реже (таблица 4).

Для собак средних пород массой 21...40 кг: выделяется возрастная группа от 5 до 8 лет; в отношении острой формы гепатита отмечена возрастная категория в 9 и 11 лет, а хронического гепатита в 8 лет.

**Таблица 4 - Влияние массы тела собак на частоту возникновения гепатита**

Группы сук по массе (стандарт породы), кг	форма гепатита (n = 235)		
	Острая	Подострая	Хроническая
До 20 кг	42	19	36
От 21 до 40	32	16	35
Более 40 кг	20	13	22
Всего	94	48	93

Для собак крупных пород показатели не характерны из-за малого количества наблюдаемых животных (таблица 5).



**Таблица 5- Возрастная динамика распространения у собак с гепатитами различной этиологии**

Возраст собак (годы)	Гепатиты	
	п	%
1 – 3	47	20,00
4 – 6	41	17,45
7 – 10	67	28,51
Св.10	80	34,04
Итого	235	100,0

У мелких пород количество животных с диагнозом острый и хронический гепатит по сравнению с количеством животных более крупных определялся значительно реже.

Это можно объяснить некоторой породной предрасположенностью сук мелких пород к развитию эндокринологическим изменениям, а позднее и к гепатиту при нарушениях условий содержания собак.

**Таблица 6 - Степень распространения различных форм токсического гепатита у собак**

Форма гепатита	Количество пациентов	Процент, %
Острая	26	33,76
Подострая	18	24,67
Хроническая	33	41,57
Итого	77	100

Животные с диагнозом острый токсический гепатит формировали возрастную группу от 3 до 7 лет (таблица 6).

В этом возрасте наблюдается начало периода установки половой и физиологической зрелости у животных данной породы и проявление предрасположенности к развитию гепатита.

С возрастом снижалась вероятность зависимости клинических форм токсического гепатита от физиологического состояния, и увеличивалось число животных, с проявлением признаков патологии.

Этот период жизни собак можно вполне принять за критический период, в ходе которого, происходят серьезные эндокринологические изменения в организме, что способствует при определенных нарушениях условий существования животных развитию гепатита (таблица 7).

Хотя, по данным литературы, наличие возрастных гормональных изменений не приводятся, но, по нашему мнению, проявление клинических признаков эндокринных изменений в совокупности с поведением родителей собак и выявленный нами критический период у мелких пород требует дальнейшего экспериментального подтверждения.

**Таблица 7 - Группы риска возникновения разных форм гепатита от возраста собак**

Возраст, лет	Гепатит							
	Субклиническая		Острая		Подострая		Хроническая	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1,5 – 3 (n=10)	1	10,0	5	50,0	2	20,0	2	20,0
3 – 5 (n=17)	2	11,7	6	35,3	3	17,7	6	35,3
5 – 7 (n=15)	-	-	5	33,3	3	20,0	7	46,7
7 – 11 (n=35)	-	-	16	45,7	10	28,6	9	25,7

На наличие такого периода мы будем обращать внимание при исследовании других весовых и породных групп.

Связанный с этим период увядания половой функции, по-видимому, должен иметь разные возрастные границы, что, безусловно, отражается на предрасположенности к гепатиту.

Для животных более крупных пород, период гормональных изменений, должен соответствовать более раннему возрасту. Эта группа животных в отношении риска возникновения токсического гепатита не имеет выраженных возрастных границ (таблица 8).

**Таблица 8 - Группа риска возникновения токсического гепатита у собак в зависимости от сезона года**

Сезон года	Гепатит							
	Субклинический		Острый		Подострый		Хронический	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Зима	1	5,0	10	50,0	6	30,0	3	15,0
Весна	2	10,0	8	40,0	3	15,0	7	35,0
Лето	-	-	3	37,5	3	37,5	2	25,0
Осень	-	-	11	37,9	6	20,7	12	41,4

Практически эти формы гепатита в нашем случае возникали более или менее равномерно в интервалах от 5 до 11 лет. В то время как максимум риска возникновения острого гепатита отмечали от 5,6 и 8 лет.

Основная масса гепатитов возникала в ранний весенний период, что по всей вероятности было связано с изменением условий содержания и влияния на организм животных внешних условий на фоне авитаминоза. Средний срок обращения владельцев в клинику с животными при диагнозе острый гепатит составил 5, 6 дней, с диагнозом подострый гепатит 8,5 дней, а при хроническом гепатите 14,7 дней, что указывало на затяжной характер гепатита и острое течение воспаления печени.

Гепатит инфекционной этиологии (болезнь Рубарта) зарегистрирован у 16 собак (6,81 %). Инвазионный гепатит встречается у 17,02 % собак (вследствие бабезиоза) (таблица 9).

Неспецифический реактивный гепатит в 21,57 % был вызван заболеваниями репродуктивной системы, 22,55 % случаев реактивного гепатита сопровождали онкологические заболевания, 28,43 % случаев - заболевания желудочно-кишечного тракта (таблица 10).

**Таблица 9 - Этиологическая структура гепатитов собак**

Структура	Число	%
Токсический гепатит	77	32,76
Неспецифический реактивный гепатит	102	43,41
Инвазионный гепатит (вследствие бабезиоза)	40	17,02
Инфекционный гепатит (болезнь Рубарта)	16	6,81
Итого	235	100

Этиология гепатитов у собак связана с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и бабезиозом, а также токсическими и инфекционными факторами (таблица 10).

**Таблица 10 - Этиология неспецифического реактивного гепатита собак**

Первичные заболевания	Число собак	%
Патология органов дыхания	3	2,94
Онкологические заболевания	23	22,55
Заболевания органов мочевого выделения	15	14,71
Патология репродуктивных органов	22	21,57
Заболевания пищеварительной трубки	29	28,43
Хирургическая патология	10	9,80
Итого	102	100

В наших исследованиях мы отметили у собак породную предрасположенность к заболеванию гепатитами.

Процентное соотношение представителей пород с патологией печени, обследованных в клинике, часто совпадает в процентном соотношении с представителями пород собак, обследованных в клинике (например, у собак пород немецкая овчарка, колли, доберман).

В результате проведенных нами исследований по выявлению распространения, определению группы риска и характера проявления гепатита у собак городских популяций в условиях Поволжского региона мы пришли к следующему заключению:

- заболеваемость гепатитами отмечена у 15,57 % собак, наиболее часто из всех патологий печени зарегистрирован острый гепатит на почве интоксикации (33,76 %), подострый у 24,67 % и хронический гепатит, который возникал вследствие инфекционных и инвазионных заболеваний (41,57 %);

- выявлена породная предрасположенность к хроническому гепатиту, наибольшая предрасположенность встречается среди собак породы немецкая овчарка 12,8 %, русский спаниель 12,9 %, пудель и доберман – 16,12%, а также у беспородных собак – 22,58%.

#### **4.2. Особенности клинического проявления и течения острого и хронического токсического гепатита у собак.**

Заболевания печени у собак имеют некоторые особенности проявления в зависимости от этиологического фактора, породы, возраста, степени вовлечения в патологический процесс паренхимы печени.

Клиническое обследование проведено у 77 собак, больных токсическим гепатитом. Проявление болезни имело много вариаций и особенностей в каждом отдельном случае, что связано с реактивностью организма больного, этиологическими факторами, условиями среды и возникшими осложнениями.

Развитие патологического процесса в печени может приводить к вос-

палению не только печеночной паренхимы, но и желчевыводящих путей, а также поджелудочной железы и тонкого отдела кишечника. У молодняка гепатиты протекали с более выраженными признаками и чаще вызывали смерть животного.

Течение токсического гепатита у собак подразделяли на легкое, среднее, тяжелое и крайне тяжелое (таблица 11).

**Таблица 11 - Алгоритм по степени выраженности клинических симптомов у собак, больных токсическим гепатитом (n = 77)**

Симптомы	Клинически здоровые	Течение болезни			
		легкое	среднее	тяжелое	Крайне тяжелое
Температура, °С	38,5-39,0	38,5-39,0	39,1-39,5	39,5-41,0	Ниже 36,0
Пульс, уд/мин	70-120	121-130	131-140	141-160	Менее 55
Дыхание, дв/мин	13-24	25-30	31-40	41-50	Менее 12
Астения	Нет	Слабо выражена	умеренная выраженная адинамия		
Рвота	Нет	1 раз в сутки пеннистая	Умеренная, 1-2 раза в день, пеннистая со слизью	2-5 раз в сутки с содерж. 12 перст. кишки	неукротимая с содерж. 12 перст. кишки
Понос	Нет	не обильный	Кал жидкий зелено-корич. цвета	Обильный, жидкий зелено-корич. цвета	профузный, обильный, жидкий с кровью
Желтушность видимых слизистых оболочек	Нет	Слабо выражена	Субикречность склер	Хорошо выражена	охряная
Размер печени	Не увеличен	На границе ребер. дуги	Выступает за ребер. дугу не более 1 см.	Выступает за ребер. дугу от 1 см. до 3 см.	Выступает за ребер. дугу более 3 см.
Скорость наполнения капелляров	1-2 сек	1-2 сек	2-3 сек	3-5 сек	Более 6 сек

Степень обезвоживания	Не выражена	Складка распавляется за 2-3 сек	Складка распавляется за 3 - 4 сек	Складка распавляется за 4 - 6 сек	Складка распавляется более 6 сек
-----------------------	-------------	---------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

Из данных таблицы 11 следует, что при легком течении токсического гепатита общее состояние удовлетворительное, температура тела не превышала 39,0 ° С, аппетит сохранен, рвота и понос однократные, животное активно, но с периодами угнетения. У больных собак отмечались слабо выраженная тахикардия и учащение дыхания, иногда желтуха, в редких случаях увеличение печени.

Критериями среднего течения гепатита являлись: температура тела составляла от 39,1 до 39,5 ° С, пульс 131...140, частота дыхательных движений 31...40, умеренно выраженная астения, увеличение скорости наполнения капилляров до 5 сек, рвота один-два раза в день пенная, со слизью или с содержимым двенадцатиперстной кишки, понос однократно, кал жидкий, зелено-коричневого цвета, субиктеричность склер, увеличение размеров печени, выраженная дегидратация организма.

Тяжелое течение гепатита сопровождалось повышением температуры тела до 41,0 ° С, пульса до 141...160, частоты дыхательных движений до 41...50; скорости наполнения капилляров до 5...6 сек, рвоты от 2 до 5 раз в сутки с содержимым двенадцатиперстной кишки, понос до 5 раз в сутки, кал жидкий, зелено-коричневого цвета, возможны незначительные примеси крови, выражена желтушность, дегидратация, увеличение размеров печени.

Крайне тяжелая степень характеризовалась анорексией, дегидратацией, отсутствием аппетита, поносами, нарастающими признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, неукротимой рвотой, часто увеличением печени и желтухой, гипохромной анемией, гепатоэнцефалопатией вплоть до комы, иногда кожными патологиями.

Температура тела была ниже 36,0 ° С, пульс менее 55, частота дыхательных движений ниже 12, адинамия, скорость наполнения капилляров бо-

лее 6 сек., рвота неукротимая с содержимым двенадцатиперстной кишки, понос профузный, обильный, с кровью, охряная желтушность, сильно выраженная дегидратация организма.

Клиническое обследование проведено на 60 собаках, больных острым гепатитом. Симптомы острого гепатита у собак довольно разнообразны.

Тяжесть и продолжительность болезни зависит от целого ряда факторов: неспецифической резистентности организма собак и степени выраженности повреждающего фактора. Заболевание острым гепатитом длилось от нескольких часов до двух-трех дней.

Болезнь протекала средней тяжести; тяжело и сверхтяжело. У щенков, моложе 4-х мес., болезнь протекала остро и продолжалась 23...38 часов. Особого внимания при остром гепатите заслуживает температурная реакция. В первые часы болезни температура обычно нормальная, но через 24...36 часов она быстро повышается до 40,5...41,0° С. В период лихорадки собаки испытывают повышенную жажду и у них сухое носовое зеркало (таблица 12).

**Таблица 12 – Алгоритм по течению выраженности клинических симптомов у собак, больных токсическим гепатитом**

Симптомы	Клинически здоровые	Течение болезни		
		Острое	Подострое	Хроническое
Температура тела, °С	37,5-38,5	40,5-41,0	40,8-41,2	40,2-40,6
Пульс, уд./мин	70-120	130-136	137-140	118-122
Дыхание, дв./мин.	18-24	25-30	32-38	33-42
Астения	Нет	Слабо выражена	Умеренная	Выраженная



Рвота	Нет	Рвота пеннистая	Умеренная, со слизью и примесью желчи.	2-3 раза в сутки с содержимым 12-и перстной кишки
Понос	Нет	Обильный понос	Кал жидкий беловатого цвета	Кал жидкий сероватого цвета
Желтушность-видимых слизистых оболочек	Нет	Слабо выражена	Хорошо выражена	Охряная
Размер печени	Не увеличена	Слабо увеличена.	Выступает за ребер. дугу 1-2 см	Выступает за ребер. дугу более чем на 3 см
Скорость наполнения капилляров	1-2 сек	2-4 сек	3-5 сек	5-6 сек
Степень обезвоживания	Не выражена	Складка на плече расправляется за 3-4 сек	Складка на плече расправляется за 5-6 сек.	Складка на плече расправляется более чем за 6 сек.

Для острого гепатита характерен конъюнктивит, сопровождающийся слезотечением и светобоязнью.

Отмечалось расстройство деятельности сердечно-сосудистой системы: число сердечных ударов возрастало до  $136 \pm 5,4$  в мин, сердечный толчок усилен, а пульс при тяжелом течении болезни ослаблен.

При подостром течении токсического гепатита дыхание учащено до  $38 \pm 1,5$  дв./мин. Болезнь начиналась с постепенно нарастающей вялости, собаки становились малоподвижными, больше лежали, при движении походка шаткая, снижался аппетит, затем они отказывались от корма.

Наблюдались расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта (рвота, понос). Рвотные массы с примесью желчи, кал серовато-белого цвета.

При подострой форме слизистые и кожные покровы имели желтоватый цвет. На этой стадии болезни около 30...45% собак на 5...8 день выздоравливали.

Быстрый летальный исход болезни чаще наблюдался у щенков. У щен-

ков 4...18 мес. возраста острый гепатит чаще протекал средней степени тяжести и длился 6...16 дней.

В течение 2 дней наблюдалось повышение температуры тела с последующим ее снижением. Через 6...7 дней отмечался второй подъем температуры. Наблюдалось угнетение общего состояния собак, анорексия, усиленная жажда и рвота.

Животные быстро худели, у них развивалась анемия. Конъюнктивы и слизистые оболочки ротовой полости анемичные, у некоторых животных отмечена желтушность склеры. Собаки болезненно реагировали на пальпацию в области печени.

При тяжелых случаях токсического подострого гепатита развивалось поражение почек. Моча приобретала темно-бурую окраску. В ее составе обнаруживали кровь, белок, в осадке мочи — эритроциты, лейкоциты и почечный эпителий.

Признаки поражения нервной системы при вирусном гепатите у собак проявлялись шаткой походкой, судорогами мышц конечностей; затылка, и даже отмечали паралич тазовых конечностей.

В отдельных случаях у собак развивался энцефалит, который характеризовался ослаблением зрения, шаткой походкой, клонико-тоническими судорогами.

Хроническое течение болезни чаще отмечалось у собак, старше одного полутора лет и сопровождалось кахексией, ремитирующей лихорадкой в течение нескольких месяцев.

Снижался аппетит; отмечалось расстройство деятельности желудочно-кишечного тракта (поносы, сменяющиеся запорами) и прогрессирующее исхудание. Устанавливали кратковременное повышение температуры с интервалами в несколько дней, недель и даже через месяц.

При гепатите с хроническим течением часто выявляли кератиты и даже конъюнктивиты. Пальпацией печени выявляли болезненность, увеличе-

ние ее в размере, иногда она выступала за край реберной дуги. Фекальные массы при недостатке билирубина приобретали сероватый цвет.

У больных собак отмечали ослабление зрения, светобоязнь и слезотечение. Периодически возникали судороги отдельных мышц конечностей. Заболевания печени у собак имеют некоторые особенности проявления в зависимости от этиологического фактора, породы, возраста, степени вовлечения в патологический процесс паренхимы печени.

Таким образом, в результате проведенных исследований можно прийти к следующим обобщениям:

- алгоритм острого токсического гепатита характеризуется слабо выраженной астенией, пенистой рвотой, обильным поносом, слабо выраженной желтушностью видимых слизистых оболочек;

- подострый токсический гепатит имеет следующие клинические симптомы, отмечается умеренная астения, умеренная рвота со слизью с примесью желчи, кал жидкий беловатого цвета с хорошо выраженной желтушностью видимых слизистых оболочек, печень увеличена;

- алгоритм хронического токсического гепатита характеризуется выраженной астенией, часто повторяющейся рвотой с содержимым двенадцатиперстной кишки, жидким калом сероватого цвета, печень увеличена за реберную дугу на 4...6 см.

### **4.3. Лейкограмма собак при остром и хроническом токсическом гепатите.**

Проведенные нами гематологические исследования показали, что гематологические показатели у собак при хронической форме токсического гепатита и остром воспалении печени подвержены существенным изменениям (таблица 13).

**Таблица 13- Гематологические показатели крови у собак при различных формах токсического гепатита**

Показатели	Клинически здоровые собаки	Форма гепатита	
		острая (n=26)	хроническая (n=33)
Эритроциты, $10^9$ /л	6,08±0,23	5,55±0,28	4,85±0,42*
Диаметр эритроцитов, мкм	6,78±0,42	7,28±0,27	7,59±0,31*
Гемоглобин, г/л	162,4±6,41	117,9±5,98*	109,3±7,22**
Фибриноген, г/л	3,74±0,12	2,12±0,08*	2,10±0,11*
Гематокрит, %	42,7±2,40	36,7±3,08*	35,2±2,42*
СОЭ, мм/ч	5,25±0,72	8,99±0,67*	10,02±1,03**
Тромбоциты, $10^9$ /л	409,4±10,32	300,7±8,43*	247,3±11,32**
pH, ед.	7,32±0,06	7,40±0,07	7,47±0,08

*Примечание:* \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$  по сравнению с клинически здоровыми животными.

Прежде всего наблюдается существенное изменение числа лейкоцитов как при хронической (в 1,77 раза), так и острой (в 1,55 раза) формах токсического гепатита у собак по сравнению с клинически здоровыми животными ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ).

Полученные нами данные свидетельствуют о ярко выраженном лейкоцитозе при гепатитах независимо от формы ее возникновения.

Содержание тромбоцитов при хронической форме гепатита по сравнению с животными контрольной группы снижается в 1,22 раза, а при острой – в 1,66 раза.

Насыщенность крови гемоглобином снижается, соответственно на 27,41% ( $p < 0,05$ ) и 32,7 % ( $p < 0,01$ ), а гематокрита на 14,06 % ( $p < 0,05$ ) и 17,56 %, фибриногена на 43,32 % ( $p < 0,05$ ) и 43,85 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 14 - Лейкограмма у собак при токсических гепатитах

Показатели	Клинически здоровые собаки	Форма гепатита	
		хроническая (n=33)	острая (n=26)
Лейкоциты, $10^{12}/л$	7,23±0,67	12,5±0,55**	10,8±0,67*
Нейтрофилы палочкоядерные, тыс. в 1 мкл	109,7±12,4	576,2±17,9**	607,7±20,9**
Нейтрофилы сегментоядерные, тыс. в 1 мкл	3247±125	6430±235**	7100±347**
Эозинофилы, тыс. в 1 мкл	147,5±12,6	239,7±17,2*	792,6±20,6**
Базофилы, $10^9/л$	0,17±0,02	0,18±0,02	0,17±0,03
Лимфоциты, тыс. в 1 мкл	1269±137	3120±272**	4098±325**
Моноциты, тыс. в 1 мкл	178,6±20,4	469,5±37,8**	586,2±57,9**
Миелоциты, тыс. в 1 мкл	-	98,34±9,37**	101,7±7,86**
Ретикулоциты, %	0,37±0,04	0,52±0,06*	0,70±0,10*

Примечание: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$  по сравнению с клинически здоровыми животными.

Существенные изменения отмечены при исследовании СОЭ, которое увеличивается при остром гепатите в 1,91 раза, а при ее хроническом течении в 1,72 раза при достоверной статической разнице показателей по сравнению с клинически здоровыми животными ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно).

Колебания рН крови не имели достоверных различий и находились в пределах физиологической нормы.

