



veterinary/ focus #29.3

Международный журнал по ветеринарии мелких домашних животных 2020

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Диагностика и лечение хронического гепатита у собак -

Синтия Вебстер - Стр. 02

Мой подход к решению проблемы... Повышение уровня печеночных ферментов у собак -

Жорди Пуч - Стр. 10

Мой подход к решению проблемы... Холангит у кошки -

Крейг Б. Вебб - Стр. 18

Визуальная диагностика при заболеваниях печени и поджелудочной железы -

Лоран Блон - Стр. 26

Острый панкреатит у кошек -

Карин Алленспах - Стр. 33

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у собак -

Мария-Долорес Табар Родригес - Стр. 36

Кормление кошек при сахарном диабете -

Верле Вандендриссе - Стр. 42

Диагностика панкреатита у собак -

Иван А. Бургенер - Стр. 45

КАЖДАЯ ПРОБЛЕМА МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДОЛЖНА ИМЕТЬ РЕШЕНИЕ

Заболевания нижних мочевыводящих путей – термин, который охватывает широкий спектр проблем, проявляющихся разнообразными симптомами. Они могут быть вызваны различными патологическими состояниями или сопутствующими заболеваниями.

Благодаря научным исследованиям, которые проводятся уже более 50 лет, тщательному наблюдению за животными и сотрудничеству с ветеринарными специалистами мы знаем, что специализированное питание может сыграть ключевую роль в процессе терапии и в последующей поддержке здоровья животных с заболеваниями мочевыделительной системы.

Вот почему мы разработали широкий ряд инновационных диетологических решений с улучшенными формулами, отвечающими потребностям животных с заболеваниями мочевыводящих путей.



blücare®

ТЕСТ НА ГЕМАТУРИЮ

ГРАНУЛЫ, ДОБАВЛЯЕМЫЕ В НАПОЛНИТЕЛЬ
ДЛЯ РАННЕГО ОБНАРУЖЕНИЯ КРОВИ В МОЧЕ КОШКИ

ГРУЗ ЗНАНИЙ ЧАСТО МЕШАЕТ УЧИТЬСЯ

«Ибо две суть вещи: наука и мнение; из них первая рождает знание, вторая – невежество» – Гиппократ

Мысль о том, что два жизненно важных органа – печень и поджелудочная железа – были так долго окутаны тайнами и легендами, отрезвляет. Хотя поджелудочная железа была впервые описана более 2000 лет назад, ее роль долгое время оставалась неизвестной; древнегреческий врач Гален утверждал, что это просто «подушка для желудка». Подобным же образом в античности полагали, что печень – место, в котором рождаются и хранятся «самые темные эмоции», хотя Гален предложил альтернативную теорию, согласно которой печень окружает желудок, чтобы нагревать его, и это, в свою очередь, согревает пищу!

Со временем порядок и наука избавили нас от этих причудливых теорий и дали правильные, хотя и более прозаические объяснения. Клод Бернар, физиолог XIX века, первым выяснил, что печень и поджелудочная железа выполняют ряд жизненно важных функций. Хотя его исследования встретили неоднозначную реакцию, благодаря им он внес важный вклад в медицинскую науку. В частности, он показал, что секрет поджелудочной железы жизненно важен для пищеварения, и исследовал процесс гликогенеза в печени. Вдумчивый ученый, однажды он заметил: «Груз имеющихся знаний часто мешает нам учиться новому» – по всей вероятности, это замечание было обусловлено его нежеланием придерживаться общепринятого мнения и стремлением к более глубокому познанию. Безусловно, оно остается верным и сегодня. Можно, например, удивляться имеющимся данным о болезнях печени и поджелудочной железы, но лучше периодически ставить наши знания под сомнение и искать наиболее свежую информацию; именно к этому мы стремимся в текущем выпуске *Veterinary Focus*.



Юэн Макнил
Главный редактор

• Фокус на *Veterinary Focus*

Хронический гепатит у собак развивается редко и может протекать бессимптомно; **во многих случаях он начинается субклинически** и выявляется в ходе обычного скринингового исследования крови, поэтому диагноз следует заподозрить уже на этом этапе.

Стр. 02

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у собак наблюдается часто, но нередко она не диагностируется, поскольку ее клинические признаки могут быть неспецифическими, могут присутствовать сопутствующие заболевания, а лабораторные данные интерпретировать трудно.

Стр. 36

Стр. 42

Диабет у кошек следует лечить комплексно, уделяя особое внимание режиму кормления и образу жизни кошки.

veterinary focus #29.3



Origine du papier : VIRTON (Belgique)
Taux de fibres recyclées : 0%
Certification : 100% PEFC
Impact sur l'eau : 0.012 P tot kg/tonne

Редакционная коллегия

- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Senior Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA
- María Elena Fernández, DVM, Chile
- Bérengère Levin, DVM, Scientific Affairs, Royal Canin, France
- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinarian Prescribers Marketing Manager, Royal Canin, France
- Brunella Marra, DVM, Scientific Communication and Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Italy
- Sally Perea, DVM, Dipl. ACVN, Nutritionist, Royal Canin, USA
- Claudia Rade, DVM, Scientific Affairs Manager, Royal Canin, Germany
- Henna Söderholm, DVM, Global Scientific Support Specialist, Royal Canin, France
- Daphne Westgeest, DVM, Scientific Communication Advisor, RC Benelux

Редакторы выпуска на русском языке

- Igor Brusentsev, DVM, PhD
- Sergey Perevozchikov, DVM, PhD
- Dmitrii Popov, DVM
- Svetlana Sirotkina, DVM

Издательство: Buena Media Plus
Bernardo Gallitelli 90, rue de Paris
92100 Boulogne-Billancourt, France

Телефон: +33 (0) 1 72 44 62 00

Главный редактор: Ewan McNeill,
BVMS, Cert VR, MRCVS

Секретарь редакции

- Laurent Cathalan
(lcathalan@buena-media.fr)

Графический дизайн

- Audrey Barbutti

Printed in the European Union
ISSN 2430-7874

Legal deposit: June 2019

Обложка: Shutterstock

Последние выпуски журнала

вы можете найти на:

<https://vetacademia.royalcanin.ru/journals/2020>
Журнал *Veterinary Focus* издается на португальском (Бразилия), китайском, английском, французском, немецком, итальянском, японском, польском, испанском, русском и корейском языках. Все права по печати и распространению в России принадлежат АО «Рускан». Продажа журнала *Veterinary Focus* запрещена. Процедура лицензирования для терапевтических средств, предназначенных для использования в лечении мелких домашних животных, различны в разных странах мира. При отсутствии конкретной лицензии перед назначением препарата должно быть сделано соответствующее предупреждение. Запатентованные названия (торговые названия) лекарственных средств специально не идентифицированы.

Однако отсутствие такой информации не означает, что они являются непатентованными названиями и могут использоваться кем-либо. Издатели не несут ответственность за информацию о дозировках и методах применения. Правильность этих сведений должна проверяться индивидуально по соответствующим источникам. Переводчики прилагают все усилия для обеспечения точности переводов, однако не несут ответственность за правильность исходных статей. В связи с этим не могут быть приняты любые претензии в отношении профессиональной халатности. Мнение авторов статей не всегда совпадает с мнением издателей, редакторов и консультантов.



ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА У СОБАК

Хронический гепатит у собак встречается часто, но нередко может оставаться незамеченным, особенно на ранних стадиях. Синтия Вебстер представляет обзор информации по этому заболеванию, уделяя особое внимание возможностям его диагностики и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение

Хронический гепатит (ХГ) может наблюдаться у собак любой породы, его развитие может быть бессимптомным. Заболевание прогрессирует до терминальной стадии цирроза, проявляющейся развитием выраженного фиброза и узловой регенерации, и выявляется гистопатологически по ключевым признакам, которые приведены в **Блоке 1** (1). Очень важно дифференцировать ХГ от гистологического диагноза неспецифического реактивного гепатита, при котором в портальной, лобулярной (дольковой) и центрилобулярной областях присутствуют воспалительные инфильтраты слабой и умеренной сте-

Блок 1. Основные гистопатологические признаки хронического гепатита.

- Лимфоцитарное, плазмочитарное и/или гранулематозное воспаление от средней до высокой степени выраженности в портальной, лобулярной или центрилобулярной областях
- Межуточный (перипортальный) гепатит (воспаление, разрушающее пограничную пластинку и проникающее в дольку)
- Гибель гепатоцитов (апоптоз или некроз) различной степени выраженности
- +/- Проплиферация желчных протоков
- +/- Фиброз
- +/- Узловая регенерация

пени выраженности без признаков гибели или дегенерации клеток. Формирование таких инфильтратов связано с выделением воспалительных цитокинов и эндотоксинов из патологических очагов другой локализации (2).

Этиология

У большинства собак этиологию ХГ определить не удается – это так называемый идиопатический ХГ (3, 4), но необходимо упомянуть несколько возможных причин этого заболевания.

В ряде исследований у собак с ХГ не удалось выявить наличие гепатотропных вирусов, но в лабораторных популяциях собак были выявлены гистопатологические и/или серологические признаки присутствия бактерий рода *Leptospira*, а позднее, методами молекулярной диагностики, лептоспиры были обнаружены у собак с гранулематозным гепатитом (5). Является ли причиной развития ХГ микроорганизм или иммунная реакция на микроорганизм, неизвестно. Лейшманиоз приводит к развитию гранулематозного ХГ, в то же время ХГ у собак могут вызывать также другие бактерии (*Bartonella*), риккетсии (*Ehrlichia*, *Anaplasma*) и простейшие (*Neospora*, *Toxoplasma*, *Sarcocystis*). Однако эти инфекции чаще протекают остро и подостро, в рамках системного патологического процесса.



Синтия Вебстер

DVM, дипл. ACVIM (SAIM), Школа ветеринарной медицины им. Каммингсов, Университет Тафтса, Массачусетс, США

Доктор Вебстер окончила Корнельский университет в 1985 году и после работы в частной клинике поступила в ординатуру Школы ветеринарной медицины им. Каммингсов. В 1993 году она получила диплом ACVIM в области внутренних болезней у мелких животных, а после специализировалась на изучении биологических особенностей транспортных систем гепатоцитов. Преподаватель и руководитель исследований в отделении клинических наук ветеринарной школы Университета Тафтса, автор более 100 публикаций в рецензируемых журналах, а также нескольких глав в книгах. До недавнего времени возглавляла Консенсусную группу ACVIM по диагностике и лечению хронического гепатита у собак.

Ряд препаратов и пищевых добавок способны приводить к развитию ХГ у собак, поэтому ветеринарным врачам следует стараться собрать максимально полный «лекарственный анамнез» (6). Большинство лекарственных средств потенциально могут вызывать острое повреждение печени, но некоторые, в том числе противосудорожные (фенобарбитал, примидон и фенитоин), оксипендазол, ломустин (CCNU), амиодарон, митотан, НПВП, могут стать причиной развития хронических воспалительных процессов в ткани печени.

Также заболевание может быть вызвано токсическим действием меди. Многие собаки получают с кормом избыточное количество меди (Cu). Поступающая в печень медь должна связываться с Cu-связывающими белками или выводиться с желчью, поскольку свободная медь вызывает окислительный стресс, приводящий к гибели гепатоцитов. Нормальная концентрация меди в ткани печени собак составляет 120-400 мкг/г сухой массы (СМ) (7). Повреждение печени (проявляющееся повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и морфологическими изменениями) начинается при превышении уровня 1000 мкг/г СМ и неизбежно развивается при значениях 1500 мкг/г СМ и выше (7-9). Однако индивидуальная реакция на избыток Cu у собак подвержена значительной фенотипической изменчивости. В некоторых случаях токсичный уровень Cu у собаки не сопровождается признаками повреждения печени, в других – всего лишь небольшое повышение уровня меди

вызывает тяжелые повреждения (9-11). Хотя медь может накапливаться у собак любых пород, некоторые породы обладают повышенной предрасположенностью к накоплению меди (Таблица 1) (7). У некоторых пород, например бедлингтон-терьеров, накопление меди обусловлено генетическими нарушениями, влияющими на синтез белков обмена меди. Все больше данных, полученных за последние два десятилетия, свидетельствует о том, что избыток меди в рационе также способствует росту заболеваемости ХГ (Cu-ХГ), связанным с медью (10,11). Около 20 лет назад многие производители кормов для домашних животных вместо оксида меди (с очень низкой биодоступностью) начали добавлять в продукты хелаты меди, обладающей более высокой биодоступностью. В сочетании с тем фактом, что Национальный исследовательский совет США (US NRC) не установил максимально допустимые значения содержания меди в корме, это изменение привело к тому, что некоторые промышленные корма стали содержать избыточное количество меди, обладающей высокой биодоступностью (12,13). В Европе FEDIAF¹ установила максимальное значение концентрации меди в кормах для собак, но, по данным исследований, у некоторых собак, особенно предрасположенных к накоплению меди пород, риск такого накопления сохраняется даже при использовании кормов с содержанием меди ниже этого уровня (14,15). В ряде исследований было показано, что в последние 20 лет у собак (как при ХГ, так и без ХГ) фиксируются более высокие концентрации меди в тканях печени, чем в аналогичных популяциях собак до 1998 года (10,11). Для диагностики Cu-ХГ требуется оценить наличие признаков ХГ в биоптате ткани печени в сочетании с накоплением родамин-положительной меди, в основном в центрилобулярных гепатоцитах, и повышением уровня меди в ткани печени (> 400 мкг/г СМ, обычно более 1000 мкг/г СМ). Однако постановка диагноза Cu-ХГ сопряжена с рядом трудностей. К ним относятся: различия концентрации меди в разных долях печени; наличие значительного фиброза, который может снижать содержание меди; отсутствие накопления меди в регенеративных узелках и тот факт, что воспалительные/ фиброзные изменения на поздних стадиях затрудняют оценку распределения меди по долям. Диагноз «иммуопосредованный ХГ» часто предполагают в тех случаях, когда не выявлена другая этиология заболевания. Хотя специфические критерии для постановки такого диагноза не разработаны, предположить иммунную причину идиопатического ХГ у собак можно на основании выявления умеренной или выраженной лимфоцитарной инфильтрации при гистопатологическом исследовании и аутоантител в сыворотке, наличия ХГ

Таблица 1. Предрасположенность собак различных пород к развитию хронического гепатита.

Порода	Этиология	Наследственная предрасположенность
Бедлингтон-терьер	Медь	Да, гены <i>COMMD1</i> [в большинстве случаев] или <i>ABCB12</i>
Далматин	Медь	Да, но ген не идентифицирован
Лабрадор-ретривер	Медь (1/3 случаев) Идиопатический/ иммунный	Да, ген <i>ATP7B</i> примерно у трети собак
Доберман	Медь Иммунный	Неизвестно
Английский и американский коккер-спаниель	Идиопатический/ иммунный	Неизвестно
Английский спрингер-спаниель	Идиопатический/ иммунный	Неизвестно
Вест-хайленд-уайт-терьер	Медь Идиопатический	Да, но ген не идентифицирован

¹Европейская федерация производителей кормов для домашних животных (Fédération européenne de l'Industrie des aliments pour animaux familiaux)



Рисунок 1. Хронический гепатит может развиваться у собак любой породы, хотя у некоторых пород отмечается предрасположенность к его развитию; например, к этому заболеванию предрасположены кобели кокер-спаниелей.

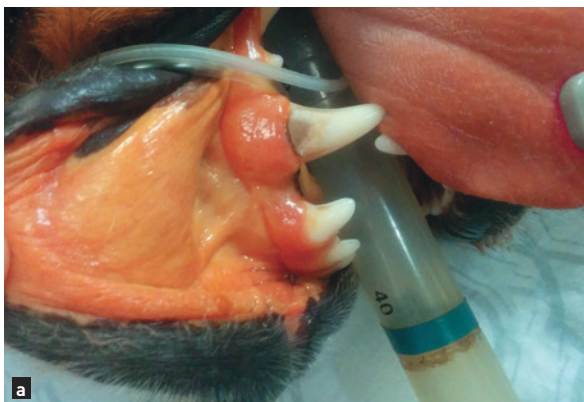


Рисунок 2. Клинические проявления длительно протекающего хронического гепатита у собаки. **(a)** Желтушность слизистых. **(b)** Желтушность выбритых участков кожи. **(c)** Асцит, вызывающий увеличение живота.

