

АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗА ГЕПАТИТІВ У КОТІВ

В. Шевченко, Л. Франчук-Крива, М. Тодоров
Одеський державний аграрний університет

Встановлено, що доповнення комплексної схеми лікування котів, хворих на гострий токсичний гепатит гепатопротектором «Гепакс 100» зупиняє прояв цитолізу, що проявляється на 7 добу лікування зменшенням рівня активності аспартатамінотрансферази та нормалізації активності аланінамінотрансферази до фізіологічних меж.

Ключові слова: *коти, гепатит, печінка, гепатопротективні засоби, біохімічні показники*

ПОСТАНОВКА ПИТАННЯ

Захворювання печінки у домашніх котів є частим явищем у клінічній практиці. На частку патологій печінки припадає від 7 до 30 % від загального об'єму незаразних захворювань органів травлення [7, с. 56, 14, с. 798]. Подібна поширеність гепатопатій, з одного боку, пояснюється значним функціональним навантаженням на печінку. Орган виконує фундаментальну роль у хімічному гомеостазі організму, приймаючи участь у багатьох обмінних процесах, які зумовлюють утворення, накопичення і виведення у кров різних метаболітів. У печінці перебігають складні процеси обміну амінокислот, білків, ліпідів, вуглеводів, біологічно активних речовин (біогенних амінів, гормонів, вітамінів і мікроелементів) та регуляції водного обміну. Також, печінка є місцем утворення жовчі. З іншого боку, процеси травлення у котів є дуже специфічними і мають свої особливості. Метаболічними відмінностями вважаються неспроможність синтезувати аргінін, який визначає схильність котів до гіперамонемії за анорексії або у періоди зниження прийому корму та відносна недостатність глюкоронілтрансферази, яка позначається на здатності печінки переробляти окремі лікарські речовини [9, 15].

Крім того, у котів існує видова анатомічна відмінність, що полягає у поєднанні проток підшлункової залози та жовчної загальної, до впадіння у дванадцятипалу кишку, що провокує проникнення бактерій і травних ферментів з наступним розвитком запалення [1, 18]. Зазначені анатомічні і фізіологічні особливості вказують на підвищену сприйнятливості котів до гепатитів.

Незважаючи на успіхи, досягнуті у дослідженні патогенезу, вивченні клінічних ознак, діагностики та фармакотерапії гепатопатій у котів, багато питань досі залишаються невирішеними, у тому числі результативність лікування. У терапії гепатитів, а також інших захворювань печінки, одне з провідних місць належить гепатозахисним засобам. Останні, на сьогоднішній день, представлені на фармакологічному ринку численними групами препаратів, що створює необхідність детального вивчення їх клінічного застосування.

АНАЛІЗ АКТУАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У медичній термінології екзогенно-токсичне ураження печінки об'єднує велику групу захворювань, розвинених внаслідок гепатотоксичного впливу різних хімічних речовин і фізичних факторів, що надійшли до організму ззовні. У тварин етіологічними чинниками токсичного гепатиту є, переважно, лікарські препарати, засоби побутової хімії, токсини рослин, грибів, ціанобактерій тощо [3, 8].

Серед чинників токсичного гепатиту окремі автори виділяють вживання твариною ксиліту, парацетамолу, діазепаму, потрапляння до організму деяких видів грибів (наприклад, *Gyromitra esculenta*, окремі види *Amanita*), ціанобактерій (синьо-зелені водорості) та таких рослин як саговники і *Ferula communis* L. Серед видів саговників є багато адаптованих до кімнатних умов рослин, що підвищує ризики захворювання [8, 10].

У ряді випадків причини і механізм токсичного гепатиту у тварин залишаються невстановленими [8]. Статистичні дані вітчизняних джерел щодо поширення токсичних гепатитів серед котів наразі відсутні. Але, як повідомляють практикуючі ветеринарні лікарі, токсичне ураження печінки у тварин

характеризується значною тяжкістю перебігу та займає одне з провідних місць за кількістю летальних наслідків.