При анализе лейкограммы установлено, что общее количество лейкоцитов у собак с хроническим и острым течением гепатита достоверно выше по сравнению с клинически здоровыми животными.

Содержание палочкоядерных нейтрофилов возрастает в 5,2...5,4 раза, сегментоядерных – в 1,9...2,1 раза, что дает основание говорить о поли-

морфноядерном лейкоцитозе.

Обращает на себя внимание, что показатели лейкограммы (за исключением лейкоцитов и базофилов) были выше при токсическом гепатите острого происхождения.

Кроме того, при заболевании собак гепатитом проявляется ярко выраженная эозинофилия и лимфоцитоз. Количество лимфоцитов увеличивается в 2,4 при хронической форме и 3,2 раза при ее остром течении ( $p < 0,01$ ).

В крови появляются миелоциты, содержание моноцитов возрастает на 73,7 % и 67,1 % соответственно ( $p < 0,01$ ), а ретикулоцитов в 1,41 и 1,89 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).

Приведенные нами исследования о количественном составе отдельных компонентов клеток белой крови свидетельствует о ярко выраженной напряженности системы естественной защиты организма собак, больных гепатитом (таблица 14).

Полученные данные свидетельствуют о наличии условий к развитию эндогенного воспаления.

Следовательно, анализ полученных нами данных позволяет нам сделать следующее заключение:

- у собак по сравнению с клинически здоровыми по сравнению с животными при токсических гепатитах, независимо от формы ее возникновения, развивается ярко выраженный лейкоцитоз;

- насыщенность крови гемоглобином у собак при токсическом гепатите снижается на 27,41 %, гематокритная величина на 14,06 %, а фибриногена на 43,32 %;

- СОЭ увеличивается при остром гепатите в 1,91 раза, а при хроническом течении в 1,72 раза при достоверной статической разнице показателей по сравнению с клинически здоровыми животными.

#### 4.4. Биохимические изменения в крови собак при токсическом гепатите.

Проведенные экспериментальные исследования при токсических гепатитах свидетельствуют о том, что в крови больных собак происходят существенные биохимические изменения.

Известно, что основным органом, ответственным за синтез белка, является печень. При этом альбумины синтезируются в гепатоцитах, а глобулины – в купферовских и звездчатых клетках ретикулоэндотелиальной системы. Наблюдаемое существенное снижение альбуминов и менее выраженное снижение синтеза глобулинов можно объяснить перераздражением иммунокомпетентных клеток ретикулоэндотелия токсическими веществами, накапливаемыми в процессе возникновения и развития гепатита

Существенное снижение синтеза альбуминовой фракции в крови собак при хроническом течении воспалительного процесса – неблагоприят-

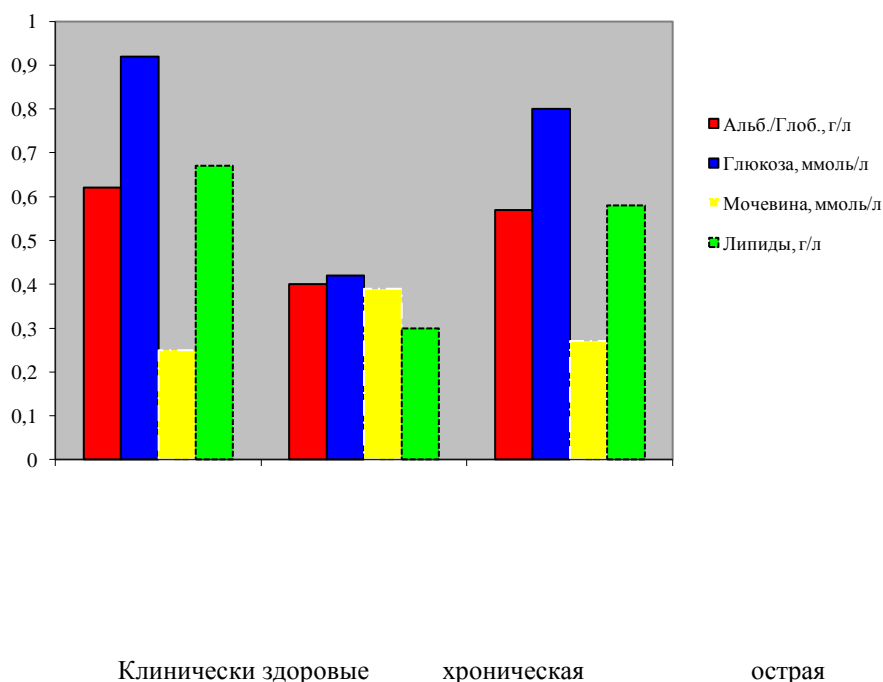


Рисунок 2. Динамика альб./глоб., глюкозы, мочевины и липидов в крови у собак

ный признак, свидетельствующий о том, что происходит снижение защитных компенсаторных сил организма (рисунок 2).

Альбуминно-глобулиновый коэффициент при хроническом и остром воспалении печени снизился по сравнению с контрольной группой собак в 1,55 и 1,09 раза соответственно. Кроме того, значительное отклонение отмечено в показателях гликогенеза, который связан с расходом глюкозы, содержание которой связано с падением глюколитической функции печени при хроническом течении болезни в 2,19 ( $p < 0,01$ ) и 1,15 раза при ее остром течении. Тогда как содержание мочевины повышается до  $2,7 \pm 0,06 \dots 3,9 \pm 0,05$  ммоль/л во всех подопытных группах собак с токсическим гепатитом.

Содержание общих липидов снижается в крови собак при хроническом течении болезни на 55,25 % ( $p < 0,01$ ), а в подопытной группе с острым воспалением, данный показатель по сравнению с контрольной группой не имел достоверных различий. Уровень холестерина во всех без исключения подопытных группах оказался выше по сравнению с клинически здоровыми животными ( $p < 0,05$ ).

Следует подчеркнуть, что содержание в крови холестерина было выше у животных с токсическим гепатитом, независимо от формы возникновения по сравнению с клинически здоровыми собаками ( $p < 0,05$ ). Причем концентрация холестерина у собак с гепатитом при остром воспалении несколько выше ( $3,82 \pm 2,87$  ммоль/л), чем у животных при хроническом её течения ( $3,42 \pm 3,04$  ммоль/л), при  $p < 0,05$ .

Следовательно, на основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что при хроническом течении токсического гепатита в отличие от острой формы отмечается симптом умеренного гипокортицизма:

- снижение уровня глюкозы ( $p < 0,01$ ), повышение количества эозинофилов ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), лимфоцитов ( $p < 0,01$ ) и нейтрофилов ( $p < 0,01$ );
- достоверное увеличение уровня общего билирубина в 1,8...1,6 раза



( $p < 0,05$ ).

Таблица 15 - Изменение ферментов крови у собак при токсическом гепатите

Показатели	Клинически здоровые собаки	Форма гепатита	
		хроническая (n=33)	острая (n=26)
АЛТ, Ед/л	6,8±1,2	14,9±1,3**	14,5±1,0**
Амилаза, Ед/л	423,33±46,1	477,38±16,8*	468,33±24,4*
Липаза, Ед/л	300,7±11,23	623,33±6,11**	543,9±8,89*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	23,9±1,0	48,6±2,0*	45,9±18,7*

О вовлечении в патологический процесс печени можно судить по показателям холестаза (таблица 15):

- повышения аланинаминотрансферазы в 2,1 – 2,2 раза ( $p < 0,01$ ), щелочной фосфатазы в 2,0 и 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), а также липазы в 2,0 и 1,8 раза ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ );

- при статистической достоверной разнице содержания амилазы ( $p < 0,05$ ), которая с 423,33±46,1 Ед/л увеличивается до 477,38±16,8 Ед/л при хроническом течении токсического гепатита и до 468,33±24,4 Ед/л при остром воспалении печени.

Однако наиболее информативным показателем данной патологии на наш взгляд является азот мочевины, концентрация которого возрастет при хроническом течении болезни в 3,53 раза ( $p < 0,01$ ), а при остром токсическом гепатите в 3,6 раза ( $p < 0,01$ ).

Отмечается увеличение общего билирубина ( $p < 0,05$ ) у собак с гепатитом различного происхождения при абсолютном увеличении прямого билирубина в 1,37 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,41 раза ( $p < 0,05$ ).

В то время как соотношение непрямого билирубина возрастает в 1,57

раза ( $p < 0,05$ ) и 1,56 ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с клинически здоровыми животными.

Таблица 16 - Биохимические показатели сыворотки крови у собак при токсическом гепатите

Показатели	Клинически здоровые собаки (n=18)	Форма гепатита	
		хроническая (n=33)	острая (n=26)
Креатинин, мкмоль/л	24,27±1,27	56,61±9,16**	51,1±1,06**
Азот мочевины, мкмоль/л	224,5±10,3	793,0±21,6**	827,1±51,7**
Билирубин общий, мкмоль/л	2,34±0,25	4,24±0,17*	3,87±0,21*
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,27±0,08	0,37±0,07*	0,38±0,06*
Билирубин непрямой, мкмоль/л	2,08±0,35	3,26±0,15*	3,24±0,13*

Материалы исследований показывают, что содержание креатинина в сыворотке крови клинически здоровых собак составляют 24,27±1,27 мкмоль/л (таблица 16).

В то время как у собак при хроническом течении гепатита данный показатель оказался в 2,33 раза, а при ее остром воспалении - в 2,11 раза выше ( $p < 0,01$ ).

Последовательность появления симптомов гепатита и соответствующие изменения биохимических показателей крови свидетельствует о преобладании на начальных этапах заболевания аллергического компонента патологии в виде атопии.

В результате воспаления развивается симптом, обусловленный сенсibilизацией организма и антигеном измененной печенной ткани.

Проведенные экспериментальные исследования свидетельствовали о снижении вязкости взвесей эритроцитов образцов цельной крови собак при

хроническом и остром течении болезни по сравнению образцами крови клинически здоровых собак ( $p < 0,05$ ).

Таблица 17 - **Изменение электролитов крови у собак при хроническом и остром токсическом гепатите**

Показатели	Клинически здоровые собаки (n=18)	Форма гепатита	
		хроническая (n=33)	острая (n=26)
Натрий, ммоль/л	145,6±10,9	127,8±11,3*	139,7±12,9
Калий, ммоль/л	3,96±0,23	2,90±0,43*	3,52±0,42
Хлор, ммоль/л	105,4±9,67	82,3±4,17**	98,3±2,74*
Кальций, ммоль/л	8,98±0,27	6,47±0,29*	7,99±0,33
Фосфор, ммоль/л	2,55±1,09	2,22±0,27	2,09±0,97
Магний, ммоль/л	1,07±0,12	1,74±0,13	1,29±0,15
Железо, мкмоль/л	14±0,06	18±0,07*	16±0,08

Минимальные увеличения агрегационной способности эритроцитов (появление не разрушенных при приготовлении мазка «монетных столбняков» из эритроцитов) происходит при исходном уровне эритроцитов до  $6,08 \pm 0,23 \cdot 10^9$ /л, как при хроническом течении болезни, так и при остром воспалении печени.

Степень повышения агрегации эритроцитов носит характер обратной зависимости от предела текучести, которая уменьшается в 2,48 раза ( $p < 0,01$ ) при хроническом течении болезни и в 1,36 раза ( $p < 0,05$ ) при остром воспалении печени. В то время как коэффициент агрегации эритроцитов возрастает в 1,18 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,58 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно по сравнению с клинически здоровыми собаками.

Проведенными исследованиями установлено существование выраженного эффекта понижения структурной вязкости крови у собак при

остром воспалении печени ( $p < 0,01$ ), по сравнению с пробами крови клинически здоровых собак.

Следовательно, изменения геморрагических параметров существенно зависят от характера течения гепатита. При остром токсическом гепатите происходит более существенное повышение агрегационной способности эритроцитов и значительное снижение структурной вязкости в отличие от показателей собак при хроническом течении болезни.

Выяснилось, что у собак при хроническом течении токсического гепатита (таблица 17) отмечается достоверное снижение содержания натрия по сравнению с клинически здоровыми животными ( $p < 0,05$ ), тогда как при остром воспалении печени у собак разница оказалась статистически недостоверной.

Концентрация хлора снижается у собак при токсическом гепатите в 1,07...1,28 раза. Причем наиболее существенное снижение данного показателя отмечается при хроническом течении токсического гепатита.

Аналогичные изменения установлены относительно содержания в крови кальция. Содержание фосфора во всех образцах крови больных собак гепатитом осталось статистически недостоверным по сравнению с собаками контрольной группы и находилось на уровне показателей клинически здоровых собак.

Следовательно, обобщая полученные данные можно прийти к следующему заключению:

- происходит снижение синтеза альбуминовой фракции в крови собак при хроническом течении воспалительного процесса, свидетельствующий о том, что происходит снижение защитных компенсаторных сил организма;

- содержание глюкозы связано с падением глюколитической функции печени при хроническом течении болезни в 2,19 и 1,15 раза при ее остром течении. Тогда как содержание мочевины повышается до  $2,7 \pm 0,06 \dots 3,9 \pm 0,05$  ммоль/л во всех подопытных группах собак с токсическим гепатитом;

- отмечается увеличение общего билирубина у собак с гепатитом различного происхождения при абсолютном увеличении прямого билирубина в 1,37 раза и 1,41 раза, в то время как соотношение непрямого билирубина возрастает в 1,57 раза и 1,56, соответственно по сравнению с клинически здоровыми животными;

- повышается аланинаминотрансфераза в 2,1 – 2,2 раза, щелочная фосфатаза в 2,0 и 1,9 раза, а также липаза в 2,0 и 1,8 раза, при статистической достоверной разнице содержания амилазы, которая с  $423,33 \pm 46,1$  Ед/л увеличивается до  $477,38 \pm 16,8$  Ед/л при хроническом течении токсического гепатита и до  $468,33 \pm 24,4$  Ед/л при остром воспалении печени.

#### **4.5. Цитологические критерии диагностики токсического гепатита у собак.**

Одним из наиболее информативных методов диагностики заболеваний печени является биопсия печени и исследование пунктата печени при гепатитах у собак.

Основными показаниями к пункционной биопсии или цитопункции печени являются: острый гепатит, лекарственный гепатит, хронический гепатит, цирроз печени и портальная гипертензия, внутрипеченочный холестазт инфекции, очаговые поражения печени, гепатомегалия или повышение уровня ферментов неясной этиологии.

По столбику ткани, полученному при биопсии печени, часто можно судить об изменениях во всем организме. Биопсия печени позволяет не только подтвердить или уточнить диагноз, но и нередко установить его. Данные, полученные при пункционной биопсии, оцениваются в сочетании с клинической картиной и данными биохимических исследований крови.

При микроскопическом исследовании пунктата нормальной печени в поле зрения представляется однородная картина, состоящая почти сплошь из отдельных клеток печеночной паренхимы. Клетки печени однообразны в

размерах. Форма клеток полигональная, реже приближающаяся к округлой или слегка вытянутой. Ядро округлое, сравнительно с протоплазмой малых размеров, часто расположено эксцентрически. В норме до 20% печеночных клеток имеют 2 ядра; двуядерность печеночных клеток следует рассматривать как проявление регенерации, свойственной и нормальному органу.

При различных заболеваниях печени, когда имеют место репаративные процессы, количество двуядерных клеток увеличивается. При окраске гемокрафиксом цитоплазма печеночных клеток окрашивается в светло-лиловый цвет, в синеватый или в светло-фиолетовый. Протоплазма окрашена неравномерно. Различие в окраске протоплазмы печеночной клетки, прежде всего, может быть объяснена физиологическим состоянием клетки, однако чаще это бывает связано с дистрофическими процессами в клетках.

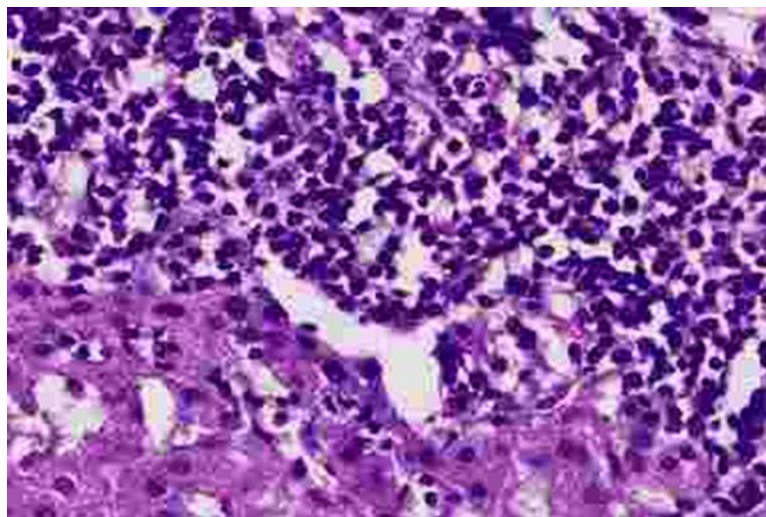
Так, при начальных проявлениях дегенерации протоплазма печеночной клетки приобретает гомогенную оксифильную окраску. Иногда протоплазма содержит вакуоли. При выраженной жировой дистрофии число вакуолизированных клеток увеличено.

Печеночные клетки, как нормального органа, так и при некоторых патологических процессах, содержат глыбки желчного пигмента - билирубина.

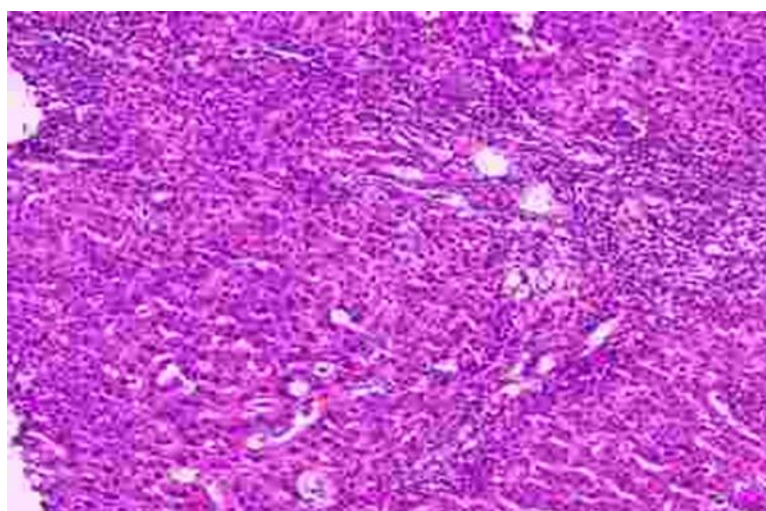
Для вирусных гепатитов характерны изменения не только со стороны цитоплазмы, но и со стороны ядра. Это связано с особенностями репликации вирусов. Поражая в основном генетический аппарат клетки, вирусы вызывают значительные изменения в ее ядре. Ядра разного размера, гигантские ядра, вирусные тельца-включения, нарушение восприятия окраски цитоплазмой. Ядра разной формы, от овальных до треугольных. В некоторых гепатоцитах ядро больше цитоплазмы, ядра разного размера, четко выраженные ядрышки, увеличение количества двуядерных клеток (рисунок 3).

При токсическом гепатите собак ядра гепатоцитов имеют нечеткие контуры, содержат более 2-х ядрышек. Часто в ядрах обнаруживаются крупные однородные тельца-включения, которые имеют относительно по-

стоянней размер и слабое ацидофильное окрашивание. Тельца-включения также обнаруживаются и в купферовских клетках. Участки некроза располагаются в основном в периацинарных областях. Портальные тракты зачастую подвергаются клеточной инфильтрации.



**Рисунок 3. Цитологическое исследование пунктата печени при токсическом гепатите (биоптат печени, окраска ГЭ x 400).**



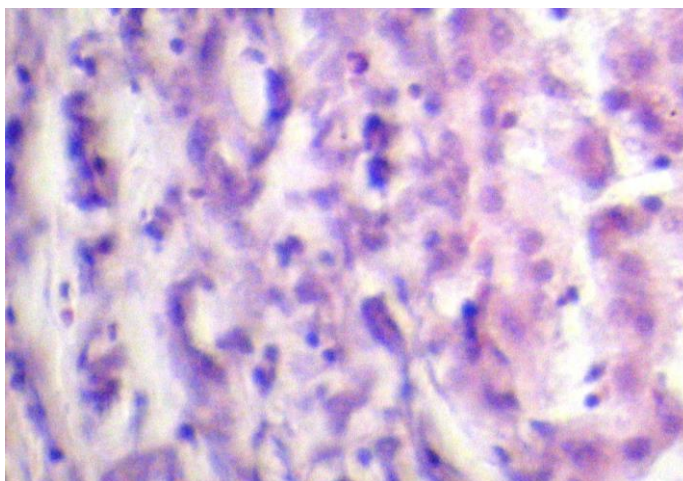
**Рисунок 4 - Цитологическое исследование пунктата печени при токсическом гепатите (легкое течение) (биоптат печени, окраска ГЭ x 100)**

Цитологическая картина при поражениях печени токсического генеза носит следующий характер (рисунок 4).