в семейном анамнезе, других аутоиммунных заболеваний (например, гипотиреоза, атопии, воспалительных заболеваний кишечника (IBD); чаще у сук) в индивидуальном анамнезе и благоприятного ответа на иммуносупрессивную терапию [13]. При клиническом подозрении на иммуноопосредованный ХГ требуется тщательное последовательное исключение других потенциальных причин воспалительного процесса в печени (инфекции, токсины из корма или окружающей среды, лекарственные препараты).



Клинические признаки

Хронический гепатит может развиваться у собаки любой породы, в том числе у метиса, но у некоторых пород отмечается предрасположенность к этому заболеванию (**Таблица 1**) [16]. Хронический гепатит чаще всего встречается у собак среднего возраста, хотя зарегистрированы случаи его манифестации как в 5 месяцев, так и в 17 лет. К развитию заболевания предрасположены кобели кокер-спаниеля и суки лабрадора, добермана, далматина, английского спрингер-спаниеля (**Рисунок 1**). Клинические признаки заболевания обычно неспецифичны; возможны вялость/депрессия и анорексия. Наиболее ранними симптомами служат полиурия и полидипсия (ПУ/ПД). Более специфичные признаки поражения печени, например желтуха, печеночная энцефалопатия, асцит, развиваются реже и обычно указывают на позднюю стадию заболевания (**Рисунок 2**).

Благодаря резервной емкости печени ХГ у собак часто протекает субклинически и болезнь выявляют случайно при обычном анализе крови на основании повышения сывороточной активности ферментов печени. На этом этапе очень важно приложить максимум усилий для постановки правильного диагноза, поскольку на поздних стадиях лечение часто оказывается менее успешным.



Клиническая лабораторная диагностика

Лучшим скрининговым тестом на ХГ считают сывороточную активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), хотя его чувствительность составляет лишь около 70-80%. Таким образом, даже при нормальном уровне АЛТ возможны выраженные гистологические изменения. Степень повышения активности АЛТ обычно выше, чем щелочной фосфатазы (ЩФ), а повышение активности ЩФ происходит на более поздних стадиях заболевания. На поздней стадии с развитием цирроза сывороточный уровень печеночных ферментов может заметно снижаться.

Таблица 2. Часто развивающиеся биохимические изменения при хроническом гепатите у собак.

Параметр	% собак с изменением	Количество исследований (количество собак)
Повышение АЛТ	85 +/-15	10 (250)
Повышение ЩФ	82 +/-18	10 (250)
Повышение АСТ	78 +/-10	3 (56)
Повышение ГГТ	61 +/-12	5 (121)
Снижение АМК	40 +/-29	5 (65)
Гипоальбуминемия	49 +/-19	15 (323)
Гипохолестеринемия	40 +/-12	4 (118)

ся, поскольку гепатоциты замещаются фиброзной тканью. Частота выявления других клинических признаков патологии приведена в **Таблице 2**.

Определение общего содержания желчных кислот в сыворотке крови для скрининга на ХГ не используют. Например, при использовании 20–25 мкмоль/л в качестве отсечки чувствительность пре- и постпрандиального уровня желчных кислот для обнаружения ХГ составляет всего около 50%. Поскольку уровень желчных кислот в крови очень сильно изменяется при шунтировании крови в обход печени, а также при циррозе на фоне портальной гипертензии и множественных приобретенных портосистемных шунтах, то в этих случаях чувствительность исследования возрастает почти до 100%. Однако откладывать биопсию печени до повышения уровня общего содержания желчных кислот нецелесообразно, поскольку к этому моменту в печени уже развиваются значительные и, возможно, необратимые изменения. Поскольку ХГ клинически часто сопровождается полиурией и полидипсией (ПУ/ПД), в анализе мочи появляется сопутствующая изостенурия.

Хронический гепатит, связанный с медью, часто сопровождается переходящим приобретенным синдромом Фанкони (глюкозурия с нормогликемией) [7].



Методы визуальной диагностики

Рентгенологическое исследование печени у больных собак обычно не показывает изменений, поэтому стандартное обследование всех собак с подозрением на ХГ обязательно включает ультразвуковое исследование. Краткий обзор описанных в литературе изменений, обнаруживаемых при УЗИ, приводится в **Таблице 3**. Важно отметить, что в нескольких работах было показано, что критериев, позволяющих предположить наличие ХГ при ультразвуковом исследовании, не существует; при сканировании печень может казаться здоровой даже на фоне выраженного заболевания [17–19].

На поздних стадиях ХГ печень при ультразвуковом исследовании может быть маленькой, с неровными краями (**Рисунок 3**) и признаками портальной гипертензии, к которым относят асцит, отечность (особенно заметную в области желчного пузыря и поджелудочной железы), снижение скорости портального кровотока (средняя скорость <10 см/с по сравнению с нормальным диапазоном 10,5–25,7 см/с) или гепатофугальное направление кровотока, а также наличие множественных приобретенных портосистемных шунтов, обычно в виде сложного сплетения небольших извилистых сосудов каудальнее левой почки [20].



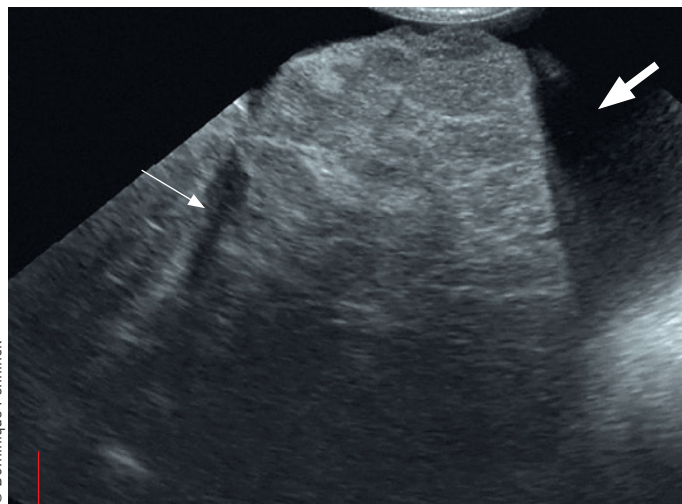
Проведение биопсии

Для диагностики ХГ требуется образец ткани печени. Тонкоигольная аспирация не подходит для постановки диагноза и часто приводит к неправильной классификации патологического процесса. Чрескожная биопсия под ультразвуковым контролем с использованием крупных (14 или 16G) игл позволяет установить диагноз при получении нескольких образцов [21].

Точность диагностики при биопсии с использованием игл 18G сомнительна по ряду причин: образцы обладают относительно небольшими размерами, при фиброзе они часто фрагментированы, а образцы, взятые не из медиальной или латеральной долей, при патологических изменениях не всегда информативны, так как эти доли менее доступны при биопсии. Проблема заключается в

Таблица 3. Изменения, выявляемые в ходе УЗИ при хроническом гепатите.

Нарушение	% собак с изменениями
Микрогепатия	39
Асцит	29
Печень выглядит «пестрой» (гетерогенной/неоднородной)	23
Гиперэхогенность	18
Узлы	17
Неровные края	17
Норма	14
Гепатомегалия	7,8
Множественные приобретенные портосистемные шунты	4,3
Увеличение лимфатических узлов в печени	2,8
Гипоэхогенность	2



© Dominique Penninck

Рисунок 3. Ультразвуковая картина печени пятiletнего метиса ротвейлера, поступившего в клинику с жалобами на вялость и сниженный аппетит. В течение последних двух лет у собаки наблюдалось постепенное увеличение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови. Отмечается умеренный выпот в брюшной полости (большая стрелка). Печень уменьшена, края неровные, гиперэхогенные (маленькая стрелка), определяются многочисленные нечеткие гипоэхогенные узелки. Эти особенности типичны для цирроза печени.

том, что гистологическая тяжесть поражений и степень накопления меди в разных долях печени неоднородны. В целом для точного диагностирования ХГ врач должен оценить состояние 10–12 портальных областей ацинуса, что труднодостижимо без проведения множественной чрескожной биопсии. Однако при множественных биопсиях возрастает риск кровотечения.

Блок 2. Оценка риска кровотечения при биопсии печени.

Параметр оценки	Критерии высокого риска
Гематокрит (PCV)	< 30%
Тромбоциты	< 80000
ПТВ/АЧТВ*	> 1,5 x верхний предел нормы
vWF** (у пород с повышенным риском)	< 50%
Время кровотечения из слизистой рта (ВМВТ)	> 5 минут
Фибриноген	< 100 мг/дл

* ПТВ/АЧТВ - Протромбиновое время/Активированное частичное тромбопластиновое время

**vWF - Фактор Виллебранда

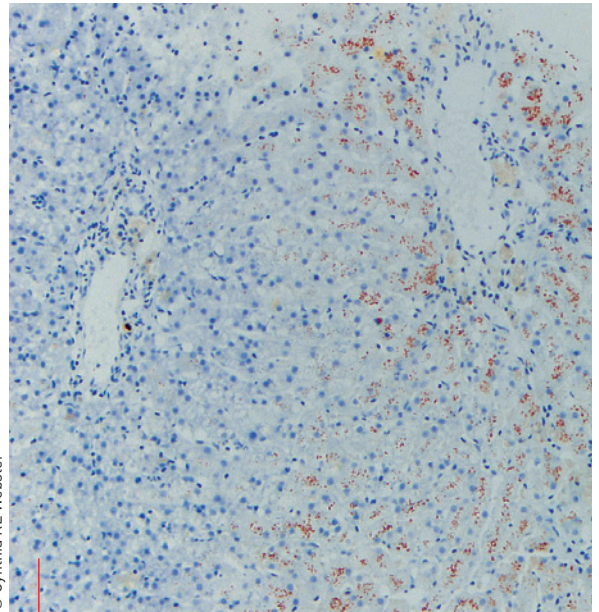
Лапароскопия считается предпочтительным методом проведения биопсии печени. Она позволяет полностью оценить состояние печени, системы внепеченочных желчных протоков и окружающих структур, а также получить несколько крупных образцов, в среднем по 16-18 портальных триад на каждый биопат. Для диагностики ХГ получают пять образцов из по крайней мере двух долей печени: три для гистопатологического обследования и по одному для посева на аэробную/анаэробную флору и количественного анализа содержания тяжелых металлов.

Риски, связанные с биопсией, включают осложнения анестезии (особенно на поздних стадиях заболевания печени), кровотечение, воздушную эмболию (при лапароскопии), инфекцию, пневмоторакс, ваготонический шок. Основной риск связан с кровотечением [22]. Оценить риск кровотечения у собак с заболеваниями печени трудно, поскольку они сопровождаются недостаточностью как про-, так и антикоагулянтов, а также регулято-

Рисунок 4. В некоторых случаях возможно проведение чрескожной биопсии печени.



© Hille Fieten



© Cynthia RL Webster

Рисунок 5. Биоптат печени, окрашенный роданином; выявляется выраженное центрилобулярное скопление меди в виде красно-коричневых гранул в гепатоцитах. Вест-хайленд-уайт-терьер, 6 лет; в анамнезе повышение уровня печеночных ферментов. Количественно содержание меди составило 1170 мкг/г СВ [по сухому веществу].

ров фибринолиза. ПТВ и АЧТВ увеличиваются примерно у 40% собак. У многих собак также снижается активность фибриногена, антитромбина и протеина С, развиваются легкая анемия и тромбоцитопения. На основании медицинской литературы и ограниченного объема данных у собак разработано руководство по оценке риска кровотечения, приведенное в **Блоке 2** [13, 21, 22].

Чрескожная биопсия печени под контролем ультразвукового исследования (**Рисунок 4**) сопровождается более высоким риском кровотечения, по сравнению с методами, при которых возможен локальный гемостаз (например, лапароскопией), хотя риск развития осложнений (определяемый как необходимость проводить переливание крови или восполнение объема жидкости) для обоих методов представляется низким и составляет около 1-5% [13, 22].

Позволяет ли терапия (например, введение препаратов крови или витамина К) снизить риск кровотечения после получения образцов ткани печени при повышенном риске, неизвестно. Исключением служит низкая активность фактора фон Виллебранда у собак, при которой назначение криопреципитат и десмопрессин. Таким образом, при наличии повышенного риска кровотечения рекомендуется уделять пристальное внимание методике выполнения вмешательства и тщательно контролировать состояние животного в клинике в течение 12 часов после биопсии, а также быть готовыми к неотложному введению препаратов крови в случае необходимости [13].



Оценка данных биопсии

Для оценки биоптата печени требуется окрасить образцы гематоксилин-эозином (H&E), красителями Sirius red или Massons trichrome (для выявления фиброза) и роданином (для выявления меди) [21].

Патолог должен описать тип, локализацию и выраженность (количественно) воспаления, фиброза, дегенера-

Таблица 4. Лечение хронического гепатита, вызванного накоплением меди.

Препарат и дозировка	Механизм действия и примечания
<p>Диета с ограничением меди</p> <p>Кормление соответствующим промышленным кормом или домашним рационом, содержащим < 5 мг/кг сухого веса (0,1-0,12 мг/100 ккал) меди.</p> <p><0,1 мкг/г меди в воде; используйте дистиллированную воду или проверьте содержание Cu в воде</p>	<p>Ограничивает всасывание меди в кишечнике</p> <p>В диетах с ограниченным содержанием меди часто ограничено содержание белка, чего не требуется; в таких случаях может быть необходимо дополнительное потребление белка</p> <p>Большинству собак диета с низким содержанием Cu требуется пожизненно</p> <p>Если водопроводные трубы медные, для удаления Cu может быть необходимо несколько минут спускать воду</p>
<p>D-пеницилламин</p> <p>10-15 мг/кг каждые 12 часов внутрь натощак</p>	<p>Хелатор Cu</p> <p>Частые побочные эффекты – тошнота и рвота. Реже развиваются дефицит Cu, Fe, Zn, витамина B₁₂, кожные высыпания, протеинурия и нарушения гомеостаза крови. Препарат может вызвать умеренное повышение уровня ЩФ в сыворотке и вакуолярную гепатопатию. Не следует назначать одновременно с препаратами цинка</p>
<p>Цинк (глюконат цинка)</p> <p>50 мг каждые 12 часов натощак</p>	<p>Индукцирует в кишечнике и печени синтез цитоплазматического металлотионеина, уменьшает всасывание Cu, оказывает защитное действие на ткани печени. Выводит медь медленно, поэтому применяют только для поддерживающей терапии</p> <p>Часто вызывает тошноту и рвоту; в редких случаях развивается гемолитическая анемия. Следует контролировать сывороточные уровни препарата; должны составлять >200 мг/дл, но <1000 мг/дл</p>
<p>S-аденозилметионин (SAMe)</p> <p>20 мг/кг внутрь каждые 24 часа натощак</p>	<p>Повышает уровень глутатиона (GSH), запускает синтез противовоспалительных полиаминов и метилирование ДНК и мембран, что обеспечивает стабильность состояния клеток</p> <p>Иногда вызывает рвоту; лекарственное вещество неустойчиво, поэтому у собак используют препараты с изученной фармакодинамикой</p>
<p>Витамин E</p> <p>10 МЕ/кг внутрь каждые 24 часа, не более 400 МЕ/собака/день</p>	<p>Антиоксидант: предотвращает перекисное окисление липидов в мембранах</p> <p>Назначают с кормом. В высоких дозах может оказывать прооксидантное действие и нарушать свертывание крови</p>
<p>Урсодиол</p> <p>10-15 мг/кг внутрь каждые 24 часа с пищей</p>	<p>Желчегонный, антиоксидантный и антиапоптотический препарат. Применение показано при гипербилирубинемии или изменениях в желчных протоках по данным ультразвукового исследования. Иногда вызывает рвоту. Биодоступность хорошая, в том числе у дженериков</p>

тивных изменений (липидоз, вакуолярные изменения, липогранулемы), наличие, локализацию и выраженность гибели клеток и реакции протоков, а также распределение и количество окрашенной меди в дольках печени (**Рисунок 5**). В некоторых случаях, особенно при гнойно-гранулематозном гепатите, показано окрашивание препарата на инфекционные микроорганизмы. Чтобы биопсия была наиболее информативной, врачу-клиницисту и патологу может быть полезно обсудить полученную ими информацию. В сложных случаях биоптат следует обсудить с патологом (и терапевтом), более опытным в гистопатологическом и клиническом исследовании поражений печени.