За аналітичними даними іноземних вчених з університету Сан-Паулу, проведених впродовж 2011-2015 рр., токсичний гепатит у котів виявлено у 0,73 % випадків від загального об'єму захворювань печінки. Проте, токсичне ураження печінки часто діагностувалось в асоціації з іншими гепатопатіями [14].

Ступінь ураження печінки залежить від концентрації, ліпофільності токсичної речовини, тривалості та частоти її дії, а також первинного стану печінки у тварини.

Крім того, тяжкість прояву токсичного гепатиту визначається віком, особливостями раціону, наявністю супутніх захворювань, спадковими факторами і взаємодією з іншими лікарськими засобами [13].

Triantafyllou K. зі співавторами (2010) відмічають, що з віком реєструється зменшення активності ізоферментів цитохрому р450 і зниження виведення багатьох ліків і токсинів [19].

Також зазначається, що вікові зміни проявляються зниженням печінкової перфузії та зменшенням маси печінки [20].

У наявних наукових джерелах наразі відсутні аналітичні дані щодо захворювань у котів, які сприяють прояву токсичного гепатиту. Проте, відповідно результатам медичних досліджень, у хворих на токсичний гепатит пацієнтів серед наявних хронічних захворювань найчастіше виявляли гіпертонію (46,7 %), цукровий діабет і клапанну хворобу серця (13,3 %) [12].

Потрапляючи до організму різними шляхами, гепатотоксичні агенти порушують структуру і функцію клітинних мембран гепатоцитів, посилюють процеси перекисного окислення ліпідів, змінюють процеси регенерації та функції гепатоцитів, призводять до порушення імунної реактивності [16, 17].

У клінічній практиці саме зміна лабораторних показників є підґрунтям для проведення диференційної діагностики, встановлення форми патології печінки і призначення патогенетичної терапії [5].

Чутливими індикаторами ураження печінки є ферменти, такі як аланінамінотрансфераза (АлАт), аспартатамінотрансфераза (АсАт), лужна фосфатаза (ЛФ) та гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) [4, 11].

У котів навіть невелике підвищення АлАт вважається показником ураження печінки через обмежений період напіввиведення ферменту із сироватки крові, а підвищення АсАт може вказувати на значне пошкодження печінки через його мітохондріальну локалізацію [11].

При лікуванні токсичних уражень печінки застосовують такі групи лікарських засобів як інфузійні розчини (глюкоза, електроліти), спазмолітики, ентеросорбенти, жовчогінні, сечогінні засоби, гепатопротектори, вітаміни та амінокислоти і біологічно активні речовини.

За сучасними підходами комплексна фармакотерапія захворювань печінки поєднує дві основні ланки: етіотропну і патогенетичну терапії [2].

Окремо варто згадати лікарські засоби патогенетичного напрямку лікування – гепатопротектори.

Арсенал препаратів гепатопротективної дії для непродуктивних тварин при ураженнях печінки є великим. До них можна віднести, переважно, гепатопротектори комбінованого складу (Гепакарнітол, Карсилін, Гепатолік). Монокомпонентні гепатопротективні засоби за походженням є синтетичними (Гіопротектин), амінокислотними (Гептрал-вет), рослинними (Гепанефран) і тваринними, або органопрепаратами (РБС–Кінг) [2, 6].

Гепатопротектори ветеринарного призначення, що містять есенціальні фосфоліпіди мають, переважно, комбінований склад [6]. Гепатопротективна дія есенціальних фосфоліпідів полягає у відновленні структури та функції клітинних мембран, шляхом вбудовування їх молекул у фосфоліпідний бішар мембран пошкоджених гепатоцитів. Таким чином, застосування есенціальних фосфоліпідів забезпечує відновлення бар'єрної функції печінки [2].

У комплексному лікуванні захворювань печінки часто віддають перевагу препаратам на основі плодів розторопші плямистої, основними діючими речовинами яких є флаволігнани – силібін, силідіанін і силіхристин.