При невыраженных изменениях в паренхиме печени (характерно для легкого течения гепатита) в большинстве своем гепатоциты выглядят как нормальные, но в их цитоплазме отмечается незначительная вакуолизация. Возможны изменения размеров на 2...4 мкм, размеров ядра на 1...3 мкм, изменения ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра, незначительная метахромазия, нарушение окраски цитоплазмы и ядра.

При среднем течении гепатита гепатоциты значительно изменены. В них наблюдается выраженная вакуолизация цитоплазмы, характерны изменения размеров ядра на 1...3 мкм, изменение ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону цитоплазмы (40...30%), то есть наблюдается кариопикноз.

Возможен и противоположный процесс - плохое прокрашивание ядра с одновременным его увеличением, что характерно для кариолизиса. Выражена метахромазия, нарушение окраски цитоплазмы и ядра. Возможна сильная вакуолизация вплоть до полного отсутствия ее (контурируется только мембрана) при наличии нормального ядра.



**Рисунок 5 - Цитологическое исследование пунктата печени при токсическом (среднее течение) гепатите. ГЭ \* 300**

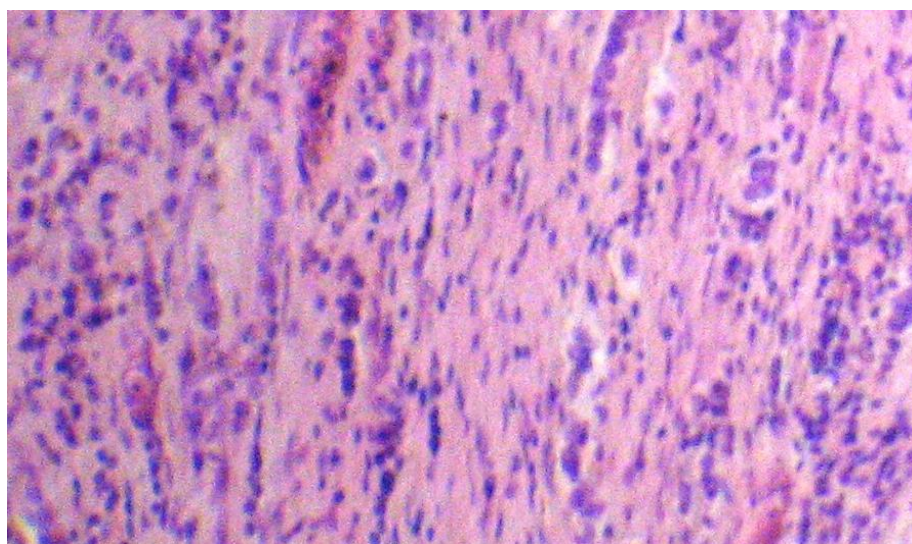


В таком ядре ядрышки выглядят уменьшенными, сморщенными и сильно окрашенными.

Нормальная цитоплазма при наличии выраженной сморщенности ядра или сильного изменения ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу цитоплазмы также встречается в цитопунктате печени при среднем течении гепатита (рисунок 5).

Для тяжелого и крайне тяжелого течения токсических гепатитов характерны значительные изменения в морфологии гепатоцитов (рисунок 6).

В целом гепатоциты выглядят сильно измененными, практически разрушенными, в цитоплазме отмечается значительная вакуолизация; возможны изменения размеров клетки с изменением ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра (30...10%).



**Рисунок 6 - Цитологическое исследование пунктата печени при токсическом гепатите (тяжелое течение). ГЭ \* 150.**

Ядро практически отсутствует, в нем невозможно выявить ядрышки или хроматин, сильно воспринимает окраску — наблюдается полный карио-

рексис, при этом цитоплазма всегда изменена, без четкой границы. Значительная метахромазия - нарушение окраски цитоплазмы и ядра.

Цитограмма печени при гепатитах различной степени тяжести представлена в данных таблицы 18.

Из представленных данных таблицы следует, что по мере развития токсического гепатита и усиления его тяжести происходит снижение в цитопунктате печени с  $62,1 \pm 4,3\%$  у здоровых животных до  $9,8 \pm 0,38\%$  у собак с очень тяжелым течением гепатита количества нормальных печеночных клеток с одним ядром. Прослеживается четкая граница между цитограммой при легком и среднем течении гепатита и цитограммой тяжелого и крайне тяжелого гепатита. Это, прежде всего, связано со срывом регенеративных процессов в печеночной паренхиме при тяжелом и очень тяжелом течении гепатитов.

**Таблица 18 - Цитограмма печени у собак, больных токсическим гепатитом**

Показатели	Клинически здоровые животные	Больные			
		Течение болезни			
		Легкое	Среднее	Тяжелое	Крайне тяжелое
Нормальные печеночные клетки с одним ядром, %	$82,1 \pm 4,3$	$74,2 \pm 5,6$	$69,3 \pm 6,9$	$42,3 \pm 8,7$	$9,8 \pm 3,6$
Двухядерные гелатоциты, %	$15,3 \pm 2,7$	$21,3 \pm 3,9$	$24,4 \pm 5,2$	$12,7 \pm 2,3$	$8,7 \pm 0,6$
Многоядерные гепатоциты, %	$0,82 \pm 0,1$	$1,53 \pm 0,26$	$1,79 \pm 0,31$	$1,96 \pm 0,27$	$1,03 \pm 0,12$
Дегенеративные печеночные клетки, %	$1,74 \pm 0,25$	$2,97 \pm 0,19$	$4,52 \pm 0,28$	$43,04 \pm 3,47$	$80,47 \pm 6,97$

Данный вывод подтверждает значительное снижение количества дву-

ядерных гепатоцитов в цитопунктате печени при тяжелом и очень тяжелом течении, соответственно, до  $12,7 \pm 0,3$  и  $8,74 \pm 0,6\%$

В то время как при легком и среднем течении наблюдается обратный процесс - число двуядерных гепатоцитов увеличивается соответственно до  $21,3 \pm 0,9$  и  $24,4 \pm 1,2\%$ . Увеличение и снижение количества двуядерных гепатоцитов отражает степень регенеративных процессов в печеночной ткани.

Одновременно со снижением двуядерных гепатоцитов при тяжелом и крайне тяжелом течении токсического гепатита отмечается значительное увеличение числа дегенеративных гепатоцитов с  $1,74 \pm 0,25$  у здоровых животных до  $43,04 \pm 3,47$  при тяжелом течении и  $80,47 \pm 6,97\%$  при крайне тяжелом течении токсических гепатитов.

Таким образом, по мере развития токсического гепатита и усиления его тяжести, в цитопунктате печени количество нормальных печеночных клеток с одним ядром значительно снижается, а число дегенеративных гепатоцитов возрастает. Два других показателя (дву- и многоядерные клетки) имеют более сложную количественную динамику, обусловленную состоянием регенеративных процессов в печеночной ткани.

В познании механизма развития токсического гепатита большое значение придается изучению данных патологоанатомического вскрытия трупов собак. Результаты исследований дают основание подтвердить диагноз и помогают расшифровать патогенез болезни.

При вскрытии павших собак, патологоанатомические изменения отмечены во многих органах брюшной полости. Выявляли наличие небольшого количества жидкости в брюшной полости. Транссудат, как правило, прозрачный, соломенно-желтого цвета или темно-коричневого, особенно при наличии желтухи. Редко жидкость была мутной, похожей на гной, но при цитологическом исследовании нейтрофилы не выявлялись. Такой транссудат определяется как хиллезный.

Исследование количества белка подтверждает его принадлежность к

трансудату, а не к экссудату, белка менее 5 г/л. Серозные поверхности брюшной стенки и внутренних органов имеют бледно-розовый цвет при наличии анемии, или мраморно-бледные.

При наличии желтухи - разные оттенки желтого цвета - от лимонно-желтого до охряного. На внутренней поверхности брюшной стенки очень часто выявляются пятнистые или полосчатые кровоизлияния.

Осмотр печени имеет абсолютное диагностическое значение. Она, как правило, увеличена. Иногда край ее значительно выступает за границу реберной дуги. Край такой печени притуплён, хорошо видно, что он имеет неровности, а иногда принимает фестончатый вид (рисунок 7).



**Рисунок 7 - Внешний вид печени при остром гепатите токсической этиологии.**

Во всех случаях желчный пузырь увеличен, иногда очень сильно, и его легко обнаружить, в нем находится желчь почти черного или зеленого цвета. На поверхности желчного пузыря выявляются расширенные кровеносные сосуды. При отодвигании желчного пузыря от долей печени можно увидеть пленки фибрина, чаще белого цвета, иногда серые. Наблюдается

изменение цвета печени. Она приобретала мускатный вид, а при полнокровии становилась ярко вишневого цвета, рисунок печени при этом сглажен, на поверхности такой печени всегда выявляли миллиарные некрозы. Иногда они нежные как паутина, легко снимаются с поверхности, под ними не обнаруживаются никаких спаечных процессов. Иногда имели грубый характер, при этом процесс может доходить до спаек - перегепатит. При отделении такой пленки можно вызвать капиллярное кровотечение, которое долго останавливается.

На разрезе печень ярко-красного, иногда вишневого цвета. Поверхность разреза сочная, соскоб с поверхности разреза обильный. Часто наблюдаются желтовато-белые очажки размером от 1 до 5 мм. Иногда поверхность разреза сухая, мелкозернистая, несмотря на полнокровие печени. Наблюдаются четко ограниченные некрозы зоны 3, диффузные жировые изменения и легкая воспалительная реакция. Иногда отмечается выраженный перипортальный фиброз. Фиброзная ткань откладывается в основном в пространствах Диссе. Можно наблюдать расширение синусоидов в 1 зоне. Часто развиваются некрозы.

При тяжелом течении токсического гепатита ткань печени малокровна, наряду с очаговыми некрозами бывают обширные некрозы с гибелью значительных участков паренхимы.

В отдельных случаях при хроническом гепатите отмечали случаи асцита, выявляли отек, гиперемию, кровоизлияния не только в печени, но и в селезенке, сердце, почках, головном мозге и лимфоузлах.

Почки увеличены, полнокровны, с точечными кровоизлияниями, рисунок слоев сглажен. На разрезе граница между корковым и мозговым слоями нечеткая. На слизистой оболочке желудка выявляли геморрагии, иногда эрозии.

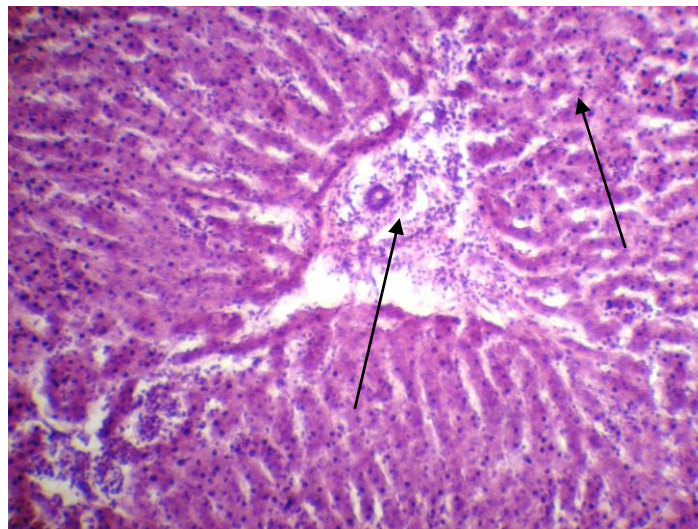
В кишечнике чаще находили незначительные изменения, но иногда слизистая оболочка тонкого и толстого кишечника утолщена, покрыта зна-

чительным количеством слизи и множественными кровоизлияниями.

В головном мозге устанавливали инъекции сосудов, а в самом веществе мозга встречались кровоизлияния.

При гистологических исследованиях препаратов печени при гепатите межбалочные капилляры расширены, заполнены эритроцитами. Наблюдала геморрагические экстравазаты и отеки периваскулярных пространств, округление и пролиферацию купферовских клеток, зернистую дистрофию цитоплазмы (рисунок 8).

Дегенеративные изменения цитоплазмы сильнее выражены в центральных частях долей. Характерно наличие в ядрах печеночных клеток включений. Отмечали также диффузные дистрофические изменения печеночных клеток, вплоть до их некроза, главным образом в центральных и средних зонах долек.



**Рисунок 8 - Печень. Токсический гепатит. Очаговая зернистая дистрофия и лимфоидная инфильтрация. ГЭ x 150**

Жировая дистрофия встречалась редко. Возможен полиморфизм печеночных клеток, который зачастую сопровождался наличием многоядерных гепатоцитов. Выявляли пролиферацию желчных протоков.

Патологические изменения при токсическом гепатите у собак встреча-

ли во многих органах, однако наиболее отчетливо они выражены в печени. Трупы собак обычно имели тощую упитанность. При вскрытии выявляли отек подкожной клетчатки.

В брюшной полости часто встречали прозрачный желтоватый трансудат, а при развитии церроза печени обнаруживали асцит. Печень увеличена, край закруглен, неровный, цвет глинисто-желтый. Она выглядит как бы анемичной. Рисунок печени имеет отчетливый мелко дольчатый аспект. Рисунок в виде долек 1...2 мм полигональной формы, четко ограниченных бороздками более темного цвета. Дольки выглядят как бы приподнятыми над поверхностью. Четкая дольчатость паренхимы печени не характерна для здоровой печени животного и отчетливо проявляется лишь при набухании ее паренхимы. Капсула такой печени легко разрывается.

При токсическом гепатите наблюдается изменение цвета печени. Она приобретала мускатный вид, а при полнокровии становилась ярко вишневого цвета, рисунок печени при этом сглажен, на поверхности такой печени всегда выявляли миллиарные некрозы.

Почки увеличены в размере. Паренхима коркового слоя пронизана точечными или мелкополосчатыми кровоизлияниями. Кроме того, у трупов щенков наблюдали множественные кровоизлияния на эпи- и эндокарде, отечность и расширение кровеносных сосудов головного мозга. У взрослых собак, часто после токсического гепатита, могут развиваться церроз печени и нарушения пищеварительной системы.

При гистологических исследованиях в печени наблюдались выраженные изменения. Отмечалось переполнение капиллярного русла печени кровью, приводящее к нарушению структуры балок, а также дистрофические и некро-биотические изменения в печеночных клетках. В такой печени отмечали некроз гепатоцитов с лейкоцитарной и гистио-цитарной реакцией.





**Рисунок 9 - Внешний вид печени при циррозе**

Наиболее сильно клеточной инфильтрации подвергались портальные тракты. Синусоиды инфильтрированы мононуклеарными клетками, нейтрофилами и эозинофилами. Возможно наличие в гепатоцитах желчного пигмента, но количество его редко бывало значительным. Помимо нарушения паренхимы печени в виде гнездных некрозов, отмечали изменения в строме и явления пролиферации купферовских клеток.

Таким образом, в исследованном нами материале, взятом из трупов, при токсическом гепатите инфекционной этиологии, патологический и гистологический диагнозы определяются как негнойный гепатит, геморрагический диатез, отек и кровоизлияния в головной мозг, в отдельных случаях выраженный энцефалит, гиперплазия селезенки.

Гистологические изменения имели характер острого гепатита, с внутридерными тельцами-включениями (тельца Рубарта).

При токсическом гепатите у трупов собак выявлены обширные некрозы в печени, сильно выраженная жировая дистрофия, нефрито-нефроз, катарально-геморрагический гастроэнтерит, гиперплазия селезенки. Гистологические изменения в печени характеризовались периваскулярным отеком и



диффузными дистрофическими поражениями печеночных клеток.

Таким образом, проведенные морфологические исследования позволяют сделать следующие обобщения:

- при начальных проявлениях дегенерации протоплазма печеночной клетки приобретает гомогенную оксифильную окраску, иногда протоплазма содержит вакуоли, отмечается выраженная жировая дистрофия, число вакуолизированных клеток увеличено;

- токсический гепатит характеризуется изменением цвета печени, она приобретает мускатный вид, а при полнокровии становится ярко вишневого цвета, рисунок при этом сглажен, на поверхности такой печени всегда выявляются миллиарные некрозы;

- при гистологических исследованиях препаратов печени при гепатите межбалочные капилляры расширены, заполнены эритроцитами, наблюдаются геморрагические этетравазаты и отеки периваскулярных пространств, округление и пролиферация купферовских клеток, зернистая дистрофия цитоплазмы, дегенеративные изменения цитоплазмы сильнее выражены а центральных частях долей, при этом характерно наличие в ядрах печеночных клеточный включений.

#### **4.6. Эффективность гомеопатической и гепатопротективной терапии остро и хронического токсического гепатита у собак.**

Приведенные выше данные свидетельствуют о полиэтиологической природе возникающих нарушений функционального состояния печени, интегральным показателем которых являются различия ее функциональной недостаточности, нередко определяющих общую семиологию болезней, а, следовательно, и определяющих различные пути их комплексной терапии и профилактики.

С целью сравнительной характеристики гепатопротективной терапии

при синдроме острой печеночной недостаточности (ОПН синдроме) были сформированы четыре группы собак в возрасте 8...12 мес. (таблица 19).

Таблица 19 - Схема проведения эксперимента

Группа	Число собак	Этиология гепатита	Терапия
1 (контроль)	7	Индуцированный токсический	Отсутствует
2	7	Индуцированный токсический	Гесплен+хепель
3	8	Спонтанный токсический	Гесплен +хепель
4	5	Бабезиозный	Гесплен +хепель

Для изучения патогенеза, клинико-функциональных проявлений печеночной недостаточности на разных стадиях собакам 1 и 2 групп воспроизвели индуцированный гепатит субкутанным введением локсурана в дозе 1,5 мл/кг живой массы трехкратно в сутки в течение трех суток.

Коррекция печеночной недостаточности проводилась посредством перорального применения гесплена - лиофилизата потенцированных гепатоцитов и спленоцитов, перорально в дозе 125 мг\кг живой массы в жидкости Хенкса (40 мл\кг живой массы) за 0,5...1 час до кормления, трижды в сутки, в течение 5 суток и гомеопатическим препаратом хепель по 1 таблетке трижды в сутки в течение 5 суток.

Животным с индуцированным гепатитом, коррекция печеночной недостаточности проводилась после окончания введения локсурана. Клинический синдром токсикоза у собак 1 группы с индуцированной печеночной недостаточностью проявлялся общим угнетением, анорексией, брадикардией, диареей, полипноэ, полидипсией и появлением следовой иктеричности слизистых оболочек.

Существенные изменения морфологии крови у собак с экспериментальным гепатитом зафиксированы на 5 сутки: повышение СОЭ, снижение

гематокрита, снижение гемоглобина, лейкоцитоз, сдвиг лейкограммы влево, незначительная тромбоцитопения.

Биохимические показатели крови в динамике индуцированной печеночной недостаточности представлены в таблице 20.

Характерно, что гипопропротеинемия достигла минимума уже через 5 суток ( $51,5 \pm 0,3$  г/л), затем медленно стала возрастать, не достигнув, однако, исходного уровня и к концу эксперимента ( $63,9 \pm 6,6$  г/л) при исходном значении  $71,3 \pm 2,4$  г/л. Этому сопутствовало снижение синтеза альбуминов, тенденция, которой была более длительной.

Уровень глюкоземии значительно снизился к 5 суткам, отражая снижение энергетического пула в цикле Кребса, что наглядно подтверждается показателями резервной щелочности плазмы крови (с  $53,1 \pm 0,4$  до  $41,1 \pm 0,9$  об%  $\text{CO}_2$  на 5 сутки). За счет мочевины возникла ретенционная азотемия, достигнув с  $24,1 \pm 0,2$  мг% в начале опыта до  $31,2 \pm 0,4$  мг% на 10 сутки.

Содержание холестерина прогрессивно снижалось до 10 суток, но соответствовало пределам нормальных значений.