Лечение

Лечение подбирают согласно этиологии. При подозрении на инфекционную составляющую назначают соответствующую антимикробную терапию, исключив контакт собаки с токсичными веществами или лекарственными препаратами. Если в ткани печени у собаки при ХГ выявлено увеличение содержания меди, во всех случаях требуется соответствующее лечение. Лечение Cu-ХГ обобщенно представлено в **Таблице 4** и включает ограничение содержания меди в диете и применение методов хелатирования меди или предотвращения всасывания меди в кишечнике (пеницилламин и препараты цинка) (7). Одновременно показано назначение гепатопротекторов и антиоксидантов (S-аденозилметионин, витамин E ± урсодезоксихолевая кислота). В некоторых

случаях, когда при Cu-ХГ у собаки присутствуют выраженные воспалительные инфильтраты, может быть эффективен короткий курс противовоспалительной терапии кортикостероидами. При значительном (более 3000 мкг/г сухого вещества) повышении содержания меди в печени у бедлингтон-терьеров, далматинов и молодых собак может потребоваться пожизненное применение лечебной диеты и хелаторов меди. В других случаях удается нормализовать обмен меди терапией пеницилламином и ограничением содержания меди в рационе, но сроки такой нормализации прогнозировать трудно. У лабрадор-ретриверов в исследованиях выявлена связь длительности хелатирующей терапии с исходным уровнем меди: при уровнях 1000, 1500 и 2000 мкг/г сухого вещества она составляла 6, 9 и >12 месяцев (**Рисунок 6**). Для других пород такие соотношения не изучены. По мнению специалистов, у некоторых собак «детоксикация» от меди проходит более быстро, чем у других, и скорость процесса часто не зависит от концентрации меди (13). Лучше всего момент прекращения хелатирующей терапии определять путем повторной биопсии с количественным и качественным определением содержания меди. Если это невозможно, следует ориентироваться по косвенному маркеру – уровню АЛТ в сыворотке, хотя важно помнить, что значение АЛТ может оставаться нормальным даже при сохраняющемся воспалительном процессе в тканях печени; поэтому после нормализации уровня АЛТ хелатирующую терапию следует продолжать еще 2-3 месяца. Хотя в ряде научных работ показана эффективность мониторинга содержания меди в ткани



© Shutterstock

Рисунок 6. У некоторых пород, например лабрадор-ретриверов, выявлена наследственная чувствительность к токсическому действию меди.

печени по данным тонкоигольной биопсии с окрашиванием препарата роданином, данных недостаточно, чтобы рекомендовать такой подход для широкой клинической практики.

В некоторых случаях нормальный баланс Си у собаки восстанавливается, когда уровни АЛТ и гистологические признаки воспалительного поражения еще сохраняются. У этих собак заболевание либо не было истинным Си-ХГ, либо повреждение медью вызвало в гепатоцитах обнажение новых эпителиев и спровоцировало развитие самоподдерживающегося иммунного заболевания. Как правило, все собаки с Си-ХГ нуждаются в диете с ограничением содержания Си, но одной диеты для сохранения нормального уровня Си в ткани печени часто



«Улучшение гистологической картины развивается позже улучшения клинических и лабораторных данных, поэтому изменять (а особенно – отменять) лечение рекомендуется не ранее чем через несколько месяцев после достижения лабораторной ремиссии».

Синтия Вебстер

оказывается недостаточно, при этом сложно прогнозировать, каким собакам потребуется дополнительная терапия.

В целом если у собаки наблюдается высокий исходный уровень Си в печени (>2000 мкг/г), в семейном анамнезе присутствует Си-ХГ и не удается достичь снижения АЛТ в сыворотке до нормальных значений в течение 6-8 месяцев после начала хелатирующей терапии, собаке назначают соответствующую диету в сочетании с поддерживающей терапией пеницилламином или препаратами цинка.

В небольшом числе исследований было показано, что некоторые случаи идиопатического Си-ХГ у собак имеют иммунный генез и при соответствующей терапии переходят в ремиссию, хотя проспективных клинических исследований иммуносупрессивной терапии при подозрении на иммунный ХГ не проводилось. При подозрении на гепатит иммунной природы собакам назначают кортикостероиды, азатиоприн, микофенолат, циклоспорин (**Таблица 5**), хотя ни один из этих препаратов также не изучали в проспективных клинических исследованиях. Нередко при предположительно иммунном характере заболевания собаке также параллельно назначают гепатопротекторы.

В этом случае также оптимальной терапевтической конечной точкой для оценки эффективности лечения считают нормализацию гистологических изменений в ткани печени, но поскольку провести такое исследование часто оказывается невозможно, в качестве суррогатного маркера можно использовать активность АЛТ. Срочки ремиссии иммунного ХГ у собак неизвестны. У человека для нормализации уровня ферментов может потребоваться 2-3 года, причем долгосрочный ответ более стабилен, если нормализация активности ферментов сохраняется

Таблица 5. Иммуносупрессивная терапия при подозрении на иммуноопосредованный хронический гепатит.

Препарат и дозировка	Комментарии и возможные побочные эффекты
Азатиоприн 1 мг/кг внутрь каждые 24 часа в течение 7 дней, затем 1 мг/кг каждые 48 ч	Повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови (после прекращения лечения он обычно нормализуется) Обратимое подавление функции костного мозга
Преднизолон 2 мг/кг внутрь каждые 24 часа (не более 40 мг/сут) со снижением дозы до 0,5 мг/кг каждые 48 ч	Полиурия и полидипсия (ПУ/ПД) / полифагия Желудочно-кишечные расстройства Гиперкоагуляция Индукция повышения уровня ЩФ и ГГТ в сыворотке крови Развитие стероидной гепатопатии Повышение восприимчивости к инфекциям (например, ИМП*) Катаболизм Задержка натрия При асците назначают дексаметазон
Циклоспорин 5 мг/кг внутрь каждые 12 часов	Тошнота/рвота Гиперплазия десен Повышение восприимчивости к инфекциям (например, ИМП и оппортунистическим грибковым инфекциям) Применяют только препараты в форме эмульсии Терапию не начинают с препаратов дженериков
Микофенолат по 10 мг/кг внутрь каждые 12 часов	Диарея

* Инфекции мочевыводящих путей

в течение 3 месяцев. Улучшение гистологической картины развивается позже улучшения клинических и лабораторных данных (у человека – на 3-8 месяцев), поэтому изменять (а особенно – отменять) лечение рекомендуется не ранее чем через несколько месяцев после достижения признаков ремиссии, подтверждаемых лабораторными методами. Постепенную отмену препарата можно начинать после стабилизации лабораторных данных в пределах референтных интервалов в течение 12-18 месяцев. Частота рецидивирования у собак неизвестна, но у человека достигает 50%. Повторная индукция первичной терапии часто позволяет быстро вновь обеспечить контроль активности заболевания.



Прогноз и осложнения

Течение ХГ у собак обычно прогрессирующее. Выживаемость изучали только в нескольких ретроспективных исследованиях [13], причем при терапии с использованием различных препаратов и диет. Данные по выживаемости собак (n = 364) были получены в 10 исследованиях, в среднем выживаемость составила 561±268 дней. При гистологически подтвержденном циррозе печени выживаемость была значительно меньше, 23±23 дня (n=39). С неблагоприятным прогнозом связаны гипербилирубинемия, увеличение уровней ПТВ и АЧТВ, гипоальбуминемия. Отрицательное прогностическое значение также имеют наличие асцита и степень фиброза по данным биопсии; единственным исключением может быть ХГ у коккер-спаниелей, при котором выживаемость при асците может быть длительной. Осложнения ХГ у собак включают портальную гипертензию, асцит, печеночную энцефалопатию, язву желудка, коагулопатию (как кровотечение, так и тромбоз) [20, 23, 24]. Кровотечение чаще встречается на терминальной стадии заболевания, а тромбоз – при наличии других протромботических факторов, например системного воспаления, хирургического лечения, терапии кортикостероидами [20]. Заболеваемость вторичными бактериальными инфекциями при ХГ у собак изучена слабо, но, по-видимому, она невысока – около 5% [24].



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический гепатит (ХГ) может наблюдаться у собак любой породы, его течение в начале может быть бессимптомным; выраженные гистологические изменения возможны даже при отсутствии повышения уровня печеночных ферментов в сыворотке. Для установления окончательного диагноза при биопсии необходимо получить несколько образцов, хотя проведение биопсии может быть связано с некоторым риском для пациента. Лечение по возможности должно быть этиотропным, хотя во многих случаях идентифицировать причину заболевания не удастся. После разрешения клинических признаков лечение следует продолжать еще несколько месяцев.



ЛИТЕРАТУРА

1. Van den Ingh TSGAM, Van Winkle TJ, Cullen JM, *et al.* Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver: Hepatocellular death, hepatitis, and cirrhosis-2 (updated version) In: *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases. Society of Comparative Hepatology.* Available at; <http://www.vetvisuals.com/lms/moodle/mod/book/view.php?id=1001&chapterid=52859>
2. Twedt DC. Reactive hepatopathies and chronic hepatitis in the dog. *Vet Q* 1998;2:546-47.
3. Bexfield N. Canine idiopathic chronic hepatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:645-663.
4. Poldervaart JH, Favier RP, Penning LC, *et al.* Primary hepatitis in dogs: a retrospective review (2002-2006). *J Vet Intern Med* 2009;23:72-80.
5. Kearns S. Infectious hepatopathies in dogs and cats. *Top Companion Anim Med* 2009;24:189-198.
6. Bunch SE. Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1993;23(3):659-670.
7. Dirksen K, Fieten H. Canine copper-associated hepatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:631-644.
8. Thornburg LP, Rottinghaus G, McGowan M, *et al.* Hepatic copper concentrations in purebred and mixed-breed dogs. *Vet Pathol* 1990;27:81-88.
9. Thornburg LP, Rottinghaus G, Dennis G, *et al.* The relationship between hepatic copper content and morphologic changes in the liver of West Highland White Terriers. *Vet Pathol* 1996;33:656-661.
10. Johnston AN, Center SA, McDonough SP, *et al.* Hepatic copper concentrations in Labrador Retrievers with and without chronic hepatitis: 72 cases (1980-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242:372-380.
11. Strickland JM, Buchweitz JP, Smedley RC, *et al.* Hepatic copper concentrations in 546 dogs (1982-2015). *J Vet Intern Med* 2018;32(6):1943-1950.
12. Subcommittee on Dog and Cat Nutrition, Committee on Animal Nutrition, National Research Council. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats.* Washington, DC: The National Academy Press; 2006.
13. Webster CRL, Center SA, Cullen JM, *et al.* ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. *J Vet Intern Med* 2019;33(3):1173-1200.
14. Fieten H, Hooijer-Nouwens BD, Biourge VC, *et al.* Association of dietary copper and zinc levels with hepatic copper and zinc concentration in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med* 2012;26(6):1274-1278.
15. http://www.fedialf.org/images/FEDIAF_Nutritional_Guidelines_2019_Update_030519.pdf
16. Watson P. Canine breed-specific hepatopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:665-682.
17. Kemp SD, Panciera DL, Larson MM, *et al.* A comparison of hepatic sonographic features and histopathologic diagnosis in canine liver disease: 138 cases. *J Vet Intern Med* 2013;27:806-813.
18. Feeney DA, Anderson KL, Ziegler LE, *et al.* Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. *Am J Vet Res* 2008;69:212-221.
19. Warren-Smith CM, Andrew S, Mantis P, *et al.* Lack of associations between ultrasonographic appearance of parenchymal lesions of the canine liver and histological diagnosis. *J Small Anim Pract* 2012;53:168-173.
20. Buob S, Johnston AN, Webster CR. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med* 2011;25:169-186.
21. Lidbury JA. Getting the most out of liver biopsy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:569-583.
22. Webster CR. Hemostatic disorders associated with hepatobiliary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:601-615.
23. Rothuizen J. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009;39:419-437.
24. Wagner KA, Hartmann FA, Trepanier LA. Bacterial culture results from liver, gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-2003. *J Vet Intern Med* 2007;21:417-424.

МОЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ... ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ У СОБАК

Повышение ферментов, выявляемое при рутинном биохимическом исследовании крови, очень часто встречается в практике ветеринарного врача, работающего с мелкими животными. Жорди Пуч размышляет о том, в каких случаях считать такое повышение значимым, а в каких нет.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение

Диагностика заболеваний гепатобилиарной системы может представлять собой сложную задачу. Повышение уровня печеночных ферментов – частая находка, с которой сталкиваются врачи в каждой ветеринарной клинике, и, чтобы поставить точный диагноз и подобрать соответствующее лечение, нужно хорошо понимать, что она означает. Для правильной интерпретации результатов разных методов лабораторной диагностики необходимо знание их преимуществ и недостатков.

Основные принципы ферментологии печени

Большинство методов, используемых для измерения уровня ферментов, основаны на расчете их активности. Ферментной единицей (Ед) называют количество фермента, катализирующее преобразование одного мкмоль субстрата в минуту (1). Диапазоны нормальных значений для разных лабораторий и методик различны, и при сравнении результатов всегда следует ориентироваться не на абсолютные значения, а на величину изменения показателя. Кроме того, в зависимости от используемого

аналитического метода результаты могут изменяться при гемолизе, желтухе или липемии.

Величина повышения активности ферментов, как правило, пропорциональна тяжести поражения печени; тем не менее такие анализы не позволяют оценивать функцию печени, не указывают на причину заболевания и не дают возможности составить прогноз заболевания. Так, на поздних стадиях заболеваний печени (в частности, при циррозе печени) увеличение уровня печеночных ферментов может быть незначительным. Кроме того, продолжительность повышения показателя зависит главным образом от среднего периода полужизни (скорости инактивации) фермента, причины и тяжести поражения печени. Поэтому однократный анализ редко оказывается достаточно информативным для врача, значительно полезнее последовательный мониторинг. Повышение уровня ферментов печени подразделяют на 3 стадии (2):

- **Легкое:** менее чем 5-кратное относительно верхнего предела нормы
- **Средней тяжести:** 5-10-кратное относительно верхнего предела нормы
- **Тяжелое:** более чем 10-кратное относительно верхнего предела нормы



Жорди Пуч

Дипл. ACVIM (SAIM), дипл. ECVIM-CA, клиника Ars Veterinaria, Барселона, Испания.

Жорди Пуч окончил Автономный университет Барселоны в 2008 году и после короткого периода работы в ветеринарной клинике общего профиля обучался в интернатуре, а затем в резидентуре Фонда здоровья животных в Великобритании. В 2014 году он получил диплом Американской коллегии специалистов по внутренним болезням мелких животных ACVIM (SAIM), а в 2017-м – диплом Европейской коллегии специалистов по внутренним болезням животных-компаньонов (ECVIM-CA). В 2015 году поступил на работу в ветеринарную клинику Ars, где в настоящее время возглавляет отделение внутренних болезней мелких животных. Его интересуют все аспекты ветеринарной терапии, но его исследовательская работа сосредоточена главным образом в сфере гастроэнтерологии и эндокринологии.

В основном повышение содержания печеночных ферментов в сыворотке вызвано повреждением клеток и индукцией синтеза ферментов. Ферменты в основном локализованы в митохондриях, цитоплазме или клеточной мембране гепатоцитов. Уровень повышения ферментов вследствие повреждения клеток зависит от их концентрации и местонахождения внутри клетки. Например, увеличение количества ферментов, локализованных в митохондриях, предполагает более тяжелое повреждение, чем при увеличении количества ферментов, присутствующих только в цитоплазме. Печеночные ферменты обычно подразделяют на две группы: свидетельствующие о повреждении клеток (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) и указывающие на синтез ферментов (щелочная фосфатаза и гамма-глутамил-трансфераза) [3].

Наконец, измерение уровня ферментов печени не позволяет оценить функциональную способность ткани печени. Функцию печени оценивают по параметрам синтеза и/или выделения ряда веществ: билирубина, глюкозы, холестерина, мочевины, альбумина, либо при помощи теста на стимуляцию выделения желчных кислот (Таблица 1).

Аланинаминотрансфераза (АЛТ)

АЛТ, которую ранее называли сывороточной глутаминовой пируват-трансаминазой (СГПТ), в основном локализована в цитоплазме гепатоцитов, преимущественно в зоне 1, то есть в перипортальной области (Блок 1) [2]. Она также присутствует в других органах (сердечной мышце, скелетных мышцах, почках и эритроцитах), но в печени уровень АЛТ в 4 раза выше, чем в сердечной мышце, и в 10 раз выше, чем в почках. При повышении уровня АЛТ важно исключить его внепеченочный генез (например, гемолиз или тяжелое повреждение мышечной ткани). Средний период полужизни фермента составляет примерно 2-3 дня.