Дослідження на моделі токсичного ураження печінки у собак показали, що пероральний прийом силімарину знижує підвищені показники аланінамінотрансферази (АлАт) та аспартатамінотрансферази (АсАт) [16].

В асортименті гепатопротекторів ветеринарного призначення відмічається превалювання гепатозахисних засобів на основі амінокислот та їх похідних [6].

За патологій печінки відбувається зниження синтезу і виснаження запасів глутатіону, що відбувається за рахунок зниження активності ферменту s-аденозилметіонін-синтетази, який генерує s-аденозилметіонін, попередник глутатіону. Це викликано змінами ферментативної активності при

захворюваннях печінки та зниженням доступності АТФ, який необхідний для синтезу s-аденозилметіоніну. В той же час, пероральний прийом s-аденозилметіоніну підвищував рівень глутатіону у печінці у собак, а у котів проявляв гепатопротективну дію за токсичного впливу парацетамолу [8, 16, 18].

Nixon S. (2017) зазначає, що s-аденозилметіонін підвищував рівень глутатіону в печінці і діяв синергічно з силібіном, підсилюючи захисну дію проти пошкодження клітинних мембран печінки. Комбінація s-аденозилметіоніну та комплексу силібінфосфатидилхоліну знижувала гепатотоксичну дію хіміотерапевтичного препарату ломустин у собак за неопластичного захворювання [16].

Таким чином, застосування гепатопротекторів є патогенетично обґрунтованим у лікуванні токсичного гепатиту. Оцінювати ефективність терапії, яка проводиться, робити висновок про тяжкість патологічного процесу у печінці і прогноз щодо перебігу захворювання можна на підставі лабораторних показників, а саме активності АсАт, АлАт, ГГТ, ЛФ, рівня білірубіну та його фракцій.

МЕТА РОБОТИ оцінити терапевтичну ефективність гепатопротектора «Гепакс 100» за гострого токсичного гепатиту у котів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилися на базі ветеринарної клініки м. Одеса та у рамках роботи наукового гуртка кафедри внутрішніх хвороб тварин та клінічної діагностики «Узідіст». Під час встановлення діагнозу на гострий токсичний гепатит враховували дані анамнезу, клінічних ознак, результати лабораторних досліджень і ультразвукового сканування. Матеріалом дослідження були коти, хворі на гострий токсичний гепатит, кров (сироватка), біохімічні показники крові. Було сформовано 2 групи тварин по 5 у кожній, різних за порідною приналежністю, статтю і віком (від 4 до 12 років). Методи досліджень: клінічні, біохімічні – загальний білірубін, АлАт, АсАт, γ -глутамілтрансфераза (ГГТ), лужна фосфатаза (ЛФ). Біохімічні дослідження сироватки крові котів здійснювались за допомогою біохімічного напівавтоматичного аналізатора «Biochem SA» (США). Статистичну обробку числових даних виконано за допомогою програми «Microsoft Excel». Статистичну значимість між отриманими середніми кількісними показниками встановлювали за t критерієм Стьюдента.

Загальна схема лікування тварин дослідних груп включала інфузійну терапію 2 рази на день, впродовж 3 днів, далі – залежно від стану. Внутрішньовенно краплинно вводили розчин Рінгера у дозі 30 мл, 5 % розчин глюкози – 20 мл, вітазал – 2 мл. Після проведення інфузійної терапії, внутрішньом'язово вводили фуросемід у дозі 0,3 мл, дротаверин 2 % внутрішньом'язово, по 0,5 мл, 2 рази на добу, 3-5 діб. Внутрішньо вводили ентеросгель – 1 г на кг м.т., 1 рази на день, впродовж 3 діб, гепатопротектор «Дивопрайд» – по 1 таблетці 2 рази на день, впродовж 5 діб. Залежно від симптоматики, призначали протиemetичний засіб серенія по 0,1 мл на 1 кг м.т., 3 дні, далі – залежно від стану. Лікувальна дієта: Про План «Veterinary Diets Gastrointestinal» – залежно від маси тіла, за інструкцією.