Снижение антитоксической функции печени четко проявляется резким снижением конъюгации билирубина до 5 суток, что коррелировано с результатом тимоловой пробы. Каталитическая активность органоспецифических ферментных систем печени дала раньше и более демонстративные признаки напряженности функций печени под воздействием локсурана. Активность АЛТ и АСТ прогрессивно росла до 10 суток опыта, выявив признаки гепатита уже на 3 сутки. Активность холинэстеразы резко снизилась уже на 3 сутки, эта тенденция сохранялась до конца экспериментального периода. Динамика каталитической активности лактатдегидрогеназы коррелировала с изменениями активности холинэстеразы. В последующий период отмечалось постепенное снижение концентрации данных веществ. Однако, концентрация их на 15 сутки была выше, чем в группе собак с индуцированным гепатитом, подвергавшихся лечению.

При гомеопатической и гепатопротективной терапии собак с хронической печеночной недостаточностью наблюдалось постепенное восстановление симптома альбуминемии уже на 5 сутки с  $41,3 \pm 2,9\%$  до  $51,7 \pm 1,2\%$ . Значительно превышающее физиологические пределы процентное содержание глобулинов в сыворотке крови у животных данной группы до начала применения гепатопротекторов к 5 суткам нормализовалось.

У собак же контрольной группы на 15 сутки сохранялся симптом диспротеинемии.

Восстановление антитоксической функции печени у собак опытной группы проявлялось снижением концентрации мочевины с  $38,8 \pm 0,3$  до  $21,9 \pm 0,6$  мг% на 15 сутки, у животных контрольной группы высокая азотемия определялась в течение всего опыта.

Нормализовалась концентрация общего билирубина в крови собак с бабезиозной печеночной недостаточностью (с  $4,9 \pm 0,07$  до  $2,6 \pm 0,08$  мкмоль/л) в процессе терапии за счет снижения неконъюгированной фракции на 15 сутки, также демонстрируя нормализацию дезинтоксикационной функции гепатоцитов.

Содержание холестерина в крови собак данной группы соответствовало нормальным значениям до и после гепатопротективной терапии. Необходимо отметить значительное снижение значения тимоловой пробы в течение всего опыта, что свидетельствовало о восстановлении антитоксической и белково-синтетической функций печени.

Таблица 20 - Биохимические показатели крови собак с индуцированной печеночной недостаточностью в динамике (контрольная группа)

Показатели	До опыта	После введения локсурана	Через 3 суток	Через 5 суток	Через 10 суток	Через 15 суток
Общий белок, г\л	71,9±2,1	61,4±0,8	60,7±0,7	51,9±0,3	59,6±0,8	63,9±6,6
Альбумины, %	52,4±1,0	50,0±0,4	48,8±0,9	45,9±0,7	44,2±0,3	46,7±0,3
Глобулины, %	47,0±2,3	49,0±1,0	51,2±1,8	54,9±1,1	55,8±1,1	53,9±2,1
Глюкоза, мг%	66,8±0,3	62,0±0,5	60,9±0,4	46,9±0,3	52,8±0,4	56,4±0,8
Мочевина, мг%	24,4±0,2	33,0±0,5	38,8±0,4	36,9±0,9	31,2±0,4	28,9±0,3
Холестерин, мг%	130,0±2,4	105,0±3,5	100,4±3,1	104,6±2,8	105,1±3,2	112,6±4,1
Билирубин общий, мкмоль\л	1,9±0,02	2,5±0,05	8,9±0,04	8,1±0,02	8,9±0,04	8,8±0,02
Билирубин конъюгированный, мкмоль\л	1,6±0,03	3,9±0,05	5,4±0,03	2,2±0,06	2,4±0,04	2,04±0,02
Билирубин неконъюгированный, мкмоль\л	0,3±0,006	3,6±0,005	4,5±0,002	5,9±0,004	4,8±0,003	3,8±0,005
Тимоловая проба	~	++	++	++++	+++	+H"

Таблица 21 - **Каталитическая активность крови собак с индуцированной печеночной недостаточностью, в динамике (контрольная группа)**

Показатели	До опыта	После введения локсурана	Через 3 суток	Через 5 суток	Через 10 суток	Через 15 суток
Щелочная фосфатаза, Е/л	116,2±0,4	154,2±0,5	148,7±0,4	239,4±0,3	225,3±0,7	181,3±0,9
АЛТ, мкмоль/л	0,24±0,1	0,39±0,1	0,38±0,1	0,44±0,4	0,58±0,1	0,5±0,07
АСТ, мкмоль/л	0,12±0,1	0,28±0,1	0,28±0,1	0,48±0,1	0,48±0,04	0,48±0,02
ЛДГ, мкмоль/л	0,78±0,1	0,97±0,1	1,02±0,02	1,68±0,03	1,98±0,08	1,78±0,03
Холинэстераза, ммоль/л	346,6±2,9	305±6,5	303,8±4,8	260,2±5,1	200,9±5,1	195,9±5,2

Урологический синдром индуцированной печеночной недостаточности представлен в таблице 21.

Таблица 22 - **Урологический синдром собак с индуцированной печеночной недостаточностью, в динамике (контрольная группа)**

Показатели	До опыта	После введения локсураина	Через 3 суток	Через 5 суток	Через 10 суток	Через 15 суток
Белок	-	+	+	++	+	+
Сахар	-	+	+		+	+
Индикан	-	+	++		+	+
Билирубин	-	+	+	++	+	+
Желчные кислоты	-	+	++	+++	++	+
Уробилин	-	+	+	+++	++	+

Биохимический статус выявил тенденцию к нормализации гомеостаза (таблица 23).

Таблица 23 - Биохимические показатели крови собак с индуцированной печеночной недостаточностью в динамике при гомеопатической и гепатопротективной терапии (подопытная группа)

Показатели	До опыта	После введения локсурана	Через 3 суток	Через 5 суток	Через 10 суток	Через 15 суток
Общий белок, г/л	71,6±0,4	63,9±0,4	61,2±0,4	66,2±0,7	69,9±0,9	68,8±0,6
Альбумины, %	51,8±0,2	46,9±0,3	44,2±0,6	49,8±0,4	50,9±1,1	50,9±0,5
Глобулины, %	48,9±1,0	52,8±1,4	55,8±0,2	50,4±0,2	49,8±1,6	49,0±1,1
Глюкоза, мг%	69,4±1,0	66,9±0,4	64,5±0,7	63,3±0,1	66,8±0,2	68,0±0,8
Мочевина, мг%	22,8±0,4	24,9±0,5	26,3±0,5	29,4±0,1	24,4±0,2	22,0±0,2
Холестерин, мг%	126,5±3,0	125,2±2,1	126,1±0,9	128,3±0,3	129,1±0,9	129,9±1,2
Билирубин общий, мкмоль/л	2,4±0,08	2,5±0,04	2,2±0,03	2,9±0,02	2,9±0,07	2,1±0,05
Билирубин конъюгированный, мкмол/л	1,9±0,03	2,1±0,03	2,3±0,02	2,4±0,02	2,8±0,03	2,6±0,02
Билирубин неконъюгированный, мкмоль/л	0,2±0,002	2,9±0,002	3,9±0,003	2,5±0,002	1,23±0,001	0,5±0,002
Тимоловая проба	-	-+	++	+++	++	+

Таблица 24 - Биохимические показатели крови собак с хронической печеночной недостаточностью в динамике, при гомеопатической и гепатопротективной терапии (подопытная группа)

Показатели	До лечения	Через 3 суток	Через 5 суток	Через 10 суток	Через 15 суток
Общий белок, г/л	60,3±4,2	60,1±4,0	63,2±9,9	68,8±2,3	60,9±2,2
Альбумины, %	41,4±2,0	46,1±4,0	52,8±4,2	52,9±2,9	54,4±3,5
Глобулины, %	58,8±4,5	56,9±1,8	50,3±4,9	49,5±2,7	47,0±1,4
Глюкоза, мг%	48,8±9,7	47,8±2,9	50,2±1,7	52,6±2,8	59,3±4,2
Мочевина, мг%	38,0±2,3	30,4±2,9	28,3±2,6	25,9±1,5	21,0±1,6
Холестерин, мг%	109±4,0	118,6±6,0	125,5±7,0	134,3±5,0	140,2±5,8
Билирубин общий, мкмоль/л	4,2±0,07	4,0±0,08	3,5±0,02	2,9±0,04	2,6±0,04
Билирубин конъюгированный, мкмоль/л	2,4±0,07	2,39±0,06	2,33±0,04	2,20±0,04	2,25±0,05
Билирубин неконъюгированный, мкмоль/л	2,5±0,03	1,90±0,04	0,88±0,02	0,69±0,08	0,39±0,02
Тимоловая проба	-	+++	++	+	+



Отмечены высокие значения каталитической активности АЛТ, АСТ, ЛДГ при сниженной активности холинэстеразы до лечения у собак с бабезиозной и индуцированной печеночной недостаточностью. Динамика каталитической активности ферментного зеркала отражала восстановление функциональной активности печени при терапии ее недостаточности, (таблица 25), что подтверждается урологическим синдромом (таблица 26).

Так, активность щелочной фосфатазы в крови собак с хронической печеночной недостаточностью значительно снизилась в процессе лечения к 10 суткам (с  $251,7 \pm 0,2$  до  $90,4 \pm 0,2$ ), в контрольной группе активность щелочной фосфатазы почти в 2 раза превышала нормальные пределы.

**Таблица 25 - Каталитическая активность ферментов крови собак с хронической печеночной недостаточностью в динамике, при гомеопатической и гепатопротективной терапии**

Показатели	До лечения	Через 3 суток	Через 5 суток	Через 10 суток	Через 15 суток
Щелочная фосфатаза, Е/л	$251,7 \pm 0,2$	$214,4 \pm 0,1$	$198,8 \pm 0,2$	$149,3 \pm 0,1$	$90,4 \pm 0,2$
АЛТ, мкмоль/л	$0,93 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,3$
АСТ, мкмоль/л	$0,92 \pm 0,01$	$0,80 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,2$
ЛДГ, мкмоль/л	$1,24 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,02$	$0,67 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,82$
Холинэстераза, ммоль/л	$234,6 \pm 13,7$	$249,9 \pm 14,2$	$258,2 \pm 15,1$	$299,9 \pm 16,1$	$340 \pm 36,0$

Нами также апробированы три схемы лечения собак, больных токсическим гепатитом, в зависимости от тяжести течения болезни.

Для этого были созданы шесть групп животных по 10 голов в каждой (две контрольные и четыре опытные).

**Таблица 26 - Урологический синдром собак с хронической печеночной недостаточностью при гомеопатической и гепатопротективной терапии**

Показатели	До опыта	Через 3 суток	Через 5 суток	Через 10 суток	Через 15 суток
Белок	+++	++	++	+	+
Сахар	++	++	++	+	++
Индикан	++	++	++	+	+++
Билирубин	+++	++	+	+	+++
Желчные кислоты	++	++	+	+	+++
Уробилин	++	+	+	+	++

В 1-ю контрольную группу входили животные с легким и средним течением гепатита, во 2-ю контрольную - с тяжелым и крайне тяжелым течением. В 1-ю опытную группу отбирались животные с легким течением, во 2-ю со средним, в 3-ю с тяжелым и в 4-ю с крайне тяжелым течением.

Контрольные группы лечили по схеме 1:

Схема 1. Внутривенно 40%-й раствор глюкозы в дозе 0,5 мл/кг живой массы раз в день, эссенциале Н в дозе 0,25 мл/кг живой массы раз в день (до выздоровления), подкожно 5 %-й раствор аскорбиновой кислоты 3 мл на одну инъекцию, массой до 15 кг один раз в день, в течение 10...15 суток.

1-ю и 2-ю опытные группы (с легким и средним течением гепатита) лечили по схеме 2.

Схема 2. Внутривенно изотонический раствор натрия хлорида инфузионно в дозе 10 мл/кг живой массы раз в день, полиглюкин инфузионно в дозе 10 мл/кг живой массы раз в день, 40%-й раствор глюкозы в дозе 0,5 мл/кг массы животного раз в день, подкожно витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, раз в три дня чередуя между собой в дозах: В<sub>1</sub> -10-20 мкг/кг, В<sub>6</sub>-50-250 мг, В<sub>12</sub>-10...20 мкг/кг живой массы, аскорбиновую кислоту 10 мг/кг живой массы раз в день; внутримышечно: ампициллин в дозе 10-20 мг/кг живой массы 4

раза в день, в течение 7...10 дней; внутривенно - гептрал из расчета 1 мл готового раствора на 10 кг массы собаки, через день до момента выздоровления.

3-ю и 4-ю опытные группы (с тяжелым и крайне тяжелым течением гепатита) лечили по схеме 3.

Схема 3. Внутривенно изотонический; раствор натрия хлорида инфузионно в дозе 20 мл/кг массы раз в день, полиглюкин инфузионно в дозе 10 мл/кг раз в день, гептал 1 мл раствора на 10 кг массы животного через день, 40%-й раствор глюкозы в дозе 1,5 г сухого вещества на 10 кг массы животного; подкожно витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> раз в три дня (до выздоровления), чередуя между собой в дозах: В<sub>1</sub> - 10-20 мкг/кг, В<sub>6</sub> - 50-250 мг, В<sub>12</sub> - 10-20 мкг/кг, аскорбиновая кислота - 10 мг/кг массы раз в день; внутримышечно ампициллин в дозе 10...20 мг/кг живой массы 4 раза в день, в течение 7...10 дней; внутрь лактулоза в дозе 5...20 мл 3 раза в день (до выздоровления).

Клинико-гематологические показатели в динамике течения болезни исследовали до лечения, при лечении (на 5-й день) и после лечения. На основании выявленных нами признаков, течение болезни подразделяли на легкое, среднее, тяжелое и крайне тяжелое.

У большинства собак, больных токсическим гепатитом с легким и средним течением, отмечено угнетение общего состояния, анемичность слизистых оболочек, редкая рвота, периодически отмечалась диарея. Характерно преобладание рвоты над поносом. В каловых массах визуально кровь не определяется, однако тесты на «скрытую» кровь дают положительные результаты.

По мере лечения собак, больных гепатитом, отмечали восстановление аппетита, прекращение рвоты и поноса, отсутствие крови в каловых массах, нормализацию размеров печени, восстановление цвета видимых слизистых оболочек до бледно-розового и старости наполнения капилляров до 2...3 сек. У больных собак пульс учащен, сердечные тоны усилены. Дыхание учащено. Температура тела незначительно повышена.

Анализируя полученные данные, пришли к выводу, что во всех трех группах в результате лечения происходит постепенное снижение таких показателей красной крови как число эритроцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокритной величины. Это, прежде всего, связано с компенсированием недостатка жидкой части кроши и улучшением ее реологических свойств.

Однако, в то время как в подопытных группах средняя концентрация гемоглобина в эритроците возрастает уже к 10-му дню лечения, в контрольной этот показатель продолжает падать и к 20-му дню лечения составляет  $31,63 \pm 0,33$  г/100 мл, что ниже аналогичного показателя у здоровых животных на 8,3%.

Снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците зачастую является следствием желудочно-кишечных кровотечений, приводящих к дефициту железа. Это указывает на то, что при гепатитах легкой и средней тяжести развиваются так называемые «скрытые» кровотечения из тонкого отдела кишечника, которые развиваются к 5...6 дню после клинических проявлений гепатита и характеризуются снижением среднего содержания гемоглобина в эритроците ниже допустимых значений.

Восстановление необходимого количества эритроцитов происходит в красном костном мозге на фоне дефицита железа и поэтому эритроциты могут быть либо гипохромными макроцитами, либо нормохромными микроцитами.

В то время как при использовании 1-й схемы лечения (1-я контрольная группа) показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците продолжает постепенно снижаться вплоть до 15 суток лечения и составляет к этому времени  $31,38 \pm 0,25$  г/100 мл, у собак обеих опытных групп этот показатель постоянно находился в границах физиологических колебаний.

Увеличение СОЭ у собак, больных гепатитом, главным образом связано с повышением содержания крупных дисперсных белков (глобулинов, фибриногена), что способствует процессу агломерации эритроцитов и уве-

личению их оседания. Ускорение СОЭ также связано с увеличением в крови желчных пигментов и сдвигом кислотно-основного состояния в сторону алкалоза.

У животных контрольной группы снижение СОЭ до физиологических показателей происходит на 16...17-е сутки, в то время как у животных опытных групп этот показатель нормализуется уже на 12...13 сутки.

Исходя из выше приведенных данных, можно сделать вывод, что использование 2-й схемы лечения позволяет предотвратить развитие кровотечений из желудочно-кишечного тракта при гепатите легкой или средней тяжести.

Изучая показатели динамики лейкоцитов, отмечали, что у животных контрольной группы снижение числа лейкоцитов к физиологическим нормам происходит к 20-м суткам лечения, в то время как у животных подопытных групп этот показатель нормализуется уже к 12...13-м суткам.

Применение схемы 2 при лечении гепатитов легкой и средней тяжести позволяет свести к минимуму воспалительные процессы в печени уже к 12...15-м суткам, в то время как применение схемы 1 позволяет добиться аналогичных результатов только к 20...25-м суткам.

Анализируя данные биохимических показателей крови (таблица 27) особое внимание уделяли индикаторам цитолитического синдрома, основным показателем которого является активность аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Повышение активности АЛТ в сыворотке крови связано с воспалением паренхимы печени, так как в результате повреждения гепатоцитов фермент быстро оказывается в плазме крови. Уровень активности АЛТ может являться индикатором степени повреждения печеночной паренхимы, а также остроты гепатита.

Снижение активности АЛТ указывает на уменьшение цитолиза гепатоцитов и активизацию регенеративных процессов.

У животных контрольной группы впервые 5...6 суток с момента начала

лечения активность фермента несколько возрастает и к 5-му дню составляет  $171,7 \pm 19,6$  Е/л. В результате проводимого лечения к 20-м суткам активность АЛТ в сыворотке крови снижается к физиологическим нормам и составляет  $102,4 \pm 14,4$  Е/л.

Таблица 27-Динамика биохимических показателей крови у собак, больных гепатитом (легкое и среднее течение) (n =30)

Показатели	Группы животных		
	контрольная	1-я опытная	2-я опытная
До лечения			
Общий белок, г/л	$65,3 \pm 2,0$	$67,4 \pm 2,1$	$65,4 \pm 2,4$
Альбумин, г/л	$25,4 \pm 1,2$	$26,5 \pm 1,3$	$24,6 \pm 1,4$
Аланинаминотрансфераза, Е/л	$162,8 \pm 16,9$	$174,1 \pm 11,4$	$172,2 \pm 12,0$
Щелочная фосфатаза, Е/л	$132,9 \pm 11,9$	$131,2 \pm 9,6$	$129,4 \pm 9,6$
Мочевина, ммоль/л	$5,82 \pm 0,3$	$6,08 \pm 0,4$	$6,74 \pm 0,5$
Билирубин, мкмоль/л	$5,59 \pm 0,6$	$5,66 \pm 0,2$	$8,58 \pm 0,2$
Глюкоза, ммоль/л	$4,83 \pm 0,2$	$3,85 \pm 0,2$	$4,28 \pm 0,2$
pH плазмы	$7,42 \pm 0,01$	$7,48 \pm 0,02$	$7,49 \pm 0,01$
Калий ионизированный, ммоль/л	$3,79 \pm 0,1$	$3,88 \pm 0,1$	$3,89 \pm 0,1$
Протромбиновое время, с	$17,8 \pm 0,3$	$17,8 \pm 0,5$	$17,3 \pm 0,5$
Альбуминоглобулиновое соотношение	$0,62 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,03$	$0,63 \pm 0,02$
На 5-й день лечения			
Общий белок, г/л	$65,2 \pm 0,2$	$69,1 \pm 2,2$	$68,0 \pm 1,0$
Альбумин, г/л	$25,4 \pm 1,4$	$27,6 \pm 1,6$	$27,5 \pm 1,1$
Аланинаминотрансфераза, Е/л	$174,7 \pm 12,6$	$152,8 \pm 13,2$	$130,3 \pm 10,1$
Щелочная фосфатаза, Е/л	$138,4 \pm 9,8$	$132,3 \pm 2,9$	$129,8 \pm 2,6$
Мочевина, ммоль/л	$5,68 \pm 0,2$	$5,24 \pm 0,2$	$5,93 \pm 0,4$
Билирубин, мкмоль/л	$6,83 \pm 0,3$	$4,63 \pm 0,2$	$6,23 \pm 0,3$
Глюкоза, ммоль/л	$4,23 \pm 0,2$	$4,33 \pm 0,3$	$4,43 \pm 0,3$

рН плазмы	7,48±0,02	7,49±0,01	7,49±0,01
Калий ионизированный, ммоль/л	3,82±0,1	4,02±0,1	4,02±0,1
Протромбиновое время, с	14,2±0,8	11,2±1,1	11,2±0,9
Альбуминоглобулиновое соотношение	0,63±0,02	0,63±0,02	0,68±0,05
После лечения			
Общий белок, г/л	69,2±1,2	73,2±1,2**	74,9±0,2
Альбумин, г/л	29,2±0,2	33,7±1,2**	33,9±1,2
Аланинаминотрансфераза, Е/л	102,0±12,4	81,2±8,8	65,3±8,7
Щелочная фосфатаза, Е/л	129,0±9,0	124,3±6,0	122,0±8,6
Мочевина, ммоль/л	4,48±0,1	4,59±0,2	4,88±0,4*
Билирубин, мкмол/л	5,02±0,3	2,61±0,2	3,36±0,3
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,1	4,60±0,1	4,70±0,1
рН плазмы	7,41±0,01	7,40±0,01	7,42±0,01
Калий ионизированный, ммоль/л	4,16±0,1	4,47±0,1	4,59±0,1
Протромбиновое время, с	9,8±0,8	8,4±0,9	8,0±0,9**
Альбуминоглобулиново соотношение	0,74±0,01	0,82±0,03	0,79±0,03

У собак опытных групп с момента начала лечения роста данного показателя не отмечается, а его снижение к физиологическим нормам происходит уже к 14-м суткам в 1-й опытной и к 12-м суткам - во 2-й опытной группах, а на 15-й день лечения составляет соответственно  $96,4 \pm 5,6$  и  $86,0 \pm 5,9$  Е/л.