Высвобождение фермента, как правило, сопровождается изменением проницаемости мембраны гепатоцита и чаще всего вызвано токсинами, воспалительными процессами, гипоксией, повреждением тканей или новообразованиями (Таблица 2).

Наибольшее увеличение наблюдается при некрозе и воспалении. Степень повышения уровней фермента коррелирует с масштабом повреждения клеток, но неспецифична для отдельных процессов.

Так, при прогрессирующем циррозе печени или сосудистых заболеваниях уровень ферментов часто оказывается повышен лишь незначительно. Важно помнить, что увеличение уровня АЛТ отмечается не только при первичном поражении печени, но и при множестве других заболеваний, основная причина которых может оказаться слабо связанной с печенью (например, нарушение

обмена веществ, системные воспалительные процессы). При остром заболевании снижение уровня АЛТ более чем на 50% в первые дни болезни считается прогностически благоприятным фактором.

Аспартатаминотрансфераза (АСТ)

АСТ, которую ранее называли сывороточной глутаминовой оксалоацетат-трансаминазой (СГОТ), содержится в митохондриях гепатоцитов в более высоких концентрациях, чем АЛТ, преимущественно в зоне 3 печеночного

Таблица 1. Показатели функции печени.

Уровень печеночных ферментов не позволяет оценить функцию печени. Чаще всего для оценки функции печени используют следующие показатели.

- **Билирубин.** Повышенный уровень билирубина наблюдается при дисфункции печени или холестазах (внутри- и внепеченочном). В некоторых случаях холестаза является функциональным, когда воспалительные процессы препятствуют выделению гепатоцитами конъюгированного билирубина в желчные протоки. Функциональный холестаз может развиваться при любых тяжелых инфекционных/воспалительных процессах у собак. Воспалительные факторы также влияют на перенос желчных кислот, что может привести к повышению их уровня в сыворотке крови.
- **Глюкоза.** В случаях, когда более 75% клеток печени не функционирует, вследствие снижения запасов гликогена и нарушения обмена инсулина развивается гипогликемия.
- **Холестерин.** Его содержание повышается при холестазах; низкие уровни вызваны снижением выработки холестерина.
- **Мочевина и аммиак.** При заболеваниях печени изменение цикла мочевины может привести к снижению уровня мочевины и повышению уровня аммиака.
- **Факторы свертывания.** Поскольку факторы свертывания синтезируются в печени, при заболеваниях печени время свертывания крови может увеличиваться. Холестаз приводит к нарушению гемостаза, так как при этом снижается скорость абсорбции витамина К и активация факторов II, VII, IX, и X.
- **Протеин С.** Это белок-антикоагулянт, по уровню которого можно дифференцировать гипоплазию воротной вены и шунт [4]. Важно не путать его с С-реактивным белком.
- **Альбумин.** Низкие уровни альбумина вызваны снижением синтеза этого белка вследствие нарушения функционирования более 70% клеток печени.
- **Тест на стимуляцию желчных кислот (2 пробы).** Повышенные уровни указывают на патологию печени или портосистемный шунт.

ацинуса (**Блок 1**) (2). По специфичности АСТ уступает АЛТ и обнаруживается в том числе в мышечных клетках и эритроцитах. Как и для АЛТ, при повышении уровня фермента важно исключить причину, не связанную с печенью (например, гемолиз или повреждение мышц), при этом дифференциальный диагноз аналогичный. Период полужизни АСТ у собак составляет от 5 до 12 часов. В большинстве случаев активность АСТ и АЛТ увеличивается параллельно, но в некоторых случаях уровень АСТ нормализуется раньше, чем АЛТ, в связи с более коротким периодом полужизни и локализацией в митохондриях.

Щелочная фосфатаза (ЩФ)

Белок ЩФ кодируется двумя генами: неспецифическим тканевым геном и кишечным геном. Неспецифический тканевый ген транскрибирует изоферменты, экспрессируемые в печени, почках, плаценте и костях (2); кишечный ген кодирует изоферменты в кишечнике и изоферменты, индуцируемые кортикостероидами. Изоферменты катализируют одну и ту же химическую реакцию, но имеют различную последовательность аминокислот. Период полужизни ЩФ кишечника, почек и плаценты очень короткий (менее 6 минут). Однако в печени, костях и у кортикостероид-индуцированной ЩФ период полужизни составляет почти 60 часов. У животных до года основную часть ЩФ составляет костный изофермент (5). У животных более старшего возраста преобладает печеночный изофермент. Кортикостероид-индуцированная ЩФ составляет 10-30% от общего содержания ЩФ, причем у пожилых собак этот процент выше. В связи с этим специфичность фермента при заболеваниях печени и желчных путей составляет около 51%, а чувствительность – 80% (**Таблица 3; Блок 2**).

Печеночный изофермент ЩФ локализуется в мембране гепатоцитов желчных канальцев и синусоидных капилляров. Повышение уровней печеночного изофермента

ЩФ обусловлено холестазом или индукцией фермента лекарственными препаратами.

При холестазах накапливаются желчные кислоты, что вызывает выработку ЩФ. Также уровень ЩФ повышается под влиянием ряда препаратов, таких как фенобарбитал и кортикостероиды.

Кортикостероид-индуцированная ЩФ вырабатывается в печени. Уровни изофермента, как правило, повышаются при гипердренокортицизме, но иногда и при других заболеваниях, таких как сахарный диабет, первичные заболевания печени или другие хронические процессы; это ограничивает его использование в диагностике гипердренокортицизма.

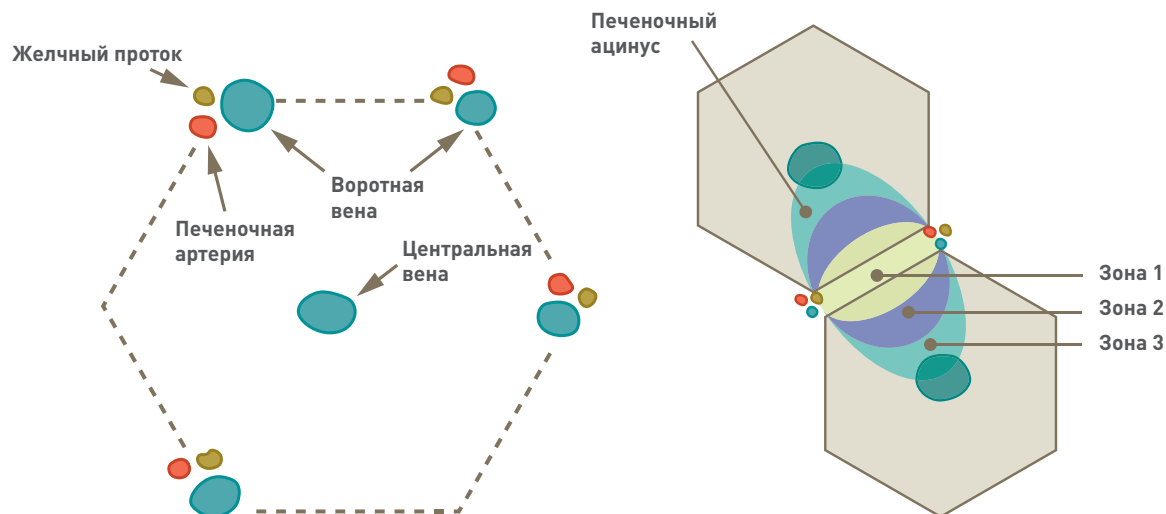
Костный изофермент ЩФ локализуется в мембране остеобластов. Его уровень увеличивается при остеосаркоме, но, как правило, незначительно. У сибирских хаски описана доброкачественная наследственная гиперфосфатаземия (с повышением в основном уровня костного изофермента ЩФ) (5).

Наиболее заметно уровень ЩФ повышается при холестазах (очаговом или диффузном), гепатите или при терапии кортикостероидами. Его значительное увеличение также могут вызывать некоторые опухоли печени, такие как гепатоцеллюлярные карциномы. Отличить печеночный холестаз от постпеченочного по активности ЩФ невозможно (**Таблица 3**).

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)

ГГТ – фермент, содержащийся в эпителиальных клетках желчных путей и в гепатоцитах. Он также содержится в поджелудочной железе, почечных канальцах и эпителиальных клетках молочных желез. Период полужизни у собак составляет 72 часа. Повышенный уровень ГГТ наблюдается при холестазах и гиперплазии желчных путей, а также при терапии кортикостероидами. Фермент считается более специфичным (87%), чем ЩФ, но менее чувствительным (50%) (3).

Блок 1. Гистологическая дифференциация ткани печени.



Гистологически ткань печени подразделяют на «шестиугольные дольки». В центре каждой дольки находится центральная вена, по периферии – портальные тракты (состоящие из печеночной артерии, ветви воротной вены и желчного протока). Печеночную дольку можно описать как несколько метаболических «зон», центр каждой из которых проходит по линии, соединяющей два портальных тракта и выходящей наружу к двум соседним центральным венам. Перипортальная **зона 1** находится ближе всего к входящим в дольку сосудам и получает наибольшее количество насыщенной кислородом крови, в то время как центрилобулярная **зона 3** наименее насыщена кислородом; **зона 2** находится между **зонами 1 и 3**.



Обследование при повышении активности печеночных ферментов

Если по данным биохимического исследования возникает подозрение на заболевание печени и желчных путей, я ставлю перед собой следующие задачи:

- установить, имеется ли заболевание печени и желчных путей;
- оценить функцию печени;
- определить, является ли заболевание первичным или вторичным;
- поставить корректный диагноз;
- наблюдать за реакцией на терапию.

Хотя в принципе это кажется очевидным, но изменение уровня печеночных ферментов представляет проблему для диагностики, так как клинические признаки могут быть очень неспецифичными, а в некоторых случаях отсутствовать. Кроме того, печень играет важную роль в детоксикации как эндогенных, так и экзогенных токсинов, и на ее функционирование может оказывать влияние множество внепеченочных процессов. Печень имеет высокую резервную емкость, поэтому нарушение ее функции проявляется только на поздних стадиях заболевания (**Рисунок 1**).

На первом этапе требуется проанализировать совокупность клинических проявлений, данных анамнеза и обследования. Крайне важно собрать подробный анамнез, чтобы выявить потенциально токсичные вещества (лекарственные препараты, комнатные растения, корм и т.д.) и определить факторы риска инфекционных заболеваний (например, нарушение графика вакцинации). По анатомо-функциональным причинам и способности метаболизировать чужеродные для организма соединения (ксенобиотики) печень может подвергаться воздействию высоких концентраций веществ, обладающих токсичным эффектом [6]. Также хорошо известно, что некоторые породы собак предрасположены к определенным заболеваниям печени.

Гепатотоксичность лекарственных средств можно разделить на две группы: эндогенную и идиосинкразическую. Первая вызывает повреждение печени у любого животного, подвергшегося воздействию определенной дозы препарата; последняя развивается у отдельных животных, она непредсказуема и не зависит от дозы препарата.

- **НПВП** способны приводить к развитию идиосинкразических реакций. В большинстве зарегистрированных случаев повреждение печени было вызвано карпрофеном, хотя его могут вызывать любые НПВП. Степень тяжести зависит от индивидуальной чувствительности пациента, наиболее тяжелые случаи обычно развиваются не позднее чем через три недели после начала приема препарата. Клинические проявления могут быть различными, но уровень печеночных ферментов (особенно АЛТ) повышается очень существенно. Хотя у большинства собак после отмены НПВП и проведения поддерживающей терапии состояние восстанавливается, некоторые могут погибнуть вследствие острой печеночной недостаточности.
- Токсическая доза **парацетамола** у собак составляет около 150 мг/кг; вызываемое им поражение считают типичным примером эндогенной гепатотоксичности. Метаболиты этого препарата (в основном N-ацетил-р-бензохинонимин, или NAPBQ) участвуют в процессах

Таблица 2. Дифференциальная диагностика при повышении уровня аланинаминотрансферазы.

- **Токсическое действие** лекарственных препаратов или ядов: НПВП, азатиоприн, саговник поникающий (*Sycas revoluta*), фенобарбитал, ломустин, парацетамол, сульфаниламиды, ксилитол и др.
- **Воспаление:** инфекционное (например, лептоспироз, холангиогепатит/холангит, сепсис) или неинфекционное (например, хронический гепатит, накопление меди, реактивные изменения печени)
- **Цирроз**
- **Метаболические причины:** липидоз, сахарный диабет, глюкокортикоиды, гипертиреоз
- **Гипоксия/дегенеративные поражения:** анемия, застойная сердечная недостаточность, заболевания легких, портосистемный шунт
- **Травма**
- **Новообразование:** первичное или вторичное
- **Регенерация печеночной ткани**

Таблица 3. Дифференциальная диагностика при повышении уровня щелочной фосфатазы.

- **Внутрипеченочный холестаз:**
 - Узловая гиперплазия
 - Вакуолярная гепатопатия
 - Липидоз
 - Новообразование: первичное или вторичное
 - Гепатит
 - Вторичное/реактивное системное воспалительное заболевание
- **Внепеченочный холестаз:**
 - Панкреатит
 - Поражение желчевыводящих путей: мукоцеле, холангит/холангиогепатит
 - Новообразования: желчных протоков, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы
- **Индукция:**
 - Кортикостероиды
 - Фенобарбитал
 - Тироксин
- **Повышенная активность остеобластов: остеосаркома, перестройка костной ткани**
- **Доброкачественная наследственная гиперфосфатаземия (сибирские хаски)**

Блок 2. Чувствительность и специфичность.

- **Чувствительность** теста определяется тем, какую долю животных, действительно страдающих данным заболеванием, он идентифицирует. Таким образом, этот показатель оценивает способность теста выявлять заболевание в популяции больных животных. Если тест часто дает ложноотрицательный результат (т. е. у животного данное заболевание имеется, но анализ его не обнаруживает), его чувствительность считается низкой.
- **Специфичность** теста определяется тем, у какой доли животных, не страдающих данным заболеванием, он верно определяет его отсутствие. Таким образом, этот показатель оценивает способность теста устанавливать, что здоровое животное не страдает заболеванием, которое этот тест выявляет. Если тест часто дает ложноположительный результат (т. е. животное не имеет данного заболевания, но анализ показывает положительный результат), специфичность теста считается низкой.



© Jordi Puig

Рисунок 1. Трехмесячный щенок с асцитом, вызванным гипоплазией воротной вены и портальной гипертензией.

окисления в эритроцитах и гепатоцитах. Лабораторные данные у большинства пораженных собак включают метгемоглобинемию, выраженное повышение уровня АЛТ и гипербилирубинемия (7). Предпочтительным методом лечения в этих случаях считают внутривенное введение ацетилцистеина, поскольку он снижает токсичность NAPBQ. Также применяют циметидин, витамин С и S-аденозилметионин (SAMe).

- Гепатотоксичность **фенобарбитала** может носить как эндогенный, так и идиосинкразический характер. Чаще всего увеличение уровня ЩФ объясняют механизмом индукции, однако это возможно также и вследствие поражения печени (8,9). В основном уровень ЩФ возрастает незначительно и в некоторых случаях сопровождается незначительным повышением уровня АЛТ. Показаниями к отмене фенобарбитала считают повышение уровня АЛТ выше уровня ЩФ и/или признаки нарушения функции печени (гипохолестеринемия, гипербилирубинемия, повышение содержания желчных кислот или гипоальбуминемия). Хотя клинические и гистопатологические изменения могут быть тяжелыми, функция печени в некоторых случаях может восстановиться (10).
- **Азатиоприн** – аналог пуриновых оснований, широко используемый для лечения иммуноопосредованных заболеваний. Гепатотоксичность этого препарата (определяется как более чем двукратное повышение активности АЛТ) была описана у 15% получавших препарат собак и, как правило, не сопровождалась клиническими проявлениями (11). Гепатотоксичность обычно возникает в первые две недели терапии, до развития миелотоксичности (которая в среднем развивается за 53 дня), и предполагается, что к ней предрасположены немецкие овчарки. Однако в некоторых случаях уровень ферментов повышается позже. При небольшом повышении уровня АЛТ разумно организовать регулярное наблюдение за пациентом, но при умеренном или

значительном повышении рекомендуется уменьшить дозу или прекратить прием препарата.