Тваринам другої дослідної групи додатково вводили препарат «Гепакс 100» («БіоТестЛаб», Україна), що є гепатозахисним лікарським засобом на основі адеметіоніну. «Гепакс 100» вводили внутрішньом'язово, у дозі 0,3 мл на кг м.т. тварини, 1 раз на день, впродовж 7 діб.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

За результатами клінічного дослідження хворих на токсичний гепатит котів виявляли пригнічення, збільшення і больову реакцію при пальпації печінки, зміни забарвлення слизових оболонок від анемічного до іктеричного, а, також, ознаки порушення травлення – гіпо- або анорексія, діарея або закрепи, позиви до блювання і блювання. Загальна температура тіла підвищена, в окремих випадках – у межах норми. За результатами ультразвукового дослідження, за гострого токсичного гепатиту, переважно, виявляли неоднорідність ехогенності паренхіми печінки, що пов'язано з чергуванням зон некрозу, клітинної інфільтрації та запального набряку (рис. 1).



Рис. 1. Результати УЗ-сканування печінки кота за токсичного гепатиту

За результатами біохімічних досліджень крові котів, виявлено достовірне підвищення таких показників як АсАт, АлАт, ЛФ, ГГТ і загальний білірубін, порівняно з результатами після проведеного лікування (табл. 1). Одночасне підвищення показників АсАт та АлАт у сироватці крові котів є об'єктивним показником ушкодження паренхіми печінки.

При аналізі даних таблиці 1 відзначено зміни активності ферментативних показників у крові тварин першої та другої груп на 7 добу лікування. Активність АсАт до лікування переважала референтні значення, знаходячись на рівні 251,2 – 385,6 Од/л. У першій дослідній групі після проведеного лікування виявлено зниження активності АсАт у 3,8 раза ($p < 0,05$). Порівняно з цим, у другій дослідній групі активність АсАт в результаті лікування знизилась у 10,6 раза, порівняно до вихідних показників і була наближена до нормативних рівнів.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика біохімічних показників крові котів, хворих на гострий токсичний гепатит, залежно від схеми призначеного лікування ($M \pm m$, $n=5$)

| Групи | Показники | | | | |
|---------------|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------------|
| | АсАт Од/л | АлАт Од/л | ГГТ Од/л | ЛФ Од/л | Білірубін заг., мкмоль/л |
| До лікування: | | | | | |
| 1 дослідна | 251,2±32,7 | 486,0±155,2 | 9,7±0,4 | 138,4±38,5 | 54,2±13,1 |
| 2 дослідна | 385,6±52,8 | 700,8±175,5 | 6,5±0,9 | 178,2±42,2 | 31,2±8,8 |
| Норма | 9,0–29,0 | 19,0–79,0 | 1,0–10,0 | 39,0–55,0 | 2,0–12,0 |
| 7 доба | | | | | |
| 1 дослідна | 65,2±8,7* | 106,5±5,5* | 2,4±0,6* | 52,1±7,3* | 7,4±2,7* |
| 2 дослідна | 36,3±7,2* | 40,5±5,2** | 2,2±0,3* | 51,6±8,4* | 4,3±1,5* |

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірність числових даних, порівняно із значеннями контрольної групи;
** $p < 0,05$ – достовірність числових даних між дослідними групами.

На 7 добу лікування різниця між активністю АсАт у крові тварин першої і другої дослідних груп становила 44,3 % ($p > 0,05$), проте вона не мала статистичної значимості.