Значительный интерес представляют показатели гепатодепрессивного синдрома, к которым относятся количество альбумина, альбумин-глобулиновое соотношение как показатель диспротеинемии; факторы коагуляции (протромбиновое время).

Анализируя динамику альбумин-глобулинового соотношения отмечали, что у животных контрольной, 1-й и 2-й опытных групп до лечения аль-

бумино-глобулиновое соотношение составляло соответственно  $0,64 \pm 0,09$ ,  $0,65 \pm 0,05$  и  $0,62 \pm 0,09$  против  $0,86 \pm 0,04$  у здоровых животных.

На 15-е сутки лечения данный показатель составил соответственно  $0,68 \pm 0,02$ ;  $0,741 \pm 0,03$  и  $0,73 \pm 0,04$  и после лечения  $0,72 \pm 0,01$ ;  $0,81 \pm 0,03$ ;  $0,79 \pm 0,03$ .

Анализируя полученные данные, пришли к выводу, что у животных опытных групп нормализация показателей белкового обмена происходит к 20-му дню лечения, в то время как при использовании 1-й схемы лечения (контрольная группа) на это требуется больше времени.

Протромбиновое время у животных контрольной группы на момент начала лечения составило  $17,6 \pm 0,8$  с, а у собак 1-й и 2-й подопытных групп соответственно  $17,6 \pm 0,7$  и  $17,2 \pm 0,6$  с, что связано с восстановлением синтетической функции печени.

По мере проводимого лечения снижение протромбинового времени до нормы у животных 1-й и 2-й опытных групп произошло к 10-му дню, а у животных контрольной группы только к 20-му дню этот показатель составил  $9,6 \pm 0,8$  с. После лечения протромбиновое время в 1-й подопытной группе составило  $8,1 \pm 0,9$  с, а во 2-й -  $8,2 \pm 0,9$  с.

В результате проведенного лечения на момент выздоровления уровень глюкозы в сыворотке крови составил в контрольной группе в среднем - 4,6, в 1-й подопытной - 4,69 и во 2-й подопытной - 4,78 ммоль/л. Изменения пигментного обмена не носили выраженный характер, что связано с большими компенсаторными возможностями печени по трансформации непрямого билирубина в прямой.

Восстановление показателей водно-солевого обмена и кислотно-щелочного баланса у животных подопытных групп происходит уже на 5-й день с момента начала лечения: 1-я группа - рН - 7,43, К - 4,07 ммоль/л; 2-я группа - рН - 7,43, С - 4,09 ммоль/л; в то время как у животных контрольной группы только на 19...20-й день (рН - 7,41, К - 4,18 ммоль/л).

Продолжительность лечения больных собак контрольной группы в



среднем составила  $21,5 \pm 0,3$  сут, в 1-й подопытной группе -  $11,2 \pm 0,4$  суток и во 2-й подопытной группе -  $10,9 \pm 0,3$  сут.

Сохранность по этим группам животных составила соответственно: 60,0 %, 100,0 % и 100,0 %. Причем, в контрольной группе острое течение гепатита перешло в хроническое у 30% животных (таблица 28).

**Таблица 28 - Терапевтическая эффективность схем лечения собак, больных токсическим гепатитом**

Группа	Кол-во, гол.	Исходы токсического гепатита						Продолжительность лечения, сут.
		Выздоровело		Пало		Хроническое течение		
		Голов	%	Голов	%	Голов	%	
Контрольная-	10	6	60	1	10	3	30	$21,5 \pm 10,3$
1-я опытная	10	10	100	0	0	0	0	$11,2 \pm 10,4$
2-я опытная -	10	10	100	0	0	0	0	$10,9 \pm 0,3$

При клиническом обследовании собак с тяжелым и крайне тяжелым течением гепатита отмечали следующие отклонения в общем состоянии: угнетение, снижение аппетита, желтушность слизистых оболочек, частую рвоту, поносы.

Пальпацией в области печени выявляли болезненность. Аускультацией сердца устанавливали брадикардию и ослабление сердечной деятельности. Дыхание было поверхностным, но частым. Одновременно в патологический процесс вовлекались и другие паренхиматозные органы (почки, лимфоидные органы), где развивались дистрофические и некробиотические процессы.

В процессе лечения больных собак значительно снижалась болезненность в области печени. Через 2 недели у животных нормализовалось состояние волосяного покрова, уменьшилась ломкость волос, он становился гладким, блестящим, прекращались рвота и понос.

Гематологические показатели у собак с тяжелым и крайне тяжелым течением токсического гепатита, значительно отличаются от таковых у собак с легким и средним течением.

При токсических гепатитах тяжелого и крайне тяжелого течения развивается гипохромная анемия, которая характеризуется снижением числа эритроцитов, количества гемоглобина и средней концентрации гемоглобина в эритроците. Это обусловлено поступлением в кровь токсинов, продуктов распада тканевых белков, являющихся сильными раздражителями, которые угнетают гемопоэтическую функцию кроветворных органов.

У животных контрольной группы число эритроцитов в начале лечения составило  $5,61 \pm 0,1$ , в 3-й опытной  $-5,5 \pm 0,1$ , а в 4-й опытной  $-5,8 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/л$ ; количество гемоглобина соответственно  $123,2 \pm 10,4$ ;  $120,1 \pm 12,9$  и  $123,3 \pm 9,6$  г/л; средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС) соответственно  $31,2 \pm 0,3$ ;  $32,0 \pm 0,2$  и  $31,1 \pm 0,2$  г/100 мл.

У животных контрольной группы по мере лечения происходило снижение указанных показателей, которые на 5-й день лечения составили: число эритроцитов -  $5,59 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$ , количество гемоглобина -  $113,0 \pm 6,5$  г/л и средняя концентрация гемоглобина в эритроците -  $30,8 \pm 0,2$  г/100 мл, что свидетельствует о развитии гипохромной анемии.

Гипохромная анемия способствовала развитию нарушений во всех системах и органах, жизнедеятельность которых зависит от количества потребляемого кислорода.

В связи с этим, одной из главных задач лечения является остановка кровотечений из желудочно-кишечного тракта, а также профилактика синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

На прогрессирование кровотечений при гепатитах тяжелого и крайне тяжелого течения в контрольной группе указывает снижение гематокрита с  $0,40 \pm 0,01$  в начале лечения до  $0,37 \pm 0,02$  на 5-й день лечения.

Основным критерием кровотечений из желудочно-кишечного тракта является обнаружение в кале больных собак крови (визуально или при по-

мощи бензидиновой пробы).

Кровь в кале собак контрольной группы обнаруживалась вплоть до 12...13-х суток лечения, в то время как у животных 3-й подопытной группы на 7...9-е, а в 4-й подопытной на 4...5-е сутки лечения тесты на кровь в кале были отрицательными.

Начиная с 5-го дня лечения в контрольной группе наблюдается постепенный рост показателей красной крови, и после лечения они составили: число эритроцитов -  $5,46 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , количество гемоглобина -  $126,0 \pm 6,3$  г/л, МСНС -  $31,2 \pm 0,2$  г/100 мл и гематокрит -  $0,40 \pm 0,02$ .

У животных 3-й подопытной группы уже к 5-му дню лечения отмечается рост показателей красной крови, который сохраняет тенденцию до конца лечения.

За период лечения число эритроцитов увеличилось с  $5,5 \pm 0,1 \times 10^{12}/\text{л}$  до  $6,1 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , количество гемоглобина - с  $120,1 \pm 12,9$  до  $139,1 \pm 4,9$  г/л, МСНС - с  $32,0 \pm 0,2$  до  $32,7 \pm 0,2$  г/100 мл и гематокрит с  $0,37 \pm 0,02$  до  $0,42 \pm 0,1$ .

У животных 4-й подопытной группы положительная динамика показателей красной крови наблюдалась уже через несколько дней после начала лечения и характеризовалась ростом числа эритроцитов от  $5,8 \pm 0,2$  в начале лечения до  $6,88 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$  после его окончания; количество гемоглобина соответственно с  $123,3 \pm 9,6$  до  $144,3 \pm 5,1$  г/л, гематокрита с  $0,40 \pm 0,01$  до  $0,43 \pm 0,01$  и средней концентрации гемоглобина в эритроците с  $31,1 \pm 0,2$  до  $33,6 \pm 0,2$  г/100 мл.

Изучая изменения количества лейкоцитов и СОЭ, пришли к выводу, что в 4-й опытной группе снижение данных показателей к физиологическим параметрам происходит более интенсивно, чем у собак контрольной и других подопытных групп.

Анализ данных, показывает, что СОЭ до лечения резко ускорена. Объяснением этому может быть уменьшение альбуминов в связи с нарушением функций печени и повреждением гепатоцитов.

Заболевание сопровождается увеличением числа лейкоцитов до  $18,3 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$ . Снижение числа лейкоцитов указывает на успешность проводимой антибиотикотерапии, а также терапевтических мероприятий, направленных на снижение воспалительных процессов в паренхиме печени.

У собак, больных токсическим гепатитом, была выявлена эозинопения, нейтрофилия и лимфоцитопения, что указывало на интоксикацию и угнетение иммунной системы. Лечение больных животных всех подопытных групп сопровождалось нормализацией относительного содержания лейкоцитов.

Анализируя данные биохимических исследований крови собак с тяжелым и крайне тяжелым течением токсического гепатита (таблица 29) отмечаем, что у животных контрольной группы к 5-му дню лечения наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы до  $268,4 \pm 22,4$  г/л, что указывало на нарастание процессов цитолиза печеночных клеток. У собак 3-й и 4-й подопытных групп происходило снижение этого показателя соответственно до  $227,2 \pm 23,5$  и  $166,1 \pm 17,5$  Е/л.

К концу лечения активность АЛТ у животных контрольной группы составила  $190,2 \pm 24,0$  Е/л, что выше показателя здоровых собак в 2,31 раза.

У собак 3-й подопытной группы активность АЛТ к этому моменту была выше нормы в 1,35 раза, а у собак 4-й подопытной группы уже на 15-е сут лечения достигла физиологических норм и составила  $92,2 \pm 14,4$  Е/л.

Это свидетельствует о нормализации функции печени и, как следствие, снижении активности АЛТ.

В результате разрушений гепатоцитов происходили значительные нарушения различных обменных процессов, особенно белкового. Патологические изменения белкового обмена сопровождались уменьшением синтеза общего белка и развитием диспротеинемии. Диспротеинемии характеризуются снижением альбуминовой фракции и увеличением глобулиновых фракций белка.

Показателем диспротеинемии является альбумин-глобулиновое соот-

ношение, которое у больных животных составляет  $0,59 \pm 0,02$ .

**Таблица 29 - Динамика биохимических показателей крови у собак (тяжелое и крайне тяжелое течение) при лечении токсического гепатита**

Показатели	Группы животных		
	контрольная	3-я опытная	4-я опытная
До лечения			
Общий белок, г/л	$62,8 \pm 1,0$	$59,9 \pm 2,3$	$64,4 \pm 1,3$
Альбумин, г/л	$23,9 \pm 1,0$	$23,4 \pm 0,9$	$23,8 \pm 0,8$
Аланинаминотрансфераза, Е/л	$253,8 \pm 26,3$	$264,0 \pm 13,8$	$286,9 \pm 15,3$
Щелочная фосфатаза, Е/л	$158,7 \pm 11,4$	$170,5 \pm 12,0$	$158,5 \pm 16,0$
Мочевина, ммоль/л	$2,15 \pm 0,3$	$2,40 \pm 0,2$	$2,30 \pm 0,1$
Билирубин, мкмоль/л	$6,48 \pm 1,1$	$10,0 \pm 1,7$	$10,0 \pm 1,2$
Глюкоза, ммоль/л	$3,86 \pm 0,1$	$3,89 \pm 0,1$	$3,82 \pm 0,1$
рН плазмы	$7,49 \pm 0,01$	$7,52 \pm 0,01$	$7,49 \pm 0,01$
Калий ионизированный, ммоль/л	$3,44 \pm 0,1$	$3,54 \pm 0,1$	$3,59 \pm 0,1$
Протромбиновое время, с	$18,7 \pm 1,6$	$19,9 \pm 1,0$	$19,54 \pm 14$
Альбумин-глобулиновое соотношение	$0,59 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,01$	$0,58 \pm 0,02$
На 5-й день лечения			
Общий белок, г/л	$63,9 \pm 1,3$	$62,4 \pm 1,3$	$64,8 \pm 1,2$
Альбумин, г/л	$23,4 \pm 0,3$	$22,4 \pm 0,6$	$25,6 \pm 0,3$
Аланинаминотрансфераза, Е/л	$268,4 \pm 12,4$	$227,2 \pm 13,5$	$166,1 \pm 17,5$
Щелочная фосфатаза, Е/д	$149,3 \pm 16,8$	$124,5 \pm 10,8$	$118,6 \pm 10,0$
Мочевина, ммоль/л	$2,28 \pm 0,4$	$2,98 \pm 0,2$	$3,13 \pm 0,2$
Билирубин, мкмоль/л	$8,4 \pm 1,3$	$7,46 \pm 1,4$	$7,2 \pm 0,3$
Глюкоза, ммоль/л	$3,87 \pm 0,2$	$4,06 \pm 0,2$	$4,20 \pm 0,1$
рН плазмы	$7,49 \pm 0,01$	$7,46 \pm 0,01$	$7,40 \pm 0,01$
Калий ионизированный, ммоль/л	$3,48 \pm 0,2$	$4,08 \pm 0,1$	$4,06 \pm 0,1$

Протромбиновое время, с	18,13±0,8	13,18±1,0	12,6±1,2
Альбумин-глобулиновое соотношение	0,58±0,04	0,60±0,03	0,66±0,03
После лечения			
Общий белок, г/л	67,0±1,0	70,2±0,9	69,2±1,0
Альбумин, г/л	25,5±0,4	28,4±0,3	29,2±0,2
Апанинаминотрансфераза, Е/л	190,2±24,4	111,2±14,0**	75,1±11,2**
Щелочная фосфатаза, Е/л	139,8±10,66	118,5±10,2*	108,8±5,3**
Мочевина, ммоль/л	2,7±0,3	4,5±0,3	5,2±0,3
Билирубин, мкмоль/л	6,2±0,6	5,1±0,4**	4,2±0,4*
Глюкоза, ммоль/л	4,0±0,1	4,4±0,1	4,2±0,1
рН плазмы	7,4±0,01	7,4±0,01	7,4±0,02
Калий ионизированный, ммоль/л	3,82±0,1	4,40±0,1	4,50±0,1
Протромбине вое время, с	10,8±1,3	8,2±0,3*	8,1±0,3*
Альбумин-глобулиновое соотношение	0,6±0,02	0,68±0,02*	0,70±0,02*

Маркером восстановления синтетической функции печени является не столько количество альбумина и общего белка, сколько альбумин-глобулиновое соотношение ( $0,68 \pm 0,02$ ).

У животных всех групп за время лечения отмечается постепенный рост уровней альбумина и общего белка. На 5-й день их содержание составило соответственно в контрольной группе  $23,1 \pm 0,6$  и  $63,3 \pm 1,6$  г/л, в 3-й подопытной группе -  $22,4 \pm 0,6$  и  $62,4 \pm 1,6$  г/л, в 4-й подопытной группе -  $25,0 \pm 0,3$  и  $64,8 \pm 1,2$  г/л.

После лечения рост содержания альбумина и общего белка продолжался, и они соответственно составляли в контрольной группе  $25,5 \pm 0,4$  и  $67,9 \pm 1,0$  г/л, в 3-й подопытной группе  $28,4 \pm 0,3$  и  $70,0 \pm 0,9$  г/л и в 4-й подопытной группе  $29,6 \pm 0,2$  и  $69,6 \pm 1,0$  г/л. Несмотря на положительную динамику количества альбумина и общего белка во всех группах, динамика альбумин-глобулинового соотношения не столь однозначна.

У животных контрольной группы альбумин-глобулиновое соотношение

ние в течение всего периода лечения колебалось в пределах от 0,57 до 0,6, что указывало на то, что увеличение количества общего белка связано, прежде всего, с повышением не только альбуминовой, но и глобулиновой фракции. Незначительные колебания альбумин-глобулинового соотношения указывали на большую вероятность перехода течения гепатита из острой формы в хроническую.

У животных 3-й и 4-й подопытных групп отмечен рост альбумин-глобулинового соотношения в течение всего периода лечения.

В период лечения этот показатель составил в 3-й подопытной группе  $0,60 \pm 0,03$  и в 4-й подопытной  $0,63 \pm 0,03$ , а к концу лечения соответственно  $0,68 \pm 0,02$  и  $0,74 \pm 0,02$ .

Одним из показателей снижения синтетической функции печени являлось увеличение протромбинового времени до  $19,3 \pm 1,0$  с.

Снижение содержания в крови собак при гепатитах факторов коагуляции и антикоагуляции значительно усиливало кровотечения из желудочно-кишечного тракта, предрасполагало к возникновению синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и косвенно способствовало прогрессированию гипохромной анемии.

При лечении собак по схеме 1 (контрольная группа) снижение протромбинового времени к физиологическим параметрам нормы происходило лишь к концу лечения, в то время как у животных 3-й и 4-й подопытных групп к 1 группе. Заболевание сопровождалось уменьшением в плазме крови калия ионизированного до  $3,52 \pm 0,1$  ммоль/л.

Лечение больных животных приводило к повышению концентрации калия ионизированного, однако к концу эксперимента его уровень у подопытных животных всех групп был несколько ниже, чем у клинически здоровых.

В процессе лечения показатели общего билирубина имели тенденцию к снижению во всех группах и после лечений составили: в контрольной -  $6,21 \pm 0,6$  3-й подопытной  $5,17 \pm 0,4$  и в 4-й подопытной -  $4,24 \pm 0,4$  мкмоль/л.

Гипогликемия в контрольной группе наблюдалась в течение всего периода лечения, а у животных опытных групп уже к 15-му дню этот показатель находился в пределах физиологических параметров нормы.

Продолжительность лечения, количество павших животных и собак, у которых токсический гепатит принял хроническое течение, представлены в таблице 30.

**Таблица 30-Терапевтическая эффективность схем лечения собак, больных токсическим гепатитом (тяжелое и крайне тяжелое течение) (n=30)**

Группа	Количество животных	Выздоровело		Пало		Переход в хроническое течение		Продолжительность лечения, сут
		голов	%	голов	%	голов	%	
Контрольная	10	2	20	5	50	3	30	28,5±0,5
3-я опытная	10	9	90	1	10	1	10	14,1±0,3
4-я опытная	10	7	70	1	10	2	20	19,2±0,8

Результаты исследований дают основание утверждать, что лечение собак контрольной группы с использованием традиционных препаратов (глюкоза, эссенциале Н, аскорбиновая кислота) позволяет оздоровить всего 50,0 % животных при продолжительности лечения 28,5±0,5 сут, тогда как при лечении больных собак с тяжелым течением по схеме 5 с назначением глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида, полиглюкина, витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, ампициллина, гептрала позволило оздоровить 90,0 % при продолжительности лечения 14,1±0,3 сут.