- Уровень ЩФ у собак, получающих **глюкокортикоиды**, может повышаться в разной степени и обычно не сопровождается поражением печени. Однако в некоторых случаях может развиваться тяжелая вакуолярная гепатопатия с признаками холестаза и повреждения гепатоцитов. При снижении дозы действие минимизируется, но достижение полной ремиссии может занять месяцы. Нередко терапия глюкокортикоидами в отсутствие заболевания печени сопровождается небольшим повышением уровня желчных кислот. У животных, получающих глюкокортикоиды, применение гепатопротекторов, таких как SAMe, не влияет ни на гистопатологические признаки, ни на изменение уровня ферментов (12).
- **Ломустин** (CCNU) – алкилирующий препарат, гепатотоксичность которого была описана у 6% получавших его собак. Было описано накопительное, дозозависимое необратимое токсическое действие препарата, которое развивалось отсроченно в ходе терапии препаратом. Уровень АЛТ повышается от умеренной до тяжелой степени, в среднем в 11 раз выше верхнего предела нормального диапазона. Прогноз серьезный, поскольку развивается печеночная недостаточность, но минимизировать поражение печени можно введением во время лечения ломустином препаратов SAMe и силибинина (13).



Какие еще исследования можно провести

Собакам с повышенным уровнем печеночных ферментов я всегда назначаю развернутый клинический анализ крови (общий анализ крови – ОАК) и стандартный биохимический профиль, а также анализ мочи. Результаты общего анализа крови могут быть весьма различными. Если присутствует анемия, она, как правило, является нерегенеративной, хотя на фоне коагулопатии также может развиваться кишечное кровотечение. При портосистемных шунтах часто встречается микроцитоз. При печеночной недостаточности или портосистемных шунтах в осадке мочи часто встречаются кристаллы биурата аммония.



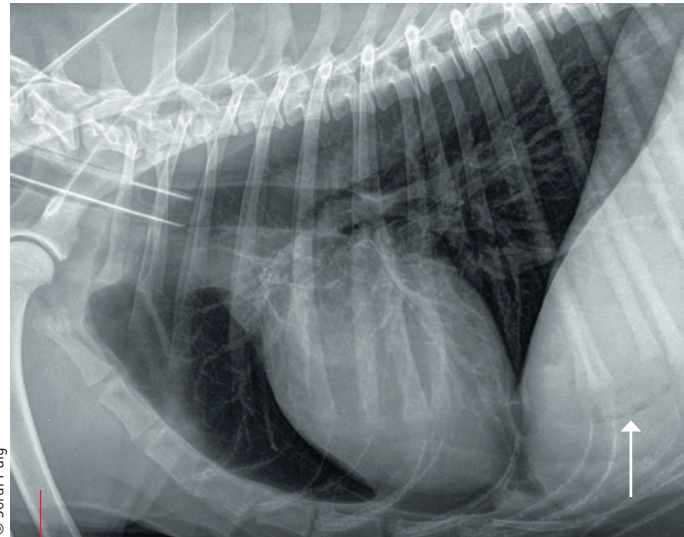
«Величина повышения активности ферментов, как правило, пропорциональна тяжести поражения печени; тем не менее такие анализы не позволяют оценивать функцию печени, не указывают на причину заболевания и не дают возможности составить прогноз заболевания».

Жорди Пуч

Рентгенография позволяет определить размеры, форму, положение, непрозрачность и края печени, а также обнаружить скопления газа или минерализацию (**Рисунок 2**). Ультразвуковое исследование помогает определить распространенность поражения печени (очаговое, многоочаговое или диффузное), а также оценить степень васкуляризации и облегчить получение образцов (для цитологического и культурального исследований и биопсии) (**Рисунок 3**). Однако следует помнить, что отсутствие патологических изменений при ультразвуковом исследовании не всегда свидетельствует о здоровье печени.

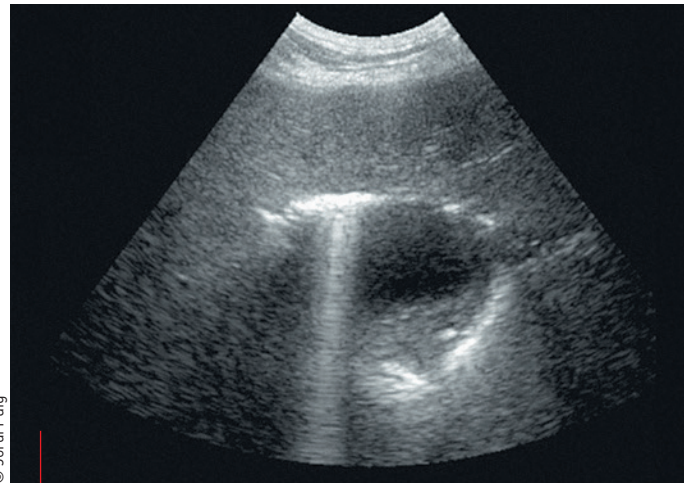
Цитологическое исследование ткани печени особенно важно при наличии многоочаговых или диффузных метаболических или опухолевых поражений (например, при круглоклеточной опухоли, вакуолярных гепатопатиях) (**Рисунок 4**). Его чувствительность по сравнению с гистопатологическим исследованием низкая; тем не менее этот метод диагностики быстрый, минимально инвазивный и безопасный, поэтому я во многих случаях рекомендую применять его в качестве первого инвазивного исследования ткани печени. Еще один полезный минимально инвазивный метод, редко сопровождающийся осложнениями, – холецистоцентез под контролем ультразвукового исследования [14].

Гистопатологическое исследование необходимо для дифференциации злокачественных и доброкачественных новообразований, выявления сосудистых поражений (гипоплазия воротных вен), цирроза, воспалительных процессов, поражения печени при чрезмерном накоплении меди или других металлов/веществ в ней (**Рисунок 5**). После анализа на свертываемость крови всегда следует получать несколько образцов ткани из долей печени, причем можно использовать различные методы (Tru-Cut®, лапаротомию или лапароскопию). Крайне важно, чтобы при интерпретации образцов врач следовал Руководству¹ Всемирной ассоциации ветеринарии мелких животных (WSAVA) по гистопатологическому исследованию ткани печени.



© Jordi Puig

Рисунок 2. Рентгенограмма грудной клетки и переднего отдела брюшной полости собаки в боковой проекции; скопление газа обусловлено эмфизематозным холангитом в желчном пузыре (показан стрелкой).



© Jordi Puig

Рисунок 3. УЗИ брюшной полости у собаки. В желчном пузыре вследствие эмфизематозного холангита образовалось скопление газа.



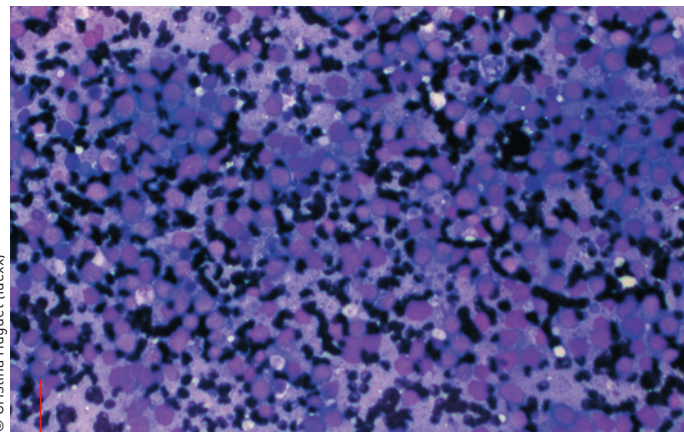
Гипербилирубинемия

При желтухе у собак крайне важно определить локализацию источника гипербилирубинемии (над-, под- или внутрипеченочная), исследовав образцы крови и проведя ультразвуковое исследование (**Рисунок 6**). В последних исследованиях было показано, что распространенность бактериального холангита и холецистита у собак, возможно, выше, чем считалось ранее [15]. Клинико-патологически они чаще всего проявляются повышением уровня печеночных ферментов, гипербилирубинемией, нейтрофилией. При УЗИ чаще всего выявляют растяжение желчного протока, утолщение стенки желчного пузыря, растяжение желчного пузыря, а также отложения желчи или мукоцеле. Для оценки риска устойчивости к антибиотикам важно получить образцы желчи, а предпочтительным методом лечения обычно оказывается холецистэктомия, также позволяющая провести биопсию/посев желчи. Другие распространенные патологии желчного пузыря и желчных протоков – мукоцеле, желчнокаменная болезнь, новообразования.



Вторичные поражения печени

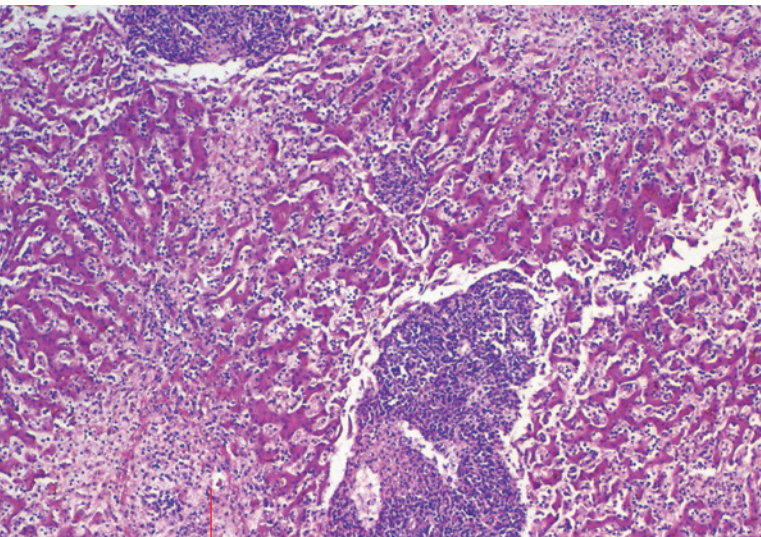
Возможно, сложнее всего при повышении уровня печеночных ферментов разграничить первичные и вторичные заболевания печени. При вторичных заболеваниях



© Cristina Huguet (Idexx)

Рисунок 4. Цитологический образец ткани печени. Выявляется пролиферация мононуклеарных клеток с крупными ядрышками; соответствует диагнозу «лимфома».

¹ <https://www.wsava.org/Guidelines/Liver-Disease-Guidelines>



© Carolina Naranjo (Idexx)

Рисунок 5. Гистопатологическое исследование ткани печени с окрашиванием гематоксилином и эозином. Выявляются плотные скопления мономорфных круглых клеток, расширяющиеся в портальных трактах и центрилобулярных областях, а также проникающие в синусоидные капилляры и разрывающие печеночные балки. Картина соответствует диагнозу «лимфома».

печени изменения показателей, как правило, связаны с неспецифическим реактивным гепатитом. В большинстве случаев содержание ферментов повышается до значений, соответствующих повреждению клеток (АЛТ и АСТ) и индукции ферментов (ЩФ и ГГТ). Однако функция печени изменяется только в редких случаях, за исключением функционального холестаза. При биопсии в портальных зонах выявляют воспалительный инфильтрат, а в паренхиме не обнаруживают признаков некроза ткани печени. Наблюдаются и другие изменения, такие как вакуолярная дегенерация, липидоз или холестаз (который при биопсии выявляют чаще других гистопатологических изменений). Первичные заболевания печени чаще проявляются более серьезно клинически, в том числе гепатомегалией, микрогепатией, желтухой или печеночной энцефалопатией.



«Возможно, при повышении уровня печеночных ферментов сложнее всего разграничить первичные и вторичные заболевания печени. При вторичных заболеваниях печени изменения показателей, как правило, связаны с неспецифическим реактивным гепатитом».

Жорди Пуч



© Jordi Puig

Рисунок 6. Тяжелая желтуха на склере при холангите.

●●● Хронический гепатит

Хронический гепатит у собак часто протекает со стертыми клиническими проявлениями, и его выявляют по повышению уровня печеночных ферментов. Гистопатологически он характеризуется апоптозом или некрозом гепатоцитов на фоне воспалительной инфильтрации (смешанной или лимфоплазмоцитарной), нередко прогрессирующей с развитием фиброза и цирроза, проявляющегося печеночной недостаточностью. Этиология разнообразна (болезнь накопления меди, инфекции, лекарства и т. д.), хотя во многих случаях причина остается неизвестной (идиопатический хронический гепатит). У некоторых пород выявлена предрасположенность к развитию хронического гепатита; наиболее хорошо изучена предрасположенность к гепатопатии, ассоциированной с накоплением меди. Важно помнить, что для количественной оценки отложения меди в печени путем биопсии требуется получить крупный (1-2 грамма) образец ткани. Хронический гепатит могут также вызывать различные возбудители, в том числе родов *Leptospira*, *Leishmania*, *Babesia*, *Ehrlichia*. Гистопатологически лейшманиоз у животных проявляется гранулематозным воспалением или многоочаговым пиогранулематозным воспалением в портальных зонах.

●●● Как обследовать бессимптомного пациента?

Обычно бессимптомное заболевание обнаруживают при повышении уровня печеночных ферментов; в одном из исследований в группе здоровых собак разного возраста выявили значительную частоту повышения уровня АЛТ, АСТ, ЩФ и/или ГГТ (в 17%, 11%, 39% и 19% случаев соответственно) [16]. В этой ситуации я обычно вначале подтверждаю результаты исследования (проводя исследование повторно или получив второй образец, стараясь избежать гемолиза или липидемии), чтобы исключить вероятность лабораторной ошибки. Тщательный сбор анамнеза важен, чтобы выявить такие причины, как лекарственные препараты (включая местное лечение или капли), а также выявить признаки заболевания, не распознанные владельцами. Важно учитывать возраст;

у молодых животных уровень ЩФ часто несколько повышен физиологически, а у более пожилых увеличение уровня ферментов, как правило, связано с доброкачественными процессами (узловая гиперплазия), новообразованиями, вакуолярными гепатопатиями. Одним из важнейших этапов диагностики становится определение источника фермента, поскольку во многих случаях первичный патологический очаг расположен далеко от печени. Диагностика и купирование первопричины часто приводят к нормализации уровня ферментов; например, в 50% случаев у собак с коллапсом трахеи повышается уровень печеночных ферментов и желчных кислот, возможно, вследствие гипоксии ткани печени. Хотя на фоне лечения нарушений дыхания уровень желчных кислот снижается, уровень печеночных ферментов, как правило, остается высоким (17).

Увеличение уровня ЩФ часто выявляют при ежегодном плановом обследовании или при обследовании перед проведением анестезии. Поскольку причиной повышения уровня ЩФ может быть один из изоферментов, необходимо собрать как можно более подробный анамнез. Из эндокринных заболеваний повышением уровня ЩФ наиболее часто сопровождаются сахарный диабет, гиперандренокортицизм, гипотиреоз. Повышение уровня ЩФ наблюдается в 90% случаев гиперандренокортицизма и связано с индукцией ферментов и вакуолизацией гепатоцитов гликогеном, вызывающим развитие холестаза. При сахарном диабете наблюдается вакуолизация гепатоцитов, сопровождающаяся липидозом и холестазом. Как отмечено выше, у пожилых собак бессимптомное повышение уровня ЩФ наиболее часто вызвано вакуолярной гепатопатией, узловой гиперплазией или опухолями печени.

Вакуолярная гепатопатия может быть вызвана повышенным уровнем кортикостероидов эндогенного или экзогенного генеза и иногда может сопровождаться тяжёлым холестазом и повреждением клеток, приводящим к увеличению уровня АЛТ (18). В 50% описанных случаев точная причина заболевания остается неизвестной, так как не выявляют никаких доказательств болезни надпочечников или экзогенного введения кортикостероидов.

Узловая гиперплазия характеризуется появлением в паренхиме печени множества узелков и у пожилых собак считается доброкачественной. Ее этиология неизвестна, но в классификации заболеваний печени по WSAVA ее относят к новообразованиям. Гиперплазию важно отличать от опухолей и цирроза. Увеличение уровня ЩФ может сопровождаться небольшим повышением АЛТ, но функция печени в этих случаях остается нормальной. Специфического лечения нет, хотя рекомендуется проводить биохимическое обследование и регулярное ультразвуковое исследование каждые 6-12 месяцев.