Активність сироваткової трансамінази АлАт у двох дослідних групах знаходилась на рівні 486,0 – 700,8 Од/л, у 6-9 разів перевищуючи верхню межу фізіологічної норми. Після проведення лікувальних заходів рівень активності АлАт достовірно знизився у першій групі у 4,6 раза ($p < 0,05$), порівняно до показника на початку дослідження, не досягнувши при цьому нормативного значення. Проте, у другій дослідній групі, де загальна схема лікування була доповнена препаратом «Гепакс 100» активність АлАт знизилась у 17,3 раза ($p < 0,05$), досягнувши референтних значень. Різниця у активності АлАт на 7 добу лікування у першій і другій дослідних групах досягла статистичної значимості і становила 61,9 % ($p < 0,05$).

Таким чином, доповнення комплексної схеми лікування котів із гострим токсичним гепатитом гепатопротектором «Гепакс 100» зупиняє прояв цитолізу, що проявляється на 7 добу лікування вірогідним зменшенням рівня активності АсАт та нормалізацією активності АлАт до фізіологічних меж.

Рівні активності мембранного ферменту ГГТ у двох дослідних групах знаходились на верхній межі нормативних показників. На 7 добу лікування виявлено зниження активності ГГТ у 3-4 рази, без статистично значимої різниці між групами ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що активність ЛФ на 7 добу лікування знизилась у 2,6 – 3,4 рази ($p < 0,05$) в крові тварин обох дослідних груп і досягла межі фізіологічної норми.

Вміст загального білірубину до лікування у першій і другій дослідних групах знаходився на рівні $54,2 \pm 13,1$ – $31,2 \pm 8,8$ мкмоль/л, суттєво перевищуючи референтні межі. Проте, на 7 добу лікування відмічено достовірне зниження вмісту загального білірубину у 7,3 рази ($p < 0,05$) до фізіологічних меж в обох дослідних групах, без статистично значимої різниці між групами.

За власними спостереженнями було встановлено, що у тварин другої дослідної групи, лікування яких було доповнене парентеральним введенням препарату «Гепакс 100», перші ознаки поліпшення стану та одужання настали вдвічі швидше, ніж у тварин першої дослідної групи.

ВИСНОВКИ І ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Схема терапії котів за гострого токсичного гепатиту із застосуванням препарату «Гепакс 100» виявилась більш ефективною, що проявлялось зменшенням активності АлАт на 7 добу до фізіологічних меж, порівняно із групою загальної схеми лікування.

2. Застосування обох схем лікування котів за гострого токсичного гепатиту призводило до зменшення рівня активності АсАт, АлАт, ГГТ, ЛФ та вмісту білірубину.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому, актуальним є дослідження біохімічних змін крові лабораторних тварин з експериментально змодельованим токсичним гепатитом до та після парентерального введення адеметіоніну.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бельська В.А., Курочкін М.Г. Фармакотерапія гострого та хронічного холангіогепатиту у котів із застосуванням препарату тіотриазолін. *Міжнар. наук. журнал*. 2017. № 6. С. 310–313.
2. Бурдак К.С. Ярних Т.Г., Борщевська М.І. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: порівняльна характеристика. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2016. С. 734–738.
3. Губергріц Н.Б. Лікарські ураження печінки: від патогенезу до лікування. *Вісник клубу панкреатологів*. 2020. № 1, Т. 46. URL: <https://worldmedicine.ua/likarski-urazhennya-pechinky-vid-patogenezu-do-likuvannya> (Дата звернення: 04.02.2024).
4. Кописьчук Г.П., Волощук О.М., Баландю О.В. Біохімічні маркери функціонального стану печінки щурів із токсичним гепатитом за умов введення цитрату германію. *Біологія тварин*. 2017. т. 19. № 1. С. 59–63. <https://doi.org/10.15407/animbio19.01.059>
5. Самогальська О.Є., Мандзій З.П. Лікування та профілактика токсичного гепатиту у хворих з лімфопроліферативними захворюваннями. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 4. С. 140–145.
6. Саракул К., Франчук-Крива Л. Гепатопротектори для котів. *Вітчизняна наука на зламі епох: проблеми та перспективи розвитку*: всеукраїнська наук.-пр. інтернет-конференція. Переяслав, 2022. Вип. 80. С. 124–127.
7. Шутак О.Р., Ліфенцова М.М. Гепатопатії м'ясоїдних: діагностика, терапія і профілактика. Матеріали міжнар. студ. наук. конф. «Молодіжний аграрний форум», 20-24 бер., 2018, С. 56.
8. Bates N. Poisons affecting the liver. *The Veterinary nurse*. 2019. Vol. 10 (6). URL: <https://www.theveterinarynurse.com/content/clinical/poisons-affecting-the-liver/> (Date of access: 02.02.2024).
9. Beusekom C.D., Fink-Gremmels J., Schrickx J.A. Comparing the glucuronidation capacity of the feline liver with substrate-specific glucuronidation in dogs. *J. Vet Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 37 (1). P. 18–24. doi: 10.1111/jvp.12067.
10. Characterization of anti-coagulant properties of prenylated coumarin ferulenol. Monti M. et al. *Biochim Biophys Acta*. 2007. Vol. 1770 (10). P. 1437–1740. doi: 10.1016/j.bbagen.2007.06.013