При лечении собак; больных гепатитом, по схеме 3, но с дополнительной дачей лактулозы, позволило оздоровить 70,0 % животных, при продолжительности лечения 19,2±0,8 сут.

Следует указать на то, что, несмотря на проведенное лечение собак,



больных токсическим гепатитом, отмечены случаи перехода острого и подострого течения в хроническое, в контрольной группе - в 30,0 %, в 3-й подопытной группе - в 10,0 % и в 4-й подопытной группе - в 20,0 % случаев.

Значение каталитической активности лактатдегидрогеназы у собак подопытных групп, превышающее нормальные показатели на 56,3% перед проведением терапии, нормализовалось на 10 сутки, в отличие от контрольной группы, в которой на 15 сутки превышение нормы составляло 1,2 раза.

На достоверность изменения ферментного профиля крови указывает динамика урологического синдрома, характеризуя положительную тенденцию, показателей функционального статуса печени.

К 10 суткам наблюдалось значительное снижение содержания в моче белка, билирубина, индикана, сахара, уробилина. На 10 сутки сохранялись лишь следовые количества билирубина и уробилина. Улучшение клинического состояния собак зафиксировано на 8 сутки: прекратилась рвота, восстановился аппетит, исчезла иктеричность, полидипсия, брадикардия.

На основании полученных данных мы пришли к следующему заключению:

- при терапии собак с индуцированной печеночной недостаточностью к 4...5 суткам отмечена нормализация деятельности желудочно-кишечного тракта, устранение наблюдавшейся до гепатопротективной терапии диспротеинемии, так, вырос уровень альбуминов к 5 суткам с сохранением данной тенденции на 15 сутки, снизилась концентрация глобулинов с 55,9 на 3 сутки до 50,3 % на 5 сутки;

- характерна позитивная тенденция развития каталитической активности энзимов при гепатопротективной терапии, активность щелочной фосфатазы нормализовалась до пределов физиологических колебаний, а в контрольной группе на 15 сутки ее значение почти в 1,5 раза превышало нормальное;

- при гепатопротективной терапии собак с хронической печеночной недостаточностью наблюдалось постепенное восстановление симптома альбуминемии уже на 5 сутки с  $41,3 \pm 2,9$  % до  $51,7 \pm 1,2$  %, содержание глобулинов

в сыворотке крови до начала применения гепатопротекторов к 5 суткам нормализовалось, у собак же контрольной группы на 15 сутки сохранялся симптом диспротеинемии;

- восстановление антитоксической функции печени у собак подопытных групп проявлялось снижением концентрации мочевины с  $38,8 \pm 0,3$  до  $21,9 \pm 0,6$  мг% на 15 сутки, нормализовалась концентрация общего билирубина (с  $4,9 \pm 0,07$  до  $2,6 \pm 0,08$  мкмоль/л) в процессе терапии за счет снижения неконъюгированной фракции на 15 сутки, а также демонстрируя нормализацию дезинтоксикационной функции гепатоцитов.

## 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Репроспективный анализ литературы и проведенные собственные исследования позволили сделать заключение о достаточно широком распространении токсического гепатита у собак, частота которого зависит от группы риска.

Проведенный мониторинг показал, что наибольший показатель заболеваемости отмечен у собак в возрасте до 1 года и 7 лет (12% в каждой возрастной категории). У животных в возрасте до 1 года преобладает инвазионный гепатит вследствие, например - бабезиоза. Гепатиты сопровождаются развитием острой или хронической печеночной недостаточности [3, 6].

По данным исследований некоторых авторов [2, 15], печеночная недостаточность вызывается токсико-воспалительными дегенеративными повреждениями клеток паренхимы печени, при которых происходит снижение одной или нескольких функций печени ниже уровня, необходимого для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма.

Проведенными нами исследованиями установлено, что морфологической основой печеночно-клеточной недостаточности являются дистрофия печеночных клеток и цитологическая реакция мезенхимы, что подтверждает исследования [41, 73].

В своих наблюдениях мы отмечали, что острая печеночная недостаточность развивается быстро, на протяжении нескольких часов или дней. Однако при своевременной терапии острая печеночная недостаточность обратима, о чём также сообщают [21, 45].

При изучении патогенеза печеночной недостаточности в качестве экспериментальной модели индуцированной печеночной недостаточности нами зафиксированы существенные изменения биохимических показателей крови и каталитической активности ферментов, соответствующие таковым при спонтанной печеночной недостаточности.

Наблюдалась гипопроотеинемия, диспротеинемия, глюкоземия, сниже-

ние резервной щелочности плазмы, снижение конъюгации билирубина, нарастание тимоловой пробы, изменение каталитической активности ферментов. Признаки напряженности функций печени продемонстрированы ростом активности щелочной фосфатазы, АЛТ и АСТ, ЛДГ при снижении каталитической активности холинэстеразы.

При гомеопатической и гепатопротективной терапии во всех группах отмечена тенденция к нормализации показателей, сопряженная с улучшением клинического состояния больных собак. Возможность успешной терапии патологий печени определяется высокой регенеративной способностью органа, что подтверждается исследованиями [54]. При этом, по мнению [80, 87] ведущую роль играет патогенетическая и заместительная терапия. Гепатопротективная терапия использовалась для временного замещения утраченных функций пораженной печени и стимуляции ее регенерации.

Цель применения гомеопатического препарата - снижение свободнорадикального повреждения гепатоцитов, устранение последствий интоксикации, стимуляция репарации паренхимы, регуляция метаболизма, противовоспалительное действие.

Применение гепатопротективных препаратов при полиэтиологической печеночной недостаточности оказало выраженное терапевтическое действие, о чём также сообщают [41, 73]. При проведении опытов у животных произошла нормализация показателей, характеризующих состояние печени, коррелировавшая с улучшением клинического состояния собак с ОПН-синдромом.

Во время эксперимента не отмечено иммуноконфликтных реакций. Препараты не оказывают негативное влияние на животных.

В результате анализа полученных нами данных, мы рекомендуем использовать сочетанное применение гепатопротекторных и гомеопатических препаратов для терапии функциональной полиэтиологической печеночной недостаточности и ее профилактики.

В связи с отсутствием достаточно полных данных о патогенезе синдрома острой печеночной недостаточности, коррекция печеночной недоста-

точности паллиативна. Цели фармакотерапии собак с печеночной недостаточностью - нормализация печеночной паренхимы, снижение функциональной нагрузки на печень, восстановление общих и сопутствующих нарушений.

Так, Berry [103, 104] экспериментально доказал возможность подключения вспомогательной гомо- или гетерогенной печени для лечения печеночной недостаточности.

Многочисленными исследованиями [41, 73] разработано и доказано использование при гемодиализе срезов донорской печени, живых изолированных гепатоцитов, а также внутривенное введение живых изолированных гепатоцитов.

Исследователями показано, что трансплантация изолированных гепатоцитов менее рискованна, чем пересадка печени и технически менее сложна, при этом клеточные препараты временно замещают гепатоциты, создавая возможность для регенерации органа, и стимулируют ренеративные процессы паренхимы, [75, 79].

Гемодиализ и гемосорбция практически не применяются в ветеринарии из-за недостаточного объема крови у собак для проведения этих процедур [74]. В ветеринарной практике доступно использование перитонеального диализа.

Так, Уша Б.В., Беляков И.М., Гладских Л.В. [82] экспериментально подтвердили его особенно высокую эффективность при терапии печеночной недостаточности у собак, если к диализирующей жидкости добавляются живые изолированные гепатоциты [85].

Добавление к интактным гепатоцитам спленоцитов позволяет достигать еще лучших результатов в связи с наличием гуморальной связи между печенью и селезенкой [66]. При этом спленоциты способствуют повышению антитоксической функции печени, а также являются индукторами интерферона, [84].

Следует отметить простоту применения (перорально) гесплена и хепеля, отсутствие необходимости в сложном оборудовании (диализирующие аппа-

раты), при достаточно высокой терапевтической эффективности. В результате исследований не отмечено иммунокофликтных реакций. Возможно, их отсутствие связано с наличием в составе гесплена спленоцитов.

При этом некоторые авторы [88], указывают, что препараты из селезенки оказывают иммуносупрессирующее действие на продукцию антителообразующих клеток, т.к. в селезенке содержатся факторы иммуногенеза.

В последние годы пристальное внимание уделяется раскрытию механизма действия новых гомеопатических препаратов, влияния их на различные патологические процессы, в том числе при печеночной недостаточности, [41, 73].

Velke H. [160], Sommer G. [155], зарегистрировали снижение каталитической активности АСТ и АЛТ до нормы при лечении гомеопатическими гепатопротекторами молочных коров при гепатите, возникшем из-за несбалансированности рациона.

Основное влияние гомеопатических препаратов на организм состоит в противовоспалительном, регенерирующем, регулирующем метаболизм воздействии [41]. Противовоспалительная активность их связана с ингибированием синтеза воспалительных простагландинов, [93].

В отличие от нестероидных противовоспалительных средств, ингибирующих синтез простагландинов и арахидоновой кислоты, гомеопатические препараты действуют на уровне медиаторов и нейропептидов, реализующих воспаление, [94].

Регенерирующее воздействие гомеопатических препаратов на печеночную ткань обусловлено стимуляцией ими выработки факторов тканевого роста, [39].

Терапия гомеопатическими препаратами эффективна из-за их воздействия не только на основное заболевание, но и на сопутствующие патологические процессы, а также отсутствия побочного действия, [44, 62].

При изучении патогенеза индуцированной печеночной недостаточности, в качестве экспериментальной модели ОПН-синдрома, нами зафиксиро-

ваны значительные изменения биохимических показателей крови и каталитической активности ферментов. При этом нами наблюдалась гипопропротеинемия, за счет снижения синтеза альбуминов, на фоне повышения глобулинов. Снижение энергетического пула в цикле Кребса проявлялось понижением глюкоземии и резервной щелочности плазмы крови, а антитоксической функции печени - резким снижением конъюгации билирубина, коррелировавшим с нарастанием тимоловой пробы.

О нарушении желчеобразовательной функции печени свидетельствовал рост неконъюгированной фракции билирубина. Признаки напряженности функций печени продемонстрированы ростом активности щелочной фосфатазы, АЛТ и АСТ, ЛДГ при снижении холинэстеразы, что подтверждается исследованиями, [89, 98, 104].

При гомеопатической и гепатопротективной терапии во всех группах отмечена тенденция к нормализации показателей, сопряженная с улучшением клинического состояния больных собак.

Полученные нами результаты свидетельствуют о выраженном терапевтическом действии сочетания гепатопротективных и гомеопатических препаратов как при индуцированной, так и при спонтанной печеночной недостаточности.

Перспективно дальнейшее изучение влияния этих препаратов на течение печеночной недостаточности, вызванной неспецифическим реактивным гепатитом, занимающим первое место среди случаев заболеваний печени в наших исследованиях.

С целью объективной оценки состояния гомеостаза и возможных функциональных и органических сдвигов в этом важнейшем звене, следует учитывать изменения морфологических и некоторых биохимических исследований крови.

Результаты наших исследований согласуются с данными [29, 44, 67, 74, 164], которые установили, что при токсическом гепатите у собак снижается белковообразовательная функция печени, нарушается аминокислотный

и электролитный обмен.

Следует отметить, что белки плазмы крови играют большую роль в сохранении относительного постоянства внутренней среды организма, поддерживая определенное осмотическое давление и рН крови, равновесия электролитов.

Кислотно-основное состояние организма при тяжелом течении гепатита смещается в щелочную сторону (РЩ составляет  $56,1 \pm 2,106\%$   $\text{CO}_2$ , а рН  $-7,53$ ), отмечается гипохлоремия, гипонатриемия, гипокалиемия, о чем также сообщают, [10, 32, 50, 72, 162].

В сыворотке крови увеличивается концентрация общего билирубина при среднем течении до  $6,6 \pm 0,5$  мкмоль/л, а при тяжелом течении до  $8,84 \pm 0,4$  мкмоль/л при норме  $4,31 \pm 0,9$  мкмоль/л. Отмечено нарушение функционального состояния почек. Концентрация мочевины в крови при крайне тяжелом течении составляла  $12,2 \pm 0,4$  ммоль/л, при норме  $4,95 \pm 0,3$  ммоль/л. Увеличение в крови мочевины дает основание считать, что у собак с патологией печени развивается гепаторенальный синдром, что подтверждает исследования, [11, 22, 71].

Таким образом, при токсических гепатитах у собак резкие изменения претерпевает белковый обмен. При этом уровень альбумина в сыворотке крови снижается в соответствии с выраженностью и продолжительностью печеночно-клеточной недостаточности. Также повышается уровень билирубина в сыворотке крови и снижается уровень протромбина в плазме крови по мере уменьшения количества белка, развивается метаболический алкалоз, гипокалиемия и гипохлоремия, о чём также сообщают, [17, 46].

Полученные нами данные согласуются с работами других авторов [29, 62]. Так, некоторые авторы [4, 48, 66] выявляли паренхиматозную желтуху при гепатите у собак. Желтушность перерастала постепенно в сильный зуд, что связано с задержкой в крови и тканях желчных кислот.

Уровень альбумина и протромбина в сыворотке позволяет оценить синтетическую функцию печени. Так, Robinson I. [150] рекомендует тяжесть



поражения клеток печени оценивать по уровню общего билирубина, альбумина, по протромбиновому времени и активности трансаминаз в сыворотке.

Картина поражения печени не возможна без анализа нарушений ферментного состава крови. В наших исследованиях активность сывороточного АЛТ повышается почти у всех больных токсическим гепатитом и нормализуется при наступлении ремиссии или полного выздоровления.

Активность фермента щелочной фосфатазы резко повышается при тяжелом течении болезни [69, 132]. Однако более высокий ее уровень отмечен при холестазах и в меньшей степени при поражении гепатоцитов.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что существует тесная взаимосвязь между функциями печени и водно-электролитным обменом, снижение выделения натрия с мочой способствует развитию отечно-асцитического синдрома, о чём также сообщали некоторые авторы, [57, 78, 135].

При заболеваниях печени возможны две формы нарушений водно-электролитного обмена: резкое снижение содержания некоторых электролитов в сыворотке крови, особенно калия и натрия, и отчетливое повышение концентрации других электролитов, приводящее к нарушению осмотического давления и развитию так называемых [62] гиперосмотических ком.

В результате исследований мы получили убедительные данные позволяющие выделить токсические гепатиты острые и хронические. При остром гепатите, через несколько дней у животного развивается общее угнетение, понижается аппетит, повышается температура тела на  $1...2^{\circ}\text{C}$ .

На фоне общего угнетения развивается синдром паренхиматозной желтухи: окрашивание в слабо-желтый цвет склер, слизистых оболочек и кожи, урежение частоты пульса и дыхания, замедление перистальтики кишечника. При пальпации и перкуссии области печени отмечается болезненность. Каловые массы вследствие уменьшения попадания билирубина в кишечник становятся светло-желтыми, а при тяжелых формах гепатита могут быть белого цвета. После желтушного периода (1-4 недели) состояние боль-

ного животного улучшается, и обычно завершалось выздоровлением.

Симптомы хронического токсического гепатита проявлялись в виде нарушений в системе пищеварения, нервной и мочевыделительной системах, а также в виде иктеричности, асцита и нарушения гомеостаза. В первые дни болезни наблюдалась частая рвота с наличием в рвотных массах большого количества желчи. Несмотря на задержку билирубина, общее количество секретируемой желчи не изменяется, а происходит перераспределение содержания отдельных химических составных ее частей.

Так, по данным [8, 34] происходит снижение в желчи общего количества и концентрации желчных кислот и холестерина.

Длительное раздражение печени бактериальными токсинами, химическими ядами способствует развитию хронического гепатита, для которого характерно развитие геморрагического диатеза и даже асцита, о чём также сообщали некоторые исследователи, [51].

Появление у больных собак геморрагического диатеза на наш взгляд обусловлено гиперспленизмом, приводящим к разрушению эритроцитов в селезенке, а асцита задержкой натрия.

Однако, преимущественное накопление жидкости в брюшной полости скорее всего связано с портальной гипертензией. В то время по данным [73] асцит при поражениях печени является результатом выпотевания плазмы крови из вен желудка, кишечника и селезенки в брюшную полость вследствие затруднения оттока крови от этих органов через систему воротной вены.

У взрослых собак острый гепатит часто переходит в хронический, при котором симптомы болезни выражены не достаточно ярко.

При этом наблюдается недомогание, утомляемость (астеновегетативный синдром), анорексия, тошнота, рвота, сильный зуд, желтуха, темная моча, светлый кал. Иногда проявляется снижение или полная потеря аппетита, расстройство деятельности желудочно-кишечного тракта (поносы, сменяющиеся запорами), прогрессирующее исхудание и резкие кратковременные подъ-

емы температуры.

Следует отметить, что клинические симптомы выражены только после тяжелых обширных поражений печени. Поражение 70...80% функциональных клеток печени приводит к печеночной недостаточности.

Лейкограмма почти всегда претерпевает изменения: в первые дни наблюдается относительное увеличение процента нейтрофилов с уменьшением эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов. Отмечается токсическая зернистость нейтрофилов, у многих животных в крови появляются плазматические клетки, СОЭ повышается до 30 и более мм/ч.

Патологоанатомические изменения при гепатитах в органах чрезвычайно многообразны и зависят от продолжительности и тяжести течения болезненного процесса, что подтверждается исследованиями, [2].

Печень увеличена, с отчетливым дольчатым рисунком; в одних случаях она темно-красная, полнокровная, в других - светлого желто-коричневого цвета или ярко-охряножелтого.

Селезенка в большинстве случаев увеличена и полнокровна. При тяжелом течении болезни печень малокровна, наряду с очаговыми некрозами бывают обширные некрозы с гибелью значительных участков паренхимы, а для затяжного течения характерны явления анемии и сильное истощение животных, дегенеративные изменения паренхиматозных органов различной степени в виде зернистого белкового и жирового перерождения. Печень увеличена, уплотнена, сильно выражена жировая дистрофия.

Почки полнокровны, их паренхима пронизана точечными и полосчатыми кровоизлияниями. На слизистой оболочке желудка возможны геморагии. В кишечнике слизистая оболочка толстого и тонкого отделов утолщена, покрыта слизью, отмечены кровоизлияния.

Селезенка набухшая, кровенаполнена. В сердце кровоизлияния. Сосуды легких переполнены кровью.

Особый интерес при гепатите собак представляют гистологические изменения в печени. Она кровенаполнена, крупные сосуды ее расширены, в

просветах кровеносных сосудов отмечается повышенное скопление эритроцитов, пролиферирующих клеток. Отмечается выраженный периваскулярный отек и геморрагическая инфильтрация, структура печеночных балок в зоне поражения нарушена. Большинство клеток увеличены, цитоплазма их разрежена, некоторые клетки уменьшены, с уплотненной, резко азурофильной цитоплазмой, пикно-тическим ядром. Отмечаются также диффузные дистрофические изменения печеночных клеток, вплоть до их некроза, главным образом в центральных и средних зонах долек. Характерные тельца-включения выявляются в ядрах печеночных и эндотелиальных клеток, что подтверждает исследования, [41, 73, 74, 75, 80, 84].

Цитологическими исследованиями пунктата печени, полученного методом аспирационной биопсии – выявлены количественные и качественные изменения печеночных клеток. Пунктат печени здоровой собаки содержит клетки печеночной паренхимы, клетки красной и белой крови, а при патологии и другие клетки и ядерные элементы. Гепатоцитогамма отражает процентное соотношение печеночных клеток и ядерных элементов пунктата. Под микроскопом при малых и средних увеличениях в препаратах часто видны комплексы печеночных клеток. Отдельные экземпляры гепатоцитов имеют овальную форму. Отчетливо видны цитоплазма, ядро, ядрышки.

У пациентов с недостаточностью функции печени очень часто преобладает катаболизм и встречается отрицательный азотистый баланс, что приводит к потере веса и мышечной массы, [101, 154].