ЛИТЕРАТУРА

1. Stockham SL, Scott MA. Enzymes. In; *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. Iowa; John Wiley & Sons 2008;639-674.
2. Center SA. Interpretation of liver enzymes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007;37(2):297-333.
3. Chapman SE, Hostutler RA. A laboratory diagnostic approach to hepatobiliary disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013;43(6):1209-1225.
4. Toulza O, Center SA, Brooks MB, et al. Evaluation of plasma protein C activity for detection of hepatobiliary disease and portosystemic shunting in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(11):1761-1771.
5. Fernandez NJ, Kidney BA. Alkaline phosphatase: beyond the liver. *Vet Clin Pathol* 2007;36(3):223-233.
6. Weingarten MA, Sande AA. Acute liver failure in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2015;25(4):455-473.
7. Stewart JE, Haslam AK, Puig J. Pathology in practice; acetaminophen (paracetamol) toxicosis. *J Am Vet Med Assoc* 2016;248(9):1009-1011.
8. Müller PB, Taboada J, Hosgood G, et al. Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs. *J Vet Intern Med* 2000;14(2):165-171.
9. Gaskill CL, Miller LM, Mattoon JS, et al. Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Vet Pathol* 2005;42(2):147-160.
10. Dayrell-Hart B, Steinberg SA, Van Winkle TJ, et al. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1991;199(8):1060-1066.
11. Wallisch K, Trepanier LA. Incidence, timing, and risk factors of azathioprine hepatotoxicosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2015;29(2):513-518.
12. Center SA, Warner KL, McCabe J, et al. Evaluation of the influence of S-adenosylmethionine on systemic and hepatic effects of prednisolone in dogs. *Am J Vet Res* 2005;66(2):330-341.
13. Skorupski KA, Hammond GM, Irish AM, et al. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of Denamarin for prevention of CCNU-induced hepatopathy in tumor-bearing dogs. *J Vet Intern Med* 2011;25(4):838-845.
14. Policelli Smith R, Gookin JL, Smolski W, et al. Association between gallbladder ultrasound findings and bacterial culture of bile in 70 cats and 202 dogs. *J Vet Intern Med* 2017;31(5):1451-1458.
15. Tamborini A, Jahns H, McAllister H, et al. Bacterial cholangitis, cholecystitis, or both in dogs. *J Vet Intern Med* 2016;30(4):1046-1055.
16. Comazzi S, Peralisi C, Bertazzolo W. Haematological and biochemical abnormalities in canine blood: frequency and associations in 1022 samples. *J Small Anim Pract* 2004;45(7):343-349.
17. Bauer NB, Schneider MA, Neiger R, et al. Liver disease in dogs with tracheal collapse. *J Vet Intern Med* 2006;20(4):845-849.
18. Sepesy LM, Center SA, Randolph JF, et al. Vacuolar hepatopathy in dogs: 336 cases (1993-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(2):246-252.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение уровня печеночных ферментов у мелких животных встречается часто и не свидетельствует о нарушении функциональных возможностей печени. Его могут вызывать множество причин, и для постановки верного диагноза и, следовательно, назначения лечения врач должен принимать во внимание данные других диагностических тестов, анамнез и клинические признаки.

МОЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ... ХОЛАНГИТ У КОШКИ

Для практикующего ветеринарного врача желтуха у кошки – не диагноз, а отправная точка для поиска ее возможных причин. Профессор Крейг Вебб рассказывает о своем подходе к таким пациентам.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение – история вопроса

Еще в 1996 году ветеринарный врач Шэрон Сентер подробно описала особенности гепатобилиарной системы кошек и подчеркнула различия между кошками и собаками, отметив, что «холангит и холангиогепатит встречаются у кошек чаще, чем у собак. Уже на протяжении долгого времени считается, что это может быть связано с различиями в анатомии желчного и панкреатического протоков у этих видов» (1). Доктор Сентер собрала, проанализировала и процитировала данные исследований гнойного холангита и хронического лимфоцитарного холангита у кошек начиная с 1980-х годов (2, 3), а также включила в свою работу описания 47 случаев желтухи у кошек, самые ранние из которых датируются 1977 годом (4).

Она фактически предвосхитила открытие триадита кошек, отметив, что, «хотя течение воспалительного заболевания кишечника и панкреатита не во всех описанных случаях оценивали достаточно тщательно, по-видимому, они часто сопровождаются этим заболеванием [холангитом]».

В 1996 году также было опубликовано первое исследование с количественным определением связи воспалительного заболевания печени, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), панкреатита и нефрита у кошек (последнее заболевание затем исключили из рассмотрения, и осталось определение «триадит») (5). Это ознаменовало начало серьезной и плодотворной работы, направленной на более глубокое понимание «болезни печени кошек», которую тогда называли также «комплексом холангиогепатита кошек» или «холангитом/холангиогепатитом кошек» (6).

В клинических исследованиях была предпринята попытка охарактеризовать воспалительные и лимфоцитарные заболевания печени у кошек с помощью ультразвуковых и иммуногистохимических методов, а также клинических проявлений (7-9). Были описаны потенциальные инфекционные этиологические факторы: *Bartonella*, *Enterococcus*, *Helicobacter*, а в литературе появилось первое сообщение о возбудителе из желудочно-кишечного тракта, вызвавшем холангит у котенка (10-13). Десятью годами позже Группа по стандартизации заболеваний печени Всемирной ассоциации ветеринарии мелких животных попыталась классифицировать определяющие свойства заболевания желчных путей у кошек и собрать терминологический словарь для ветеринарных специалистов (14). Далее в статье мы сфокусируемся на данных, которые были получены после этого. Но важно понимать, что, хотя наши современные знания об этом заболевании существенно углубились благодаря появлению новых технологий и методов диагностики, фундамент этих достижений и основные направления были заложены при помощи авторов, о которых мы говорили в этой главе (1), включая и доктора Сентер.

Подход

Вначале к нам на прием попадает заболевшая кошка. Владелец обращается к ветеринарному врачу, потому что у кошки рвота, или диарея, или ухудшение аппетита (или она вообще отказывается от корма), снижение веса, кошка прячется или, наоборот, становится «прилипчивой», у нее снизилась активность, она вокализирует и испытывает заметную боль, у нее избыточное слюноотде-



Крейг Б. Вебб

PhD, DVM, дипл. ACVIM, отделение клинической медицины Университета штата Колорадо, Колорадо, США

В настоящее время Крейг Вебб – профессор ветеринарной медицины мелких животных и временно исполняющий обязанности директора ветеринарной клиники при Университете штата Колорадо. Получив диплом в Университете штата Висконсин (Мэдисон), он прошел стажировку в ветеринарной клинике Alameda East и резидентуру по ветеринарии мелких животных в Университете штата Колорадо, после чего получил степень PhD по неврологии в Университете Ханемана, Филадельфия. Область его научных интересов – гастроэнтерология и эндокринология. В 2013 году он был удостоен награды Zoetis «Заслуженный преподаватель ветеринарной медицины», а в 2014-м признан выдающимся преподавателем Ассоциации ветеринарной медицины штата Колорадо.

ление или просто «больной вид». Степень выраженности и такое разнообразие клинических проявлений холангита у кошек определяются тем, что I) это кошки и II) кошки часто страдают несколькими заболеваниями одновременно. Типичным примером может служить триадит, однако одновременно с холангитом у кошек могут протекать еще около десятка заболеваний: ВЗК, панкреатит, хроническая бактериальная инфекция (инфекции), включая пиелонефрит, поражение трематодами, токсоплазмоз, септицемия, желчнокаменная болезнь, внепеченочная окклюзия желчных протоков и новообразования [1]. Хотя после сбора анамнеза и непосредственного обследования до установления диагноза еще предстоит долгий путь, на начальном этапе уже можно получить следующую потенциально полезную информацию, в том числе:

- пол и возраст;
- проживает ли кошка в Северной Америке, Европе или другом регионе;
- проживает ли кошка в районе, эндемичном по печеночным гельминтам (эту причину холангита у кошек мы здесь не рассматриваем);
- сколько времени кошка болеет (несколько дней, несколько недель);
- похудела ли кошка;
- развивались ли у кошки рвота, диарея, тошнота, вялость, анорексия;
- можно ли считать клинические проявления сочетанными, постоянными, прогрессирующими или перемежающимися;
- есть ли у кошки желтуха;
- есть ли у кошки повышенная температура или обезвоживание;
- выявляются ли при пальпации брюшной полости дискомфорт (и если да, то где), органомегалия (и если да, то какого органа), свободная жидкость.

Предостережения

1. Если при осмотре глаз (или, точнее, склеры) кошки во время обследования вы заметили желтушность, не торопитесь радоваться, что установили диагноз «с первого взгляда», потому что причиной может быть и не заболевание печени. Желтуха у кошек развивается при уровне общего билирубина $\geq 2,5$ - $3,0$ мг/дл, и, скорее всего, такое повышение действительно будет обусловлено первичным заболеванием печени. Однако более разумно в первую очередь исключить гемолитическую (надпеченочную) желтуху (Таблица 1).
2. Если при осмотре глаз кошки во время обследования вы увидели, что желтушности нет, не торопитесь сообщать владельцу, что общий билирубин у нее, скорее

Таблица 1. Опубликованные и предполагаемые причины иммуноопосредованной гемолитической анемии (ИОГА) у кошек.

Первичная ИОГА
Инфекционные <ul style="list-style-type: none">• <i>Mycoplasma haemofelis</i>, <i>M. haemominutum</i>, <i>M. turicensis</i>• FeLV/FIV/FIP• <i>Babesia felis</i>• <i>Cytauxzoon felis</i>• <i>Dirofilaria</i> spp.
Новообразования <ul style="list-style-type: none">• Лимфосаркома или лейкемия• Миелопролиферативное заболевание
Воспалительные <ul style="list-style-type: none">• Абсцесс• Холангит• Пиоторакс• Панкреатит
Другое <ul style="list-style-type: none">• Реакция на вакцину (поливалентную модифицированную живую)• Трансфузионная гемолитическая реакция• Неонатальный изоэритролиз• Метимазол• Повышенная осмотическая хрупкость эритроцитов (у кошек)• Дефицит пируваткиназы• Гипофосфатемия• Анемия с тельцами Хайнца (например, как реакция на употребление лука, пропиленгликоля)

всего, в норме и заболевание печени исключено, поскольку у кошек уровень общего билирубина нередко бывает повышенным в недостаточной для развития видимой желтухи степени. При уровне общего билирубина $\leq 2,5$ - $3,0$ мг/дл, но выше нормального референтного диапазона диагностируют гипербилирубинемия. Чаще всего она бывает вызвана не гемолитической желтухой и не первичным заболеванием печени (например, реактивным поражением печени), но опять же разумнее вначале провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, вызывающими вторичное поражение печени. Дифференциальный диагноз при этом чрезвычайно широкий.

3. Хотя подпеченочные причины гипербилирубинемии (внепеченочная окклюзия желчных протоков) у кошек встречаются редко, они все же существуют, и следует принимать их во внимание (Таблица 2).

Таблица 2. Опубликованные и предполагаемые причины внепеченочной окклюзии желчных протоков у кошек.

Анатомические
<p>Внутрипросветные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Холецистит/холедохолитиаз • Повышение плотности желчи (осадок в желчных путях) • Инородные тела (например, ости травянок) в желчных путях • Мукоцеле в желчных путях • Отрыв (травма) общего желчного протока • Гельминтозы
<p>Внепросветные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Панкреатит • Новообразования (например, карцинома, аденокарцинома) • Диафрагмальная грыжа • Врожденные аномалии
Функциональные/воспалительные
<p>Панкреатит/абсцесс поджелудочной железы Холангит Холецистит Дуоденит Нарушения моторики желчного пузыря</p>

●●● Печеночные причины гипербилирубинемии у кошек

Рассмотрев и надлежащим образом исключив над- и подпеченочные причины гипербилирубинемии у кошки с желтухой или остановившись на том, что наиболее вероятной причиной плохого самочувствия кошки является заболевание печени, можно начинать диагностическое обследование.

Терминология

Хотя липидоз печени является одной из наиболее частых причин желтухи у кошек (**Рисунок 1**), здесь мы его рассматривать не будем, как и реактивные гепатопатии, новообразования и нарушения со стороны сосудов. Хронический холангит, вызванный печеночными трематодами (*Platynosomum concinnum*, она же *P. fastosum*) [15], – воспалительное заболевание печени, которое также не будет рассматриваться в этой статье. Основное внимание мы уделим двум наиболее распространенным, по данным WSAVA, воспалительным заболеваниям печени [16], а именно нейтрофильному холангиту (острому или хроническому) и лимфоцитарному холангиту. Мы рассмотрим клинические случаи, определим ключевые проявления этих заболеваний и подчеркнем важность систематического подхода в их диагностике.

Клинический случай №1

Пациент – одиннадцатилетний кастрированный кот породы норвежская лесная; в анамнезе прогрессирующая рвота и диарея на протяжении трех месяцев. Аппетит слегка снижен, животное похудело. Владелец отметил желтоватый оттенок ушной раковины (**Рисунок 2**); в остальном цвет покровов у кота нормальный, поведение активное. При осмотре выявлены желтуха и гепатомегалия; других отклонений не выявлено.



© Craig B. Webb

Рисунок 1. Кошка с липидозом печени; живот выбрит для проведения ультразвукового исследования печени. Обратите внимание на легко образующиеся гематомы и желтушность кожи на животе.



© Craig B. Webb

Рисунок 2. Желтоватый оттенок ушной раковины у кошки может быть первым симптомом желтухи, но сам по себе желтушный оттенок не позволяет диагностировать заболевания печени.

Ключевые признаки

Прежде всего, обратим внимание на то, что пациента, кота породы норвежская лесная с желтухой, наблюдали в клинике в Европе; это уже подсказка! По данным недавнего эпидемиологического исследования, наиболее часто встречающимися заболеваниями печени у кошек в Великобритании, согласно гистопатологическому исследованию, оказываются нейтрофильный холангит (20,5% случаев) и лимфоцитарный холангит (6,8%) [17]. В другом недавнем исследовании, проведенном в Нидерландах, 2 из 14 кошек с лимфоцитарным холангитом, у которых исследовали иммуногистохимические маркеры заболевания, были норвежскими лесными [18], а большинство клинических исследований лимфоцитарного холангита проводилось в Европе [8,19]. С другой стороны, при проведении аутопсии кошек в ветеринарной клинике Университета Пенсильвании лимфоцитарный холангит был выявлен в трех из 44 случаев [20].

Пациент – пожилой кот; и, хотя существуют обобщенные данные по среднему возрасту возникновения заболевания, понятно, что все формы воспалительных заболеваний печени у кошек могут развиваться в очень широком спектре возрастных групп. Стоит отметить, что, хотя заболевание хроническое и прогрессирующее, у кота еще не развились ни вялость, ни анорексия, ни повышение температуры тела. Такая начальная клиническая картина должна повысить индекс подозрения на лимфоцитарный холангит. Хронический характер и особенности течения заболевания не являются патогномоничными, так как при лимфоцитарном холангите состояние кошек может быть в том числе и достаточно тяжелым, с развитием асцита и истощения; но для острого нейтрофильного холангита такое удовлетворительное состояние, как у этого кота, нетипично.

Диагноз

Продолжаем диагностическое обследование. В развернутом общем клиническом анализе крови (ОАК) выраженных отклонений, как правило, нет, хотя у некоторых кошек присутствует выраженный лимфоцитоз и легкая анемия, типичная для хронических заболеваний.

Уровень печеночных ферментов и общего билирубина повышен от легкой до умеренной степени. Когда содержание билирубина возрастает до уровня, при котором развивается желтуха, тест на желчные кислоты можно не проводить – они в любом случае будут отклоняться от нормы. Результат тестирования на FeLV/FIV (Вирусная лейкемия кошек/Вирус иммунодефицита кошек) будет отрицательным, время свертывания крови может быть несколько увеличено, но наиболее ярко выраженным из биохимических нарушений, скорее всего, станет гиперглобулинемия (с преобладанием гамма-глобулинов, если вы проведете электрофорез белков). Если в брюшной полости накапливается свободная жидкость, в ней будет повышено содержание белков (тоже глобулинов) и будут присутствовать различные воспалительные клетки.

В этом случае для диагностики целесообразно провести ультразвуковое исследование органов брюшной полости, причем важно не столько то, что оно покажет (неспецифические изменения печени и лимфаденопатия), сколько то, чего оно не покажет. В нашем примере в желчном пузыре и желчных путях патологии, скорее всего, выявлено не будет.

Как мы обсудим в следующем примере, тонкоигольная аспирационная биопсия печени – процедура с низким уровнем риска, но следует предупредить владельцев, что ее диагностическая значимость также часто оказывается низкой и она чаще приносит разочарование, чем важные результаты.