11. Emerging Hepatotropic Viruses in Cats: A Brief Review. Paolo Capozza et al. *Viruses*. 2021. Vol. 13 (6). P. 1162. <https://doi.org/10.3390/v13061162> URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/6/1162> (Date of access: 04.02.2024).
12. Evaluation of Geriatric Patients Hospitalized for Toxic Hepatitis in a University Hospital. Pinar Tosun Taşar et al. *Haydarpaşa Numune Med J*. 2020. Vol. 60 (3) P. 303–307. DOI: 10.14744/hnhj.2020.54765
13. Leise D. Michael, Poterucha John J, Talwalkar Jayant A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014. Vol. 89 (1). P. 95–106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
14. Melchert A., Souza F.B., Guimarães-Okamoto P.T.C. Prevalence of Liver Diseases in Cats from Botucatu City, São Paulo State, Brazil. *The 41st World Small Animal Veterinary Association Congress. Proceedings*. 2016. P. 798. URL: <https://www.vin.com/doc/?id=8250076> (Date of access: 02.02.2024).
15. Morris James G., Rogers Quinton R. Arginine: An Essential Amino Acid for the Cat. *The Journal of Nutrition*. 1978. Vol. 108 (12). P. 1944–1953.
16. Nixon S. The role of antioxidants in liver disease. *Improve Veterinary Practice. In Focus*. 2017. URL: <https://www.veterinary-practice.com/article/the-role-of-antioxidants-in-liver-disease> (Date of access: 07.02.2024).
17. Robert J. Washabau. Feline hepatobiliary disease: What's new in diagnosis and therapy? 2010. *DVM360*. URL: <https://www.dvm360.com/view/feline-hepatobiliary-disease-whats-new-diagnosis-and-therapy-proceedings> (Date of access: 04.02.2024).
18. Rondeau Mark P. Hepatitis and Cholangiohepatitis. *Small animal critical care medicine*. 2015. Vol. 25. P. 610–614. doi: 10.1016/B978-1-4557-0306-7.00115-X.
19. Triantafyllou K., Vlachogiannakos J., Ladas S.D. Gastrointestinal and liver side effects of drugs in elderly patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010. Vol. 24. P. 203–215. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.02.004>
20. Woodhouse K., Wynne H.A. Age-related changes in hepatic function. Implications for drug therapy. *Drugs Aging*. 1992. Vol. 2. P. 243–255.

ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF HEPATITIS IN CATS

V. Shevchenko, L. Franchuk-Kryva, M. Todorov
Odesa State Agrarian University

It was established that supplementing the complex treatment of cats with acute toxic hepatitis with hepatoprotector "Gepax 100" stops the manifestation of cytolysis, which is determined on the 7th day of treatment by a probable decrease in the level of aspartate aminotransferase activity and normalization of alanine aminotransferase activity to physiological limits.

Key words: cats, hepatitis, liver, hepatoprotective drugs, biochemical indicators.