В ветеринарии разработано значительное количество рекомендаций по лечению патологий печени, которые включают в себя применение гомеопатии, гепато-протекторов, антибиотиков, спазмолитиков, гормональных препаратов, нейролептиков и других лекарственных средств, [41, 73].

Нами предложен и апробирован сочетанный способ терапии собак, больных токсическим гепатитом, с использованием инфузии изотонического раствора натрия хлорида, Рингера, раствора глюкозы с инсулином, полиглюкина, эссенциале, витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и С, ампициллина, лактулозы,

имеющих достаточно высокую эффективность.

В отдельных случаях для снятия воспалительных реакций в печени и кишечнике использовали антибиотики: ампициллин, амоксициллин, цефалоспорины. Исследования показали, что комплексная терапия собак, больных токсическим гепатитом, с использованием средств патогенетической и этиотропной терапии позволяет оздоровить 90...92% животных.

Разработанный нами и внедренный в практикующую ветеринарную медицину комплекс средств диагностики и профилактики токсического гепатита позволяет эффективнее осуществлять мероприятия по борьбе с ним, что в конечном итоге обеспечивает повышение уровня сохранности животных.

Мониторинг охраны здоровья собак следует проводить 1 раз в 15...20 дней, при этом желательно использовать не только клинические методы, но и лабораторные с целью выявления нарушений функции печени.

## 6. ВЫВОДЫ

1. В структуре болезней собак гепатиты составляют 15,57%, из которых 23,83% приходится на специфические и 76,17% - на неспецифические. Наиболее часто печеночная недостаточность у собак возникает вследствие полиэтиологических гепатитов (43,41 всех случаев обращений в клинику). Бабезиозный гепатит зарегистрирован в 17,02% случаев заболевания гепатитами. Реактивным гепатитам сопутствовали патологии репродуктивной системы в 21,57%, онкологические заболевания в 22,55% случаев.

2. Заболеваемость гепатитами имеет четко выраженные возрастные особенности. Гепатиты вирусной этиологии чаще отмечают у собак в возрасте от 3 мес. до 2 лет (44,96% от всех случаев заболевания), паразитарной - в возрасте от 2 до 7 лет (60,29%) и токсического происхождения - в возрасте 7 лет и старше (34,78%). Токсический гепатит у собак протекает остро, подостро и хронически. Клинически он проявляется малоподвижностью, при движении походка шаткая, снижается аппетит, кроме того, отмечаются боли в области брюшной стенки, повышение температуры, астения, рвота, понос, желтушность видимых слизистых оболочек, дегидратация.

3. Течение токсического гепатита можно подразделить на легкое, среднее, тяжелое и крайне тяжелое. При среднем и тяжелом течении отмечают умеренную астению, рвоту (один-два раза в день, пенная, со слизью или с содержимым двенадцатиперстной кишки), понос (кал жидкий, зелено-коричневый), субиктеричность склер, увеличение размеров печени, выраженную дегидратацию организма. Для крайне тяжелой степени характерны отсутствие аппетита, гипотермия, брадикардия, анорексия, дегидратация организма, понос, неукротимая рвота, увеличение печени, паренхиматозная желтуха, гипохромная анемия, гепатоэнцефалопатия.

4. При синдроме острой печеночной недостаточности у собак наиболее демонстративно изменяются биохимические показатели крови, особенно каталитическая активность органоспецифических ферментов (щелочная фосфатаза, холинэстераза, аланинтрансфераза, аспартаттрансфераза, лактатдегидроге-

наза). Гематологические показатели существенно отличаются от нормативных показателей - достоверно снижается число эритроцитов на  $1,94 \times 10^{12}/л$ , количество гемоглобина - на 35,66 г/л, гематокрита - на 0,10; МСНС - на 2,68 г/100 мл, лейкоцитов - на  $5,57 \times 10^9 /л$  с нейтрофильным дегенеративным сдвигом, лимфопенией, эозинопенией, моноцитопенией. Биохимические показатели крови характеризуются ускорением СОЭ в 7,4; повышением уровня аланинаминотрансферазы в 5,1; щелочной фосфатазы в 1,2; билирубина в 2,9; протромбинового времени в 2,0 раза, уменьшение содержания белка - на 8,6; альбумина - на 11,3 г/л; глюкозы - на 1,35; мочевины - на 2,70; калия ионизированного - на 1,19 ммоль/л по сравнению с клинически здоровыми животными.

5. Патологоанатомические изменения при токсическом гепатите у собак зависят от продолжительности и тяжести воспалительного процесса. При тяжелом его течении печень малокровна, наряду с очаговыми кровоизлияниями возможны обширные некрозы с гибелью значительных участков паренхимы, а также дегенеративные её изменения в виде зернистого белкового или жирового перерождения. Наблюдаются гепатоцеллюлярный некроз разной степени выраженности и воспаление. Отдельные гепатоциты набухают, (баллонная дистрофия), сморщиваются (ацидофильные изменения) и формируют ацидофильные тельца. Некроз может быть фокальным (пятнистым, очаговым) с вовлечением отдельных клеток или групп клеток. Наиболее тяжелая форма характеризуется обширными полями сливающихся лобулярных некрозов.

6. Диагностика и дифференциальная диагностика токсических гепатитов у собак должна осуществляться комплексными исследованиями посредством клинических алгоритмов, гематологических (подсчет числа эритроцитов, лейкоцитов, количества гемоглобина, СОЭ, выведение лейкограммы) и биохимических исследований крови (определение общего белка и его фракций, билирубина, мочевины, протромбинового времени, активности аланинаминотрансферазы), лабораторных анализов мочи (определение фи-

зических и химических свойств - цвета, pH, содержания уробилина, желчных пигментов и углеводов), кала (цвет, наличие стеркобилина, скрытой крови) и цитопунктата печени.

7. В цитограмме пунктата печени в большом количестве встречаются клетки с признаками дистрофии, количество нормальных печеночных клеток с одним ядром снижено с  $82,1 \pm 4,3\%$  (у здоровых собак) до  $9,8 \pm 0,38\%$  (крайне тяжелое течение). Количество двуядерных гепатоцитов при легком и среднем течении значительно увеличивается соответственно до  $21,1 \pm 3,9$  и  $24,4 \pm 2,2\%$ , а при тяжелом и крайне тяжелом течении наблюдается обратный процесс - число двуядерных гепатоцитов снижается соответственно до  $12,7 \pm 2,3\%$  и  $8,7 \pm 0,6\%$ . Обнаружение многоядерных клеток, телец-включений дает основание на постановку диагноза токсический гепатит.

8. Комплексная терапия собак, больных токсическим гепатитом, с использованием гомеопатических и гепатопротективных препаратов в сочетании с ронколейкином, изотоническим раствором натрия хлорида, полиглюкином, глюкозой, витаминами B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> и C, ампициллином способствует нормализации белковообразовательной функции, улучшению углеводного, ферментного, пигментного обмена. При этом в сыворотке крови происходят снижение повышенной активности аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, уровня билирубина, протромбинового времени и увеличение количества общего белка за счет альбуминовой фракции. Комбинированное курсовое применение препаратов позволяет оздоровить 90...100% животных при продолжительности лечения от  $9,2 \pm 0,4$  до  $16,1 \pm 0,6$  суток. Лечение собак, больных токсическим гепатитом, с использованием изотонического раствора натрия хлорида, глюкозы, полиглюкина, витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> и C, ампициллина, эссенциале Н, гептрала и лактулозы позволяет оздоровить 80...90% животных при продолжительности лечения от  $14,1 \pm 0,3$  до  $19,2 \pm 0,8$  суток. При этом воспалительный процесс у 10...20% животных переходит в хроническое течение.



## 7. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для диагностики и дифференциальной диагностики токсического гепатита у собак предлагается алгоритм клинических обследований, кроме того следует проводить исследование крови на информативные показатели характерные для токсического гепатита - общий белок, белковые фракции, аланинаминотрансферазу, билирубин, протромбиновое время, активность щелочной фосфатазы, лабораторные анализы мочи на билирубин, желчные пигменты и копрологические исследования на стеркобилин. При этом обязательно необходимо учитывать результаты цитологических исследований пунктата печени.

2. При полиэтиологическом синдроме острой печеночной недостаточности эффективность гомеопатической и гепатопротективной терапии и динамику реконвалесценции необходимо контролировать по биохимическим показателям крови, особенно каталитической активности органоспецифических ферментов и динамики конъюгации билирубина. В целях гомеопатической и гепатопротективной терапии полиэтиологической печеночной недостаточности рекомендуем использовать сочетанное применение гесплена и гомеопатического препарата хепеля в рекомендованных схемах и дозах.

3. Для лечения собак, больных острым токсическим гепатитом предлагаем использовать: гесплен в дозе 125 мг/кг перорально трижды в сутки в течение 5 суток, хепель по 1 таблетке трижды в сутки в течение 5 суток, подкожно ронколейкин в дозе 10000 ЕД/кг живой массы раз в 2 дня, всего три инъекции, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> раз в 3 дня (до выздоровления), чередуя между собой в следующих дозах; В<sub>1</sub> - 10-20 мкг/кг, В<sub>6</sub> - 50-250 мг, В<sub>12</sub> - 10-20 мкг/кг, аскорбиновая кислота - 10 мг/кг массы раз в день; внутривенно изотонический раствор хлорида натрия в дозе 20 мл/кг массы раз в сут, полиглюкин инфузионно в дозе 10 мл/кг раз в сут, 40%-ый раствор глюкозы в дозе 0,5 мл/кг массы, гептрал 1 мл раствора на 10 кг массы животного через день (до выздоровления); внутримышечно ампициллин по 10-20 мг/кг четыре раза в день, в течение 7-10 суток.

4. Для лечения собак, больных хроническим токсическим гепатитом, предлагаем использовать: гесплен в дозе 125 мг/кг перорально трижды в сутки в течении 5 суток, хепель по 1 таблетке трижды в сутки в течении 5 суток, внутривенно изотонический раствор хлорида натрия в дозе 20 мл/кг массы раз в день, полиглюкин инфузионно в дозе 10 мл/кг раз в сут, гептрал 1 мл раствора на 10 кг массы животного через день, 40%-й раствор глюкозы в дозе 1,5 г сухого вещества на 10 кг массы животного; подкожно витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> раз в 3 дня (до выздоровления), чередуя между собой в дозах: В<sub>1</sub> - 10-20 мкг/кг, В<sub>6</sub> - 50-250 мг, В<sub>12</sub> - 10-20 мкг/кг, аскорбиновая кислота - 10 мг/кг массы раз в день; внутримышечно ампициллин по 10-20 мг/кг 4 раза в день в течение 7-10 сут; внутрь лактулоза в дозе 5-20 мл три раза в день (до выздоровления).

4. Материалы клинико-гематологических, биохимических, цитологических и патоморфологических исследований пунктата печени у собак, больных токсическим гепатитом, и при комплексной терапии целесообразно использовать в учебном процессе при чтении лекций и проведении клинико-лабораторных занятий по курсу «Болезни мелких репродуктивных животных» и дисциплине «Внутренние незаразные болезни».

## 8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Н.Х. Патохимия и патогенетическая терапия хронических гепатитов и цирроза печени. - Ташкент: Медицина.- 1968.-237 с.
2. Ажунова Т.А. Патогенетические механизмы лекарственных гепатопатий и их фармакологическая коррекция растительными препаратами. Дисс. д.б.н. Улан-Удэ.- 1998. -145 с.
3. Аруин Л.И. Морфологические исследования в диагностике хронических заболеваний печени. Сб. «Вопросы диагностики и терапии заболеваний печени». — Ессентуки: Медицина.-1977.-С. 49-51.
4. Белов А.Д. с соавт. Болезни собак. - М.: Агропромиздат, -1990, - 290 с.
5. Беляков И.М. Методические рекомендации по ферментным методам исследованию крови животных.- М., ВАСХНИЛ.-1980.-64 с.
6. Беляков И.М. Функционально-метаболический статус и его коррекции при острой печеночной недостаточности у животных. Автореф. докт. дис. вет. наук/ Моск. гос. ун-т прикл. биотехнологии. - М.- 2000. - 50 с.
7. Беляков И.М., Гладских Л.В., Штукарева М.Ю. Получение, динамика морфологического и функционально метаболического статуса и критерии жизнеспособности изолированных гепатоцитов в связи с использованием в клинической практике. С\х биология.- 1994.- №2.- С. 125-136.
8. Беляков И.М., Уша Б.В., Бруслик В.Г. Временное наставление по применению гесплена в ветеринарии. Утв. Департаментом ветеринарии МСХ и П РФ 26.04.1996.- №13-5-2\595.
9. Беляничкова Р.П. Использование гомеопатических лекарств в педиатрии. Автореф. дис. к.м.н. - Москва.- 1994.- 62 с.

10. Биссет А.Л., Хан А.Н. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании: Пер. с англ. Под ред. С.И. Пиманова - М., Медицинская литература.- 2001.-С. 18-22.
11. Блюгер А.Ф., Вопросы гепатологии.- Рига.- 1975.- 354 с.
12. Блюгер А.Ф., Майоре А.Л., Исследование основных патогенетических линий поражения клеток печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регуляции и купированию этих процессов // Успехи гепатологии. - Рига.-1982.- вып.10.- С. 12-34.
13. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. - Рига, Звайгзне.- 1984.- 405 с.
14. Болезни собак: Справочник/ Сост. проф. А.И. Майоров. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Колос, 2001, -234 с.
15. Бондарь З. А. Клиническая гепатология. - М., Медицина.-1970.-407 с.
16. Бруслик В.Г., Сперанский М.Д. Комплексное лечение печеночной недостаточности при заболевании печени. (Мат-лы 7 съезда гастроэнтерологов). -Л., Медицина.- 1990.- С. 34.
17. Бруслик В.Г., Беляков И.М., Уша Б.В. Экстракорпоральный способ применения изолированных гепатоцитов в лечении печеночной недостаточности. - М., ЦНИИГЭ АМН, Мат-лы XXII научной сессии.-1996.- С. 147-149
18. Бруслик В.Г., Логинов А.С, Сперанский М.Д. Способы применения изолированных гепатоцитов для лечения острой печеночной недостаточности // Вестн. РАМН.- 1994.- N5.- С. 8-14.
19. Бухвальдер Р., Фукс Х., Хайдер Г. и др. Инфекционный гепатит собак //Иммунопрофилактика болезней животных. - М.; Колос, 1981.- 425 с.
20. Вавилова Н.М. Гомеопатическая фармакодинамика. Смоленск:

- Гомеопатический центр.- 1994.- в 2-х ч.- 149 с.
21. Вейн Е. Вингфилд. Секреты неотложной ветеринарной помощи. /Пер. с англ. - М.; СПб: «Из-во БИНОМ» - «Невский диалект».- 2000.- С. 374-380.
  22. Винников Н.Т. с соавт. Новое в незаразных болезнях животных // Рекомендации. - Саратов, 1982. - С.3-5.
  23. Виноградова Л.Ф., Харнецкая Е.В., Мирзорян Ж.А., Манякина Н.С., Буробина С.С., Бекетова Т.П. Экспериментальная фармакотерапия природными антиоксидантами и их комбинациями токсического повреждения печени. Тезисы докладов III Всесоюзной конференции «Биоантиоксидавл», М., том 2.- 1990.- С. 67.
  24. Волкова И.А. Гемоглобин и желчные пигменты. Биохимическая диагностика заболеваний печени и поджелудочной железы. - М.:«Медицина». - 2000.- С. 2-55.
  25. Высоцкий Р.И. Сравнительная характеристика морфологических и функциональных исследований при патологиях печени у собак: Автореф. дис. канд. вет. наук. - М.: 2001. -20 с.
  26. Галуазье-Ериде Н. Дополнительные методы клинического исследования печени у собаки и кошки // Ветеринар, 1999. - №3-4: - С, 14-22.
  27. Гарнье Ф- Методы биохимической оценки печени у собаки // Ветеринар, 1999. - №3-4. - С. 26-28.
  28. Гарнье Ф., Методы биохимической оценки печени у собаки. //Ветеринар. N3-4.-1999.- С. 23-28.
  29. Гладских Л.В., Беляков И.М., Уша Б.В. Способ консервирования клеток печени. Патент на изобретение № 9302525U4 (025610).
  30. Гладских Л.В., Штукарева М.Ю., Смирнова И.Н., Середа С.В. Клеточная терапия при синдроме острой и хронической печеночной недостаточности у собак. Журнал «Ветеринарная практика».- №2.- 1998.-

С 17 - 19.

31. Головаха В.Г., Дикий О.А. Гепато-ренальный синдром у служебных собак // Наук, досягнення галуз. вет. медицини.-Харків, -1997. -С. 17-18.
32. Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство). - СПб.-М.: «Невский диалект»-«Издательство БИНОМ», - 1999. - 320 с.
33. Гулак П.В. Гепатоцит. Функционально-метаболические свойства.- М.- Наука.- 1985.- 272 с.
34. Елисеев А.Н. Болезни собак. М.; Росагропромиздат - 1998. - с. 60-109.
35. Жаров А.В. Регенерация печени у коров в норме и при нарушениях обмена веществ. Сб. МВ А.- 1979.- т. 605.- С. 51-51.
36. Жигалова М.Ф. Современная диагностика заболеваний желчевыделительных путей печени. Мат-лы научной конференции ВНОГ. - Вильнюс.- 1988.- С. 342-344.
37. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Основы патохимии. - СПб.: ЭЛБИ, 2000. -688 с.
38. Зеленовский Н.В. Анатомия собаки. -СПб.- 1997- С. 164-167.
39. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза. - Минск,-1983.-С. 58.
40. Иванов С.П. Эффективность лечения собак, больных гепатозом / Тр. Первого съезда вет. врачей Респ. Татарстан. - Казань, 1996. - С. 345-347.
41. Казаков Д.Н., Федюк В.И. Диагностика гепатитов собак // Актуальные проблемы биологии и ветеринарной медицины мелких домашних животных. Выпуск III. - Троицк, 2000. - С. 82-84.
42. Казаков Д.Н., Федюк В.И. Дифференциальная диагностика гепати-

- тов собак различной этиологии // Материалы III Международной конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины мелких домашних животных на Северном Кавказе». - п. Персиановский, 2000.- С. 49-50.
43. Карпенко Л.Ю., Тиханин В.В. Функции и биохимические аспекты роли печени в организме собак в норме и при патологии. -М., Россия, Тезисы 6-ой междунар. конф. по проблемам вет. медицины мелких домашних животных 28-30 января.-1998.-С. 13-18.
44. Карташова Н.А. О диагностической ценности некоторых биохимических показателей крови при хронических заболеваниях печени. Сб. «Актуальные вопросы гастроэнтерологии».- Андижан.- 1981.- С. 114-116.
45. Келер Г. Гомеопатия: Пер. с нем. -М.: Медицина,- 2000.- 2-е изд.- 608 с.
46. Козаков Д.Н., Федюк В.И. Синдром функциональной кишечной непроходимости при гепатите собак. Актуал. пробл. биологии и вет. медицины мелких домаш. животных. - Троицк.- 2000.- Вып.3.- С. 36-37.
47. Котард Ж.П. Заболевания печени у собак и кошек. Журнал «Ветеринар».- 1999.-N 1.- С.5.
48. Кузьмин А.А. Советы Айболита, или здоровье вашей собаки: Справочник практического врача по болезням собак. - Харьков: «Паритет» ЛТД.- 1995.- С. 14.
49. Лагунова Н.М. Ультразвуковая диагностика диффузных поражений печени у собак и кошек // Тезисы VII Международной конференции по проблемам ветеринарной медицины мелких домашних животных. - М.: 1999. - С. 30-38.
50. Логинов А.С. Клиническая морфология печени. М.:Медицина.- 1985.- 234 с.