Если содержимое желчного пузыря и в частности его стенка выглядят нормально, эффективность аспирации содержимого желчного пузыря, по данным исследований, также обычно низкая (см. следующий пример). Самый убедительный аргумент для проведения биопсии печени: это лучший метод для постановки окончательного диагноза. В рассматриваемом клиническом случае важнее всего исключить из списка потенциальных диагнозов лимфому; у кошек соответствующего возраста также важно исключить FIP (инфекционный перитонит кошек) с асцитом с высоким содержанием белков и гиперглобулинемией. Другим убедительным аргументом в пользу проведения биопсии печени является возможность получить также биоптаты поджелудочной железы и кишечника. Выявление и лечение сопутствующих заболеваний критически важно для успешной терапии любых форм холангита у кошек.



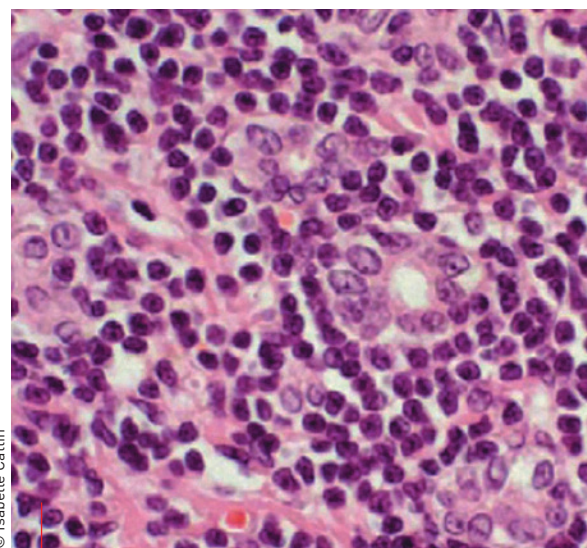
«Хотя подпеченочные причины гипербилирубинемии (внепеченочная окклюзия желчных протоков) у кошек встречаются редко, они все же существуют, и следует принимать их во внимание во всех случаях желтухи у кошек».

Крейг Б. Вебб

Лечение

После постановки окончательного (см. гистопатологическую картину на **Рисунке 3**) или предположительного (как в клиническом случае) диагноза «лимфоцитарный холангит» лечение будет включать неспецифическую поддерживающую терапию и иммунную терапию. К неспецифической терапии относятся инъекции нескольких доз витамина K1 (5 мг на кошку подкожно каждые 24 часа) для нормализации показателей свертывания крови перед проведением тонкоигольной аспирационной биопсии или установкой эзофагального зонда и урсодезоксихолевой кислоты (10-15 мг/кг внутрь каждые 24 часа в течение 2-3 месяцев). Этот препарат традиционно используют для стимуляции выведения желчи из билиарной системы; он обладает также рядом дополнительных положительных свойств для пораженной ткани печени (21).

При иммуноопосредованной инфильтрации лимфоцитами назначение антибиотиков не требуется. Даже если изначально причиной заболевания была бакте-



© Isabelle Cattin

Рисунок 3. Гистопатологическая картина ткани печени у кошки при лимфоцитарном холангите. Обратите внимание на выраженную инфильтрацию портальной области мелкими лимфоцитами и сопутствующую пролиферацию желчных протоков.

риальная инфекция, на момент обследования она уже разрешилась. Тем не менее некоторые врачи рекомендуют 2-4-недельный курс антибиотикотерапии в начале лечения для нейтрализации кишечных и/или анаэробных бактерий (см. **Клинический случай 2**), которые могут являться не причиной, а следствием иммуноопосредованного заболевания [19].

В качестве раннего и эффективного вмешательства у всех кошек, отказывающихся от корма, рекомендуется кормление через эзофагеальный зонд (**Рисунок 4**). Установка зонда также помогает владельцу ухаживать за кошкой на дому. В Университете Колорадо используют троакары и эзофагеальный зонд калибра 14Fr или производства MILA International, Inc.¹

Специфическое лечение лимфоцитарного холангита заключается в назначении глюкокортикоидов, препаратом выбора считают преднизолон. Некоторые врачи начинают с дозы 4 мг/кг/день, большинство – с дозы ближе к 2 мг/кг/день, но во всех случаях дозу медленно снижают в течение 3 месяцев.

Ответ на терапию можно оценивать по ряду показателей, например по клиническим проявлениям, цвету слизистой, изменениям уровня печеночных ферментов и общего билирубина.

Клинический случай №2

Пациент – кастрированный домашний длинношерстный кот, 6 лет, наблюдавшийся в США.

В анамнезе – рвота, анорексия и вялость в течение четырех дней. При осмотре выявлены желтуха, лихорадка, обезвоживание (**Рисунок 5**); при пальпации живота отмечаются дискомфорт и иногда – тошнота и слюноотделение.

В биохимическом профиле – гипербилирубинемия, гиперглобулинемия, повышенная от умеренной до значительной степени активность АЛТ, непостоянное повышение уровня ЩФ, а также неспецифичные изменения, связанные с обезвоживанием (азотемия), стрессом или острым панкреатитом (гипергликемия), нарушения электролитного баланса. Помимо легкой анемии в ОАК также выявляются значимые изменения, не обнаруженные в **случае 1**: лимфопения, лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево.

Ключевые признаки

В отличие от предыдущего случая с котом породы норвежская лесная, в США не распространены экзотические породы, специфические особенности которых

¹ www.milainternational.com; www.youtube.com/watch?v=qF14Jfajkhw&t=89s



«Кошки редко последовательны в своем безумии, но последовательный подход к лечению кошек спасет от безумия вас».

Крейг Б. Вебб



© Craig B. Webb

Рисунок 4. Кошкам, отказывающимся от корма, рекомендуется скорейшая установка эзофагеального зонда. Эта мера эффективна.

связаны с их географическим происхождением, а с точки зрения возраста оба кота просто взрослые, хотя второй кот моложе, чем кот из **случая 1**. (За пределами США мы бы могли говорить о таких породах, как бурманская, персидская, сиамская, британская короткошерстная). Клинические признаки довольно похожи со **случаем 1**, основное отличие – быстрое и относительно более тяжелое развитие заболевания. Различие в степени тяжести подчеркивается наличием лихорадки и воспалительной лейкограммы, а также большим количеством отклонений в биохимическом профиле. Такая начальная клиническая картина повышает индекс подозрения на нейтрофильный холангит. Дискомфорт при пальпации брюшной полости может указывать на острое воспаление, инфицирование и увеличение печени, а также на панкреатит; опять же, это подчеркивает общность и важность выявления сопутствующих заболеваний (в том числе панкреатита, ВЗК, внепеченочной окклюзии желчных протоков, холецистита, желчнокаменной болезни и т.д.). Вполне вероятно, у этого кота может быть некоторая степень коагулопатии, требующая назначения витамина K1; и опять-таки на момент появления желтухи гипербилирубинемия будет настолько высокой, что тест на желчные кислоты обязательно покажет отклонения и делать его излишне. Целесообразно сделать анализ сыворотки, полученной натощак, на уровни панкреатической липазы кошек и кобаламина.

Диагноз

Решающее значение для диагностики и лечения в этом случае будет иметь ультразвуковое исследование органов брюшной полости (**Рисунок 6**). Диагностику триады у кошек облегчают визуализация поджелудочной железы и определение толщины/архитектоники стенки кишечника; изменения в паренхиме печени по-прежнему остаются неспецифичными, но изменения в желчном пузыре, скорее всего, помогут установить диагноз. При нейтрофильном холангите у кошки результаты визуализации желчных путей могут оказаться нормальными, но во многих случаях стенка желчного пузыря будет утолщенной и неровной, даже зубчатой (**Рисунок 7**) [22]. Возможны осадок (**Рисунок 8**) или наличие камней в желчном пузыре, поэтому желчевыводящие пути важно

просмотреть до двенадцатиперстной кишки, чтобы исключить внепеченочную окклюзию желчных протоков. Во многих случаях общий желчный проток оказывается перекрыт. Возможен асцит, и в этом случае оправдано проведение аспирации и анализа состава жидкости. Аспирация содержимого желчного пузыря (чрескожный холецистоцентез под контролем ультразвукового исследования) для цитологического и культурального исследования чаще всего позволяет поставить диагноз и подобрать лечение (**Рисунок 9**) (23). Если желчный пузырь при визуализации выглядит патологически (например, толщина стенки > 1 мм, контур стенки неровный или зубчатый или выраженное гиперэхогенное содержимое (осадок; **Рисунок 10**), результаты цитологического исследования и бактериального посева, скорее всего, также будут отклоняться от нормы (22,24). Обратите внимание, что при аспирации существует риск разрыва стенки желчного пузыря и/или утечки содержимого с развитием желчного перитонита, но под контролем опытного специалиста УЗИ и при спокойном поведении/седации пациента проблемы возникают редко. Тем не менее если стенка желчного пузыря выглядит эмфизематозной, риск значительно возрастает и вместо аспирации следует рассмотреть возможность хирургического удаления или пробное лечение.

Аспирированная желчь может выглядеть совершенно нормальной или напоминать гнойный экссудат. При цитологическом исследовании обычно преобладают нейтрофилы в различных функциональных состояниях (т. е. в процессе нормальной дегенерации), иногда с внутриклеточными скоплениями бактерий (25). Неудивительно, что наиболее часто при посеве выявляют *E. coli*, реже – обширный список энтеральных и анаэробных микроорганизмов родов *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Pasteurella*, а также *Salmonella enterica* серотип *Typhimurium*.



© Craig B. Webb

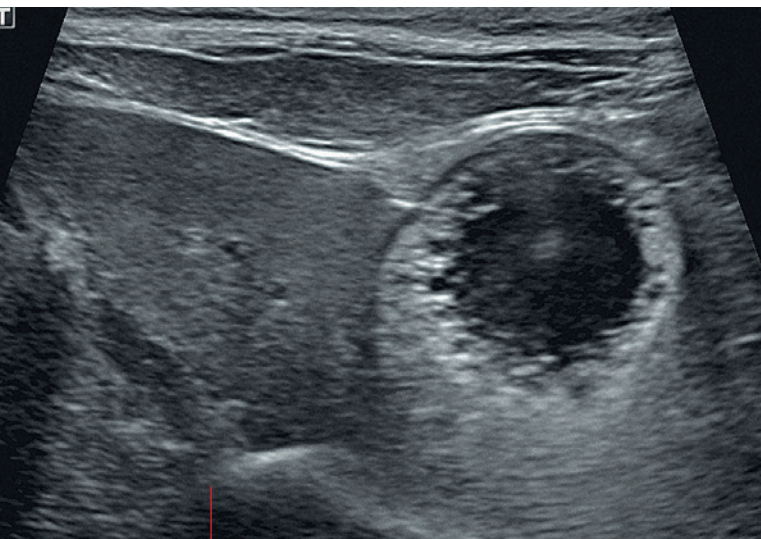
Рисунок 5. Кошка наблюдается по поводу обезвоживания и ухудшения общего самочувствия на фоне выраженной желтухи.

Опять-таки тонкоигольная аспирационная биопсия печени минимально инвазивна, но ее диагностическая значимость часто оказывается низкой. В Университете штата Колорадо биопсию печени для гистопатологического исследования кошкам проводят редко, хотя в ряде таких случаев выполняют лапароскопию и во время этого вмешательства получают биоптаты ткани печени и поджелудочной железы и аспирируют содержимое желчного пузыря под прямым визуальным контролем. Хотя гистопатологическое исследование помогает установить

Рисунок 6. Визуализация поджелудочной железы и определение толщины/архитектоники стенки кишечника облегчают диагностику триадита у кошек.

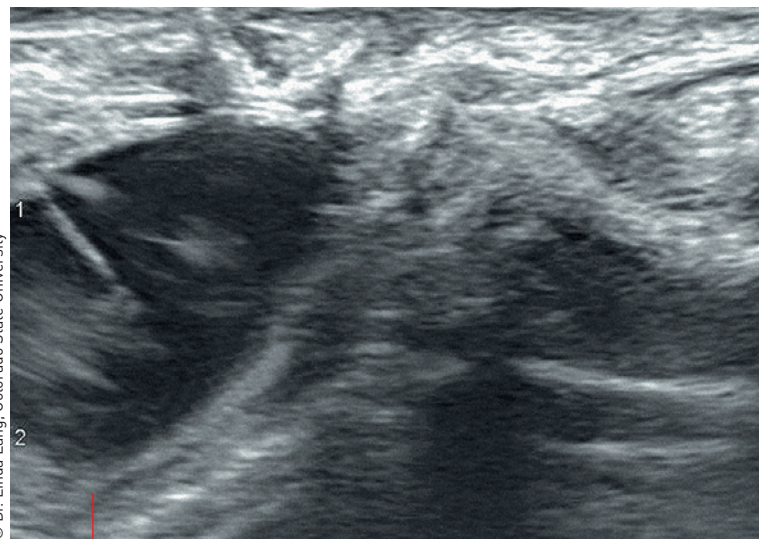


© Shutterstock



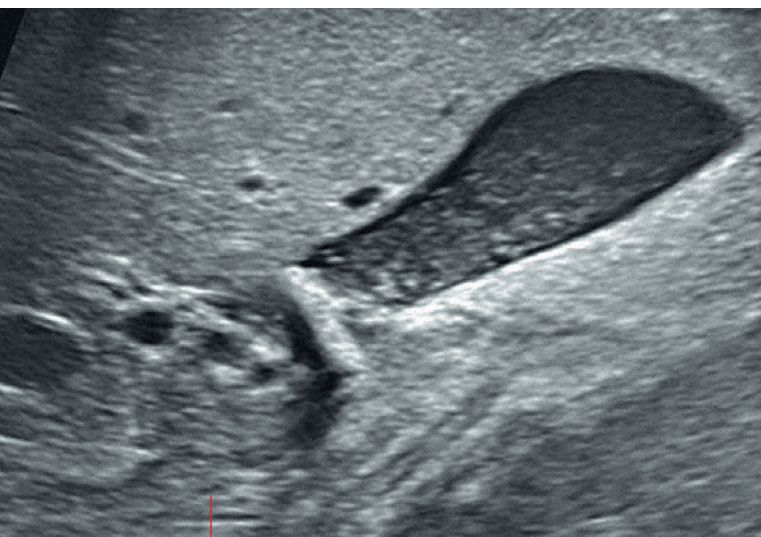
© Dr. Linda Lang, Colorado State University

Рисунок 7. Ультразвуковое изображение желчного пузыря кошки в поперечной проекции; видны утолщение стенки, имеющей зубчатый контур, что соответствует картине холангита.



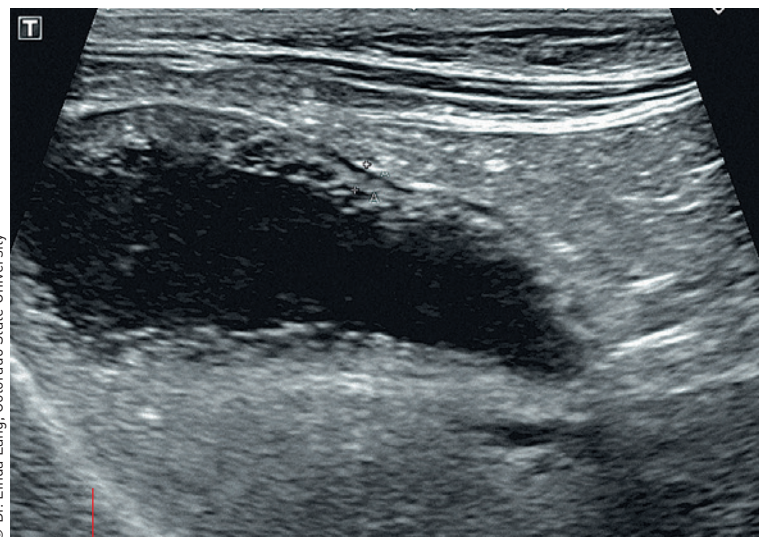
© Dr. Linda Lang, Colorado State University

Рисунок 9. Ультразвуковое исследование желчного пузыря у кошки. Видна аспирационная игла в виде линейной гиперэхогенной структуры в процессе аспирации желчи с осадком (вихревой гиперэхогенный материал).



© Dr. Linda Lang, Colorado State University

Рисунок 8. Как и у собак, у кошек в желчном пузыре также накапливаются сгустки (осадок). Это не обязательно признак болезни. Более чувствительным признаком холангита представляются изменения архитектоники и ширины стенки желчного пузыря.