51. Логинов А.С. Клинико-морфологическая диагностика хронических диффузных заболеваний печени. -Тер. арх.- 1984.-№11.-С 50-59.
52. Лоуренс Д.Р., Бенитт Г.Ш. Клиническая фармакология в 2 т.: Пер. с англ. -М.: Медицина.- 1991.- 704 с.
53. Мавлитов С.С. Применение ультразвукового исследования в комплексной диагностике заболеваний печени у собак: Автореф. дис. канд. вет. наук. - Казань, 2001. - 21 с.
54. Мавлитов С.С. Сонографические признаки холецистита у собак. Мат. 10-го Московского межд. Вет. конгресса 11-13 апр. 2002 г.-С. 287-288.
55. Малахов А.Г., Моисеева Н.Ф., Фролова Л.А., Карманова Н.Д. Изучение биохимических показателей крови у больных гепатитом собак // Вопр. физ.-хим. биологии в ветеринарии, - М.: 1997.-С. 30-31.
56. Минасуев Ю.И. Клинико-эпизоотологическая характеристика и меры борьбы с инфекционным гепатитом собак // Болезни мелких домашних животных. Диагностика, лечение и профилактика. -М,,: 1991. -С. 79-81.
57. Митин В.Н. Дифференциальная диагностика желтухи у собак// Тезисы VII Международной конференции по проблемам ветеринарной медицины мелких домашних животных. - М.: 1999.-С. 3-4.
58. Ниманд Х.Г., Сутер П.Ф. Болезни собак. Практическое руководство для ветеринарных врачей. - М.: Аквариум, 1998. -С, 551-552.
59. Ницкевич Э.Д. Кислотно-щелочное равновесие и электролитный баланс // Лабораторное дело. - 1972. - №6. - С. 324-326.
60. Онуфриенко М.Э. Диетотерапия при патологиях печени // Материалы III Международной конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины мелких домашних животных на Северном Кавказе». — Персиановский, 2000.- С. 89-90.



61. Островерхов Г.Е., Бруслик В.Г., Чечельшцкая С.М. // Трансплантация органов и тканей. - Тбилиси.- 1982. - С. 140.
62. Папуниди К.Х. с соавт; Болезни печени: Учебное пособие. - Казань, 1996.-70 с.
63. Подымов С.Д. Болезни печени - М.: Медицина.- 1993,- С. 97-98.
64. Пол Д. Культура клеток и ткани: Пер. с англ. - М.; Медгиз.-1963.- 347 с.
65. Полизопуло З., Раллис Т. Гепатоэнцефалопатия у собак и кошек // Фокус. - 1997. - №3. - С. 28-30.
66. Рысс Е.С. Современная классификация, основы диагностики и принципы лечения больных циррозом печени. //Клин. мед., 1983.-№8.-С. 142-146.
67. Савкин Н.А. Клинико-биохимические исследования при экспериментальном гепатите у собак/ Науч. тр. Ом. вет. ин-та, 1976. -Т. 32.- вып. 2. -С- 138-141.
68. Серов В.В., Ланиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. -М.: Медицина.- 1989.- 336 с.
69. Соколов Л.К. Клинико-инструментальная диагностика гепатопанкреадуоденальной зоны. -М.: Медицина.- 1987.- 279 с.
70. Сперанский М.Д., Бруслик В.Т. Экспериментальное обоснование механизма терапевтического действия изолированных гепатоцитов. (Мат-лы 4 съезда гастроэнтерологов). -М.- Л.- 1990.- С. 247.
71. Сюрин В.Н., Белоусова Р.В., Фомина Н.В.. Диагностика вирусных болезней животных: Справочник. - М.: Агропромиздат,- 1991.- 528 с.
72. Уколова М.В. Гепатопатии собак: классификация, патогенез, этиология, лечение. //Вестник ветеринарной медицины,-2002.-№3.-С. 15-17.
73. Уласов В.И., Селиванов А.В. Инфекционный гепатит собак // Ветеринария. - 1989. - №5. - С. 64-71.

74. Уласов В.И., Селиванов А.В., Сулимов А.А. с соавт. Лечение собак при чуме и инфекционном гепатите // Ветеринария. —1989. - №9. - С. 65-67.
75. Уша Б.В. Ветеринарная гепатология. -М.: Колос-1979,- 263 с.
76. Уша Б.В. Применение у собак прижизненной пункционной биопсии печени в сочетании с лапароскопией // Материалы 10-го Московского международного ветеринарного конгресса. - М.: Внешторгиздат, 2002. - С. 68-69.
77. Уша Б.В., Беляков И.М. Морфологические и биохимические показатели крови и костного мозга животных. -М.: МГИПБ.-1993.-9 с.
78. Уша Б.В., Беляков И.М. Пропедевтика внутренних незаразных болезней животных. -М.: Квадрат- 1998 С.- 477.
79. Уша Б.В., Беляков И.М. Ферментный профиль щенков при острой печеночной недостаточности. Липидно-углеводный обмен и резервная щелочность плазмы крови собак при острой печеночной недостаточности. Материалы 10-го Московского международного ветеринарного конгресса 11-13 апреля 2002 г. Москва.- С. 218-219.
80. Уша Б.В., Беляков И.М. Экспериментальное обоснование и сравнительная характеристика терапевтической эффективности использования интактных аллогенных и ксеногенных спленоцитов, гепатоцитов и панкреатоцитов при острой печеночной недостаточности животных. //С\х биология.-1998,- №4.- С. 14-23.
81. Уша Б.В., Беляков И.М., Бруслик В.Г. Новые методы коррекции при экспериментальном ОПН-синдроме у собак. Тезисы докл. Межд. Научно-практ. конф. «Актуальные проблемы вет.-сан. контроля с\х продукции».- М., МГФПБ.-1995.-С. 94.
82. Уша Б.В., Беляков И.М., Бруслик В.Г. Опыт лечения при экспериментальном ОПН-синдроме у собак. Тезисы докл. Межд. Научно-практ.

- конф. «Актуальные проблемы вет.-сан. контроля с\х продукции».- М.- МГФПБ, 1995.- С. 94.
83. Уша Б.В., Беляков И.М., Гладских Л.В. Комплексная терапия при полиэтиологическом синдроме острой печеночной недостаточности животных. -М.- МГИПБ-1993.- 36 с.
84. Уша Б.В., Беляков И.М., Пушкарев Р.П. Клиническая диагностика внутренних незаразных болезней животных.- М.: Колос- 2003.- 487 с.
85. Уша Б.В., Гладских Л.В. Патогенетическое обоснование метода лечения печеночной недостаточности изолированными клетками печени. Сб. науч. тр. ВГНКИ/ Всерос. гос. НИИ контроля, стандартизации и сертификации вет. препаратов.- М. -1994.-Т.56.-С. 84-86.
86. Уша Б.В., Гладских Л.В. Перитонеальный диализ у собак как способ лечения печеночной недостаточности. Сб. науч. тр. ВГНКИ/ Всерос. гос.НИИ контроля, стандартизации и сертификации вет. препаратов.- М. -1994.- Т.56. - С. 87-89.
87. Федоров В.П., Плужникова Г.Н., Хорошутина Э.Б. Влияние гормонов роста на активность полинуклеотид-фосфоорилазы в первичной монослойной культуре гепатоцитов //Бюлл. экспер. биол. и мед.-1980.- N 12.- С. 692-693.
88. Федоскин В.Н. Сердечно-сосудистые нарушения при остром и хроническом гепатите В. Автореф. к.м.н. - Новосибирск.-1999.-С. 15-16.
89. Фролов В.М. Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение. Луган. мед. ин-т, Луган. гепатол. центр. Луганск, 1994.-106 с.
90. Хазанов А.И. Болезни печени, желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. Диагностика и лечение внутренних болезней. Т.3.- М.: Медицина.- 1996.- С. 212.
91. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. -М.:

- Медицина.- 2001.- С. 17.
92. Хазанов А.И. Функциональная диагностика патологий печени. - М.: Медицина.- 2008.- 302 с.
93. Хартмут Хайне. Механизмы действия потенцированных комплексных препаратов, применяемых в антигомотоксической медицине. //Биологическая медицина.-1999.-N10.-С. 9.
94. Херцбергер Г. Функциональная диагностика болезней печени. Терапия биологическими катализаторами //Биологическая медицина.- 2001.- N 3.- С. 27.
95. Чижов В.А., Данилов Е.П., Дикур И.И. Инфекционный гепатит // Болезни собак. -М.: Агропромиздат, 1990- -С. 282-291.
96. Шебиц Х., Брасс В., Оперативная хирургия собак и кошек. Практическое руководство для ветеринарных врачей. Перев. с нем.- М.: «Аквариум ЛТД».- 2001.- С. 297-300.
97. Шулутко Б.И. Болезни печени и почек. - СПб.- Изд. 2-е., «Ренкор».-1995,-480 с.
98. Щербаков Г.Г, Старченков С.В. Незаразные болезни собак и кошек. -СПб.: Агропромиздат, 1996. - 128 с 99.
99. Adams C.D.; Evans L.E. Ultrasound as a diagnostic tool in equine and small animal medicine . Iowa State Univ. //Veter.-1999.-Т.51.-N1,-p.43-47.
100. Benedetti E., Kirby J.P., Asolati M. Intrasplemic hepatocyte allotransplantation in damnation dogs with and without cyclosporine immunosuppression // Transplantation - 1997.-Vol. 63.-N 9.-P. 206-1209.
101. Bennett A.M., Davies I.D., Gascell&Lucke. Lobular dissecting hepatitis in the dog. VetPathol. -2000.- № 20.- P. 179-188.
102. Berry M.N. Metabolic properties of cells isolated from adult mouse liver. Y.CellBioI.- 2002.- vol. 15.- P. 1 – 8.
103. Berry M.N., Friend D.S. High-yield preparation of isolated rat liver

- parenchymal cells: a biochemical and fine structural study // J. Cell Biol.- 2009.- Vol. 43.- P. 506-520.
104. Biologische Therapie in der veterinärmedizin.-Aurelia-Verlag GmbH, Baden-Baden.- 1992.- S. 285.
105. Boericke William. Homöopathische Mittel und ihre Wirkungen. Leer.- 2002.- S. 57.
106. Byrher Y. Hepatic drug disposition in liver disease: consequences for dosage adjustments. - Gn.: Clinical hepatology/Ed,G.Csomos, H. Thaler. Berlin: Springer.- 2003.- P. 45-51.
107. Carlson S.A. et al. The effect of the method of isolation on the surface properties of isolated rat hepatocytes. //Y.Biol. Chem.-1991.- vol. 256.- P. 8058-8062.
108. Darby H., Gupta S., Johnstone R., Observation on rat spleen reticulum during the development of syngenic hepatocellular implants // Brit. J. exp. Pathol.- 1996,- Vol. 67.- P. 329-339.
109. Demetriou A A., Whiting J.F., Feldman D. Replacement of liver function in rat by transplantation of microcarrier-attached hepatocytes //Science.- 2006.- Vol. 233.- P. 1190-1192.
110. Dhaliwal P.S.; Nauriyal D.C. Clinico-enzymological and histopathological aspects of glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. //Indian J. anim. Sc.- 2006.- T. 60. -N 6. - p. 659-661.
111. Dixit V., Arthur M., Gitnich G. Repeated transplantation of microencapsulated hepatocytes for sustained correction of hyperbilirubinemia in Gunn rats //Cell Transplant.- 1992.- Vol.1.-P. 275-279.
112. E. Jean Harper. The use of antioxidants for treatment of cat and dog diseases.//Waltham Focus,-T. 11.-N 1.-2001.-P. 12.
113. Ewa Sevelius. Chronic liver disease in the dog. A demographic» aetiological, diagnostic and prognostic study. -Uppsala.- 1995.- 80 p.

114. Feldman E.C., Nelson R.W. Canine and feline Endocrinology and Reproduction. W.B., Sanders.- Philadelphia.- 2007.-p 253.
115. Fontaine M., Schloo B., Jenkins R. Human hepatocyte isolation and transplantation into an athymic rat, using prevascularized cell polymer constructs // J. pediatr. Surg,- 1995- Vol.30.-N 1.- P. 56-60.
116. Georgi J., Georgi M. Parasitology for Veterinarians, 5th Edition W.B.Saunders, Philadelphia.- 1999.- 295 p.
117. Green C.E. Infection disease of the dog and cat. W.B.Saunders, Philadelphia. -1999 - P. 213-220.
118. Gugler R. Medicamentintoserreeg bei chronischen Lebererkrankungen. - Med. Welt.- 2006.- Bd. 32.- S. 87-89.
119. Gupta S., Rajvanshi P., Sokhi R. Entry and integration of transplanted hepatocytes in rat liver plates occur by disruption of hepatic sinusoidal endothelium // Hepatology.- 1999.- Vol. 29.- N 2.-p. 509-519.
120. Hardy R.M. Chronic hepatitis in cocker spaniels - another syndrome. Proc. 11 An. ACVIM Forum, Washington DC.- 2003.-P. 256-258.
121. Hardy R.M. Disease of the liver and their treatment. In: ETTINGER, St. Textbook of internal veterinary medicine W.B.Saunders- Philadelphia - London - Toronto.- 2009.- P. 45-46.
122. Harrison R.G. Cell and tissue culture // Proc. Soc. expt Biol. Med.- 2002.-Vol.4.-P. 140.
123. Hebert S., Gervais P., Doherty F. et al. Cultures de tissu hepaticque en toxicologic Experimentale // Y.E.T. -2001.- Vol.3.- P. 175-181.
124. Hultgren B.D. Inherited, chronic, progressive hepatic degeneration in Bedlington terriers with elevated liver copper concentrations. Doctoral dissertation, University of Minnesota – 2003 - 158 p.
125. Jarrett W.F., H. O'Neil, B.W. Lindholm. Persistent hepatitis and chronic fibrosis induced by canine acidophil cell hepatitis virus. VetRec- № 120.-

2007 - P. 234-235.

126. Jirtle R.X., Michalopoulos G. Effect of partial hepatectomy on transplanted hepatocytes // *Cancer Res.*- 2002.- Vol. 42.- P. 3000-3004.
127. Kawamura A., Meguro J., Kukita K. et al. The development of a new hybrid hepatic support system using frozen liver pieces. *Artif Organs.*-2007.- 311 p.
128. Keppler D., Hagmann W., Rapp S. et al. The relation of leukotrienes to liver injury // *Hepatology*, 2005, N 524, P. 883-891.
129. Kersscot J. The Complementary Use of Homeopathic Preparations in Primary Care Practice. *Biomed Therapy.*- 2007.-N15 (2).-P. 47.
130. Kimura K., Gunderman K J., Lie T.S. Hemoperfusion over Small Liver Pieces For Liver Support. *Artif Organs.*- 2000.- P. 297-30.
131. Kokudo N., Horimoto H., Ishida K. Allogenic hepatocyte and fetal liver transplantation and xenogenic hepatocyte transplantation for Nagase's albuminemic rats // *Cell Transplant.*- 2006.- vol. 5 (Suppl).-P.21-22.
132. Lee G., Medline A., Finkelstein S. et al. Transplantation of hepatocytes from normal and preneoplastic livers into spleens of syngeneic host rats // *Transplantation.*- 2003.- Vol. 36.-P. 218-221.
133. Lofier E., Koch H.P., Hemmung der Lipidperoxid in Humanthrombozyten durch Silymarin und verwandte Stoffe. *Sci.pharm.* 1993. - №4.- P. 358-359.
134. Makowka L., Lee G, Cobourn C.S. Allogenic hepatocyte transplantation in the rat spleen under cyclosporine immunosuppression // *Transplantation.*- 1996.- Vol. 42.- P. 537-541.
135. Marder V.J., Feinstein D.J., Francis C.W., Colman R,W. Consumptive thrombohemorrhagic disodere. In: Colman R.W., Hirsh J., Marder V., Salzman E.W., *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 3rd ed. Philadelphia, J.B.Lippincott.- 1994.-P. 1023-1062.

136. Meyer D.J.; Moriello K.A.; Feder B.M. Effect of otic medications containing glucocorticoids on liver function test results in healthy dogs.// J. Am. Veter. Med. Assn.- 1990.- T. 196.-N5.-p. 743-744.
137. Minato M., Houssin D., Denma I. et al. Transplantation of hepatocytes for treatment of surgically-induced acute hepatic failure in the rat // Europ. surg. Res. - 2004,- Vol.16.- P. 162-169.
138. Norman J.C., Saravis C.A., Brown M., McDermott. Immunochemical observation in clinical heterologous (xenogenic) liver perfusions .// Surgery,- 2006,-N60.-P. 179-190.
139. Ota K., Saito S., Hamasaki K. Transplantation of xenogeneic hepatocytes: three-dimensionally cultured hepatocyte (spheroid) transplantation into the spleen. // Transplant. Proc.- 1996.- vol.28.-N3.-P. 1430-1432.
140. Ozawa K. Y., Kamiyama Y., Kimura K. Clinical experience of postoperative hepatic failure treatment with pig or baboon liver cross-hemodialysis with an interposed membrane. Artif Organs,- 2002.-N 6.- P, 433-446.
141. Papalois A., Arkadopoulos N., Kostopanagiotou G. Experimental xenotransplantation of fresh isolated and cryopreserved pig hepatocytes: a biochemical and morphological study // Transplant. Proc.- 1997.- Vol. 29.- N 4.- P. 2096.
142. Raper S.E. Hepatocyte transplantation and gene therapy // Clin. Transplant- 1995, Vol. 9.- N 3.- P. 249-254.
143. Redeker A.G. Treatment of chronic active hepatitis. Good news and bad news.- New Engl.S.Med.- 1991.- vol.32,- P. 420-421.
144. Renger F.G. Die klinic der akuten Hepatitis. — Z., ges., inn. Med., 1993.-Bd. 38.-s. 20-25.
145. Robinson I. The therapy of hepatic fibrosis of dogs. - Waltham Focus.- 1999.-P. 2-5.
146. Rutgers H.C., Haywood S. & Kelly. Idiopathic hepatic fibrosis in 15



- dogs. Vet.Rc.-№ 133.- 1993.-P. 115-118.
147. Rutgers H.C.; Batt R.M.; Vaillant C; Riley J.E. Subcellular pathologic features of glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs AmJ. veter. Res.- 1995.- Vol.56.-N 7. - P. 898-907.
148. Sharon A. Center. The therapy of hronic liver deases. Waltham Focus/ T. 11- N 1- 2001.- P. 48-56.
149. Smith M. et al. The measurement of lipid peroxydation in isolated hepatocytes. Biochem.Pharmacol. – 2002.- Vol.31.- P. 19-26.
150. Sommer G. Die Kontrolle der Gesundheit und Naehrstoffversorgung bei Milchkuchen, Sonderdruck aus Vet-med. Nachrichten, Heftl.- 1996.-s. 13-35.
151. Takebe K., Shimura T., Munkhbat B. Xenogeneic (pig to rat) fetal liver fragment transplantation using macrocapsules for immunoisolation II Cell Transplant- 1996.- Vol. 5,- N 5,- P. 31-33.
152. Takeda Y., Arie S., Kaido T. et al. Morphologic alteration of hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in rat fatty liver during cold preservation and the protective effect of hepatocyte growth factor // Transplantation. - 1999. - Vol. 67.- №6. - P. 820-828.
153. Theilen G.B., Madwell B.R. Veterinary cancer medicine II. -Lea and Febiger, Philadelphia.- 1997.-P. 69-78.
154. Thornburg L.P. A perspective on copper and liver disease in the dog. J.veter.diagnostic Investig.- 2000.- Vol.12 - N 2 - P. 101-110.
155. Tyutyulkova N., Gorantcheva V., Tuneva S.et al., Effect of silimarin (carsil) on the microsomal glycoprotein and protein biosynthesis in liver of rats with experimental galactosamine hepatitis. Meth. and Find.Exp. and Clm.Pharmacol.-2003 -№3, P. 181-184.
156. Velke H. Bonn Information and Preventive System (PIPS) to Improve Health and Fertility in Dairy herds. 38 Jahrestagung der EVT, Lissabon

28.09-01.10.2007.- P. 65-73.

157. Vemura R.P., Yeraeni P., Aragona E. Survival and function of hepatocytes in ectopic sites: intrasplenic delivery confer advantages H Hepatology.- 1991.- Vol. 14.- P. 49.
158. Wiederckehr J.C., Kondos G.T., Pollak R. Hepatocyte transplantation for low-density lipoprotein receptor-deficient state. A study in the Watanabe rabbit // Transplantation.- 1990.- Vol.50.-P. 466-471.
159. Willis M.B. Practical Genetics for Dog Breeders. New York.-1992.-P. 47-68.
160. Wirth W., Klinik und Therapie chronischer Hepatopathien bei Hund und Katze. In der Zeitschrift "der Praktische Tierarzt", Jahresheft "collegium veterinarium" XXIV,- 1993.- s.120-124.
161. Woods R.J., Fuller B J., Attenburro V.D. et al. Functional assessment of hepatocytes after transplantation into rat spleen // Transplantation.- 2002.- Vol. 33,- P. 123-126.
162. Yames S.P., Sdronuer F.W., Chang C et al. Liver abnormalities in patients with Gauchers disease. — Gastroenterology - 2001.- Vol. 80.- P. 126-133.