© Dr. Linda Lang, Colorado State University

Рисунок 10. Ультразвуковое изображение желчного пузыря у кошки в продольной проекции. Метками («калиперами») измеряют толщину стенки; здесь она составила 1,9 мм. На изображении также отмечается «зубчатость» контура, поскольку содержимое «нарастает» от внутренней стенки в просвет желчного пузыря.

окончательный диагноз и выявить сопутствующие заболевания, для диагностики и подбора терапии обычно достаточно холецистоцентаза.

Лечение

Состояние кошек при этом заболевании обычно достаточно тяжелое, поэтому целесообразна госпитализация с поддерживающей (введение жидкости, обезболивание, питание и т.д.) и внутривенной медикаментозной (антибиотики, антиэметики и т.д.) терапией. Антибиотики в идеальном случае подбирают по результатам бактериального посева материала, полученного при холецистоцентазе, с определением чувствительности, а в ожидании результатов посева ориентируются

на результаты цитологического исследования с окрашиванием по Граму. Если эти диагностические методы недоступны, следует выбирать антибиотик(и), активные в отношении *E. coli*, с достаточно широким спектром действия на обычные кишечные возбудители, в том числе анаэробные (например, клавимокс, метронидазол, прадфлорксацин и т.д.). Лечение рекомендуется проводить от 4-6 недель до 3-6 месяцев, оценивая эффективность по разрешению клинических проявлений и нормализации уровня ферментов печени. Острый нейтрофильный холангит может переходить в хроническое течение либо осложняться лимфоцитарным холангитом, при котором инфекция вызывает не только воспаление, но и стойкий иммуноопосредованный ответ.

Поэтому в таких случаях в какой-то момент после курса антибиотиков может потребоваться лечение преднизолоном.

Следует также рассмотреть возможность применения витамина K1 и урсодезоксихолевой кислоты (как описано в **случае 1**), гепатопротекторов, таких как S-аденозилметионин, и кобаламина. Как и в **случае 1**, крайне важно понимать потенциальную значимость сопутствующих заболеваний.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейтрофильный холангит (как острая, так и хроническая форма) – наиболее распространенное воспалительное заболевание печени у кошек как в США, так и во всем мире, тогда как лимфоцитарный холангит чаще развивается у кошек за пределами США и особенно распространен среди норвежских лесных и персидских кошек. В обоих случаях часто встречаются сопутствующие заболевания, которые обычно и становятся причиной смерти кошки. Следует помнить, что при диагностике любых заболеваний у кошек, будь то диабетический кетоацидоз, липидоз печени или холангит, диагностическая «брита Оккама» (т. е. идея о том, что если у пациента присутствуют несколько клинических признаков, следует искать диагноз, который учитывает все эти проявления, а не предполагать разные диагнозы, которые могут быть причиной каждого симптома) может не работать. Кошки полностью поддерживают авторитетное мнение доктора Хикама: «У пациента может быть столько болезней, сколько ему угодно».



ЛИТЕРАТУРА

1. Center SA. Diseases of the gallbladder and biliary tree. In: *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*, 3rd ed. Guilford, Center, Strombeck, et al (eds). Philadelphia, WB Saunders Co 1996;37:860-888.
2. Hirsch VM, Doige CE. Suppurative cholangitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:1223-1226.
3. Prasse KW, Mahaffey EA, DeNovo R, et al. Chronic lymphocytic cholangitis in three cats. *Vet Pathol* 1982;19:99-108.
4. Twedt D, Gilbertson S. Icteric cats: A survey of 47 necropsied cats. *Anim Med Ctr Lab Newsletter* 1977;48.
5. Weiss DJ, Gagne JM, Armstrong PJ. Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:1114-1116.
6. Day DG. Feline cholangiohepatitis complex. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995;25:375-385.
7. Newell SM, Selcer BA, Girard E, et al. Correlations between ultrasonographic findings and specific hepatic diseases in cats: 72 cases (1985-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:94-98.
8. Day MJ. Immunohistochemical characterization of the lesions of feline progressive lymphocytic cholangitis/cholangiohepatitis. *J Comp Pathol* 1998;119:135-147.
9. Gagne JM, Armstrong PJ, Weiss DJ, et al. Clinical features of inflammatory liver disease in cats: 41 cases (1983-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1999;214:513-516.
10. Kordick DL, Brown TT, Shin K, et al. Clinical and pathologic evaluation of chronic *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *J Clin Microbiol* 199;37:1536-1547.
11. Boomkens SY, Kusters JG, Hoffmann G, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in bile of cats. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;42:307-311.
12. Greiter-Wilke A, Scanziani E, Soldati S, et al. Association of *Helicobacter* with cholangiohepatitis in cats. *J Vet Intern Med* 2006;20:822-827.
13. Lapointe JM, Higgins R, Barrette N, et al. *Enterococcus hirae* enteropathy with ascending cholangitis and pancreatitis in a kitten. *Vet Pathol* 2000;37:282-284.
14. Rothuizen J, Bunch SE, Charles JA, et al. (eds.) WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease. WSAVA standardization group. Philadelphia PA: Saunders Elsevier; 2006.
15. Carreira VS, Viera RF, Machado GF, et al. Feline cholangitis/cholangiohepatitis complex secondary to *Platynosomum fastosum* infection in a cat. *Rev Bras Parasitol Vet* 2008;17 Suppl 1:184-187.
16. Gagne JM, Weiss DJ, Armstrong PJ. Histopathologic evaluation of feline inflammatory liver disease. *Vet Pathol* 1996;33:521-526.
17. Bayton WA, Westgarth C, Scase T, et al. Histopathological frequency of feline hepatobiliary disease in the UK. *J Small Anim Pract* 2018;59:404-410.
18. Otte CM, Valtolina C, Vreman S, et al. Immunohistochemical evaluation of the activation of hepatic progenitor cells and their niche in feline lymphocytic cholangitis. *J Feline Med Surg* 2018;20:30-37.
19. Otte CMA, Gutiérrez PO, Favier RP, et al. Detection of bacterial DNA in bile of cats with lymphocytic cholangitis. *Vet Microbiol* 2012;156:217-221.
20. Callahan CJE, Haddad JL, Brown DC, et al. Feline cholangitis: a necropsy study of 44 cats (1986-2008). *J Feline Med Surg* 2011;13:570-576.
21. Floreani A, Mangini C. Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy. *Eur J Int Med* 2018;47:1-5.
22. Brain PH, Barrs VR, Martin P, et al. Feline cholecystitis and acute neutrophilic cholangitis: clinical findings, bacterial isolates and response to treatment in six cases. *J Feline Med Surg* 2006;8:91-103.
23. Byfield VL, Clark JEC, Turek BJ, et al. Percutaneous cholecystocentesis in cats with suspected hepatobiliary disease. *J Feline Med Surg* 2017;19:1254-1260.
24. Smith RP, Gookin JL, Smolski W, et al. Association between gallbladder ultrasound findings and bacterial culture of bile in 70 cats and 202 dogs. *J Vet Intern Med* 2017;31:1451-1458.
25. Peters LM, Glanemann B, Garden OA, et al. Cytological findings of 140 bile samples from dogs and cats and associated clinical pathological data. *J Vet Intern Med* 2016;30:123-131.

Дополнительно:

Boland L, Beatty J. Feline cholangitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017;47:703-724.

ВИЗУАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Визуализация печени и поджелудочной железы может дать неоценимую для диагностики заболеваний этих органов информацию; Лоран Блон рассматривает возможности метода.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



●○○ Введение

Разнообразные методы визуализации, появившиеся в ветеринарии мелких животных в последние годы, открывают исключительные возможности для диагностики многих заболеваний печени и поджелудочной железы. В этой статье кратко рассматривается анатомия обоих органов и обсуждаются плюсы и минусы каждого метода.

●●○ Печень

Печень – крупнейший орган брюшной полости, занимающий основную часть ее краниального отдела. Печень расположена между диафрагмой и желудком и подразделяется на несколько долей: правые боковую и медиальную доли, левые боковую и медиальную доли, квадратную долю и хвостатую долю, имеющую сосочковый и хвостатый отростки. В печени имеются две венозные системы: портальная и системная.

Печень тесно связана с желчным пузырем, расположенным между правой медиальной и квадратной долями, рядом с хвостатым отростком печени находится правая почка.

Рентгенография

Рентгенография позволяет оценить размеры и контуры печени, но не изменения паренхимы (кроме скопления газов или минерализации). Для исследования нужно получить изображения брюшной полости на выдохе в двух

ортогональных проекциях (боковой и вентродорсальной). Чтобы полностью визуализировать печень, важно включить в рентгенограмму брюшной полости краниальный край диафрагмы.

Силуэт печени невозможно отличить от диафрагмы, а каудально он ограничен желудком. Каудовентральный край нормальной печени острый (**Рисунок 1**). Оценивать размеры печени удобнее по желудочной оси; на боковой рентгенограмме печень должна быть видна между линией, проведенной под углом 90 градусов к позвоночнику, и линией, параллельной последней паре ребер. Если ось желудка смещена за пределы последней пары ребер или если каудальный край печени простирается до вентральной части желудка, это указывает на гепатомегалию. Если желудок смещен краниально, печень, по всей вероятности, маленькая, хотя такое явление в норме встречается у собак с глубокой грудной клеткой, таких как боксер, доberman, немецкий дог. При заболеваниях печени часто развивается асцит (скопление жидкости в брюшной полости), который в некоторых случаях может затруднять обследование печени. Однако асцит легко распознать на рентгенограммах брюшной полости по снижению четкости серозной оболочки, а в тяжелых случаях – по отвислому животу.

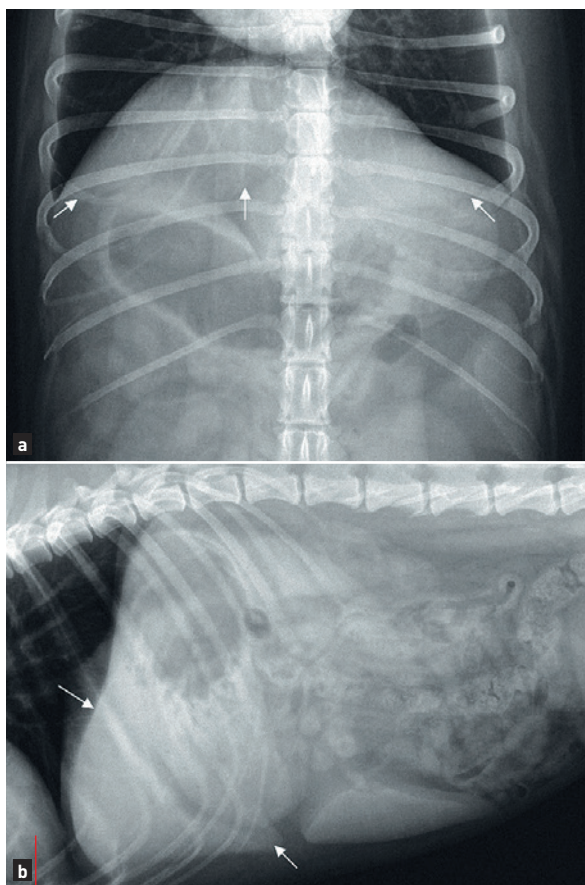
Объемные образования в печени могут деформировать контур печени и вызывать ряд изменений (вторичных патологических изменений вследствие сдавливания или смещения окружающих тканей). Опухоль правых отделов печени смещает привратник каудомедиально, а центральных или левых отделов печени – искажает краниальный контур дна желудка.



Лоран Блон

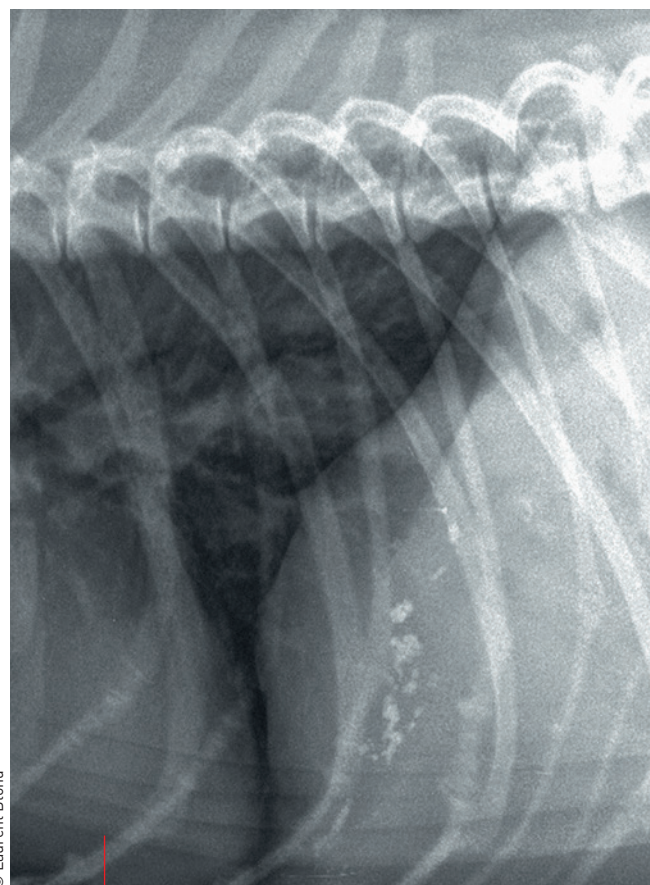
DV, MSc, дипл. ACV, Центр ветеринарной медицины Languedocia, Монпелье, Франция

Доктор Блон окончил Национальную ветеринарную школу Тулузы в 1999 году, обучался в интернатуре Университета Монреаля (Квебек, Канада), а затем в ординатуре Университета штата Северная Каролина, США, по специальности «Визуальная диагностика». Будучи профессором медицинской визуализации в Монреальском университете, в 2012 году он присоединился к команде ветеринарной клиники Languedocia. Интересуется всеми аспектами диагностической визуализации и является автором многочисленных научных статей и глав в руководствах по этой теме.



© Laurent Blond

Рисунок 1. Рентгенограмма брюшной полости собаки (вентродорсальная (a) и боковая (b) проекции); визуализируется нормальная печень (белые стрелки). Каудовентральный край нормальной печени острый.



© Laurent Blond

Рисунок 2. Боковая рентгенограмма брюшной полости; отмечаются признаки желчнокаменной болезни: типичные ветвящиеся тени во внутрипеченочных желчных протоках.

В норме желчный пузырь на рентгеновском снимке не виден. Однако иногда у кошек вентральная часть желчного пузыря может распространяться за пределы вентрального края контура печени на серповидную жировую подушку (falciform fat); ее следует дифференцировать с объемными образованиями. Желчнокаменная болезнь часто вызывает минерализацию ткани печени, а при поражении внутрипеченочных желчных протоков на рентгенограмме появляются ветвистые тени (**Рисунок 2**).

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование – очень полезный метод визуализации, позволяющий провести полное обследование печени, так как является недорогим, неинва-

зивным и в большинстве случаев не требует седации пациента. Ультразвуковое исследование особенно рекомендуется в тех случаях, если при рентгенографии были выявлены гепатомегалия или асцит, но его эффективность может снижаться у крупных собак или при заметном растяжении желудка газами. Печень можно визуализировать целиком, поместив датчик чуть ниже мечевидного отростка и проводя сканирование слева направо в сагиттальной плоскости или краниокаудально в поперечной плоскости. Глубину сканирования следует установить достаточной, чтобы визуализировать печень целиком. Отличить диафрагму от паренхимы печени невозможно, но, как и при рентгенографии, можно отделить краниальную часть печени, визуализировав диафрагмальный край печени. Этот диафрагмальный

край проявляется благодаря изогнутой линии артефактов реверберации, создаваемых воздухом внутри легких. При ультразвуковом исследовании печень нередко отображается зеркально в краниальном направлении на диафрагму; об этом артефакте следует знать и не путать его с диафрагмальной грыжей или объемным образованием в грудной полости.

Паренхима печени однородная, слегка зернистой эхотекстуры, гипозоногенна относительно серповидной жировой подушки и селезенки (**Рисунок 3**) и изо- или гипозоногенна относительно правой почки (1). Контур печени должны быть гладкими и ровными, очерченными тонкой гиперэхогенной капсулой. Разделение долей печени должно быть четким, если только в брюшной полости нет свободной жидкости. Печеночные вены легко визуализируются в паренхиме печени в виде трубчатых анэхогенных структур, а ветви воротной вены отличаются от системных вен гиперэхогенными стенками. Кроме того, по степени видимости портальных сосудов можно оценить эхогенность ткани печени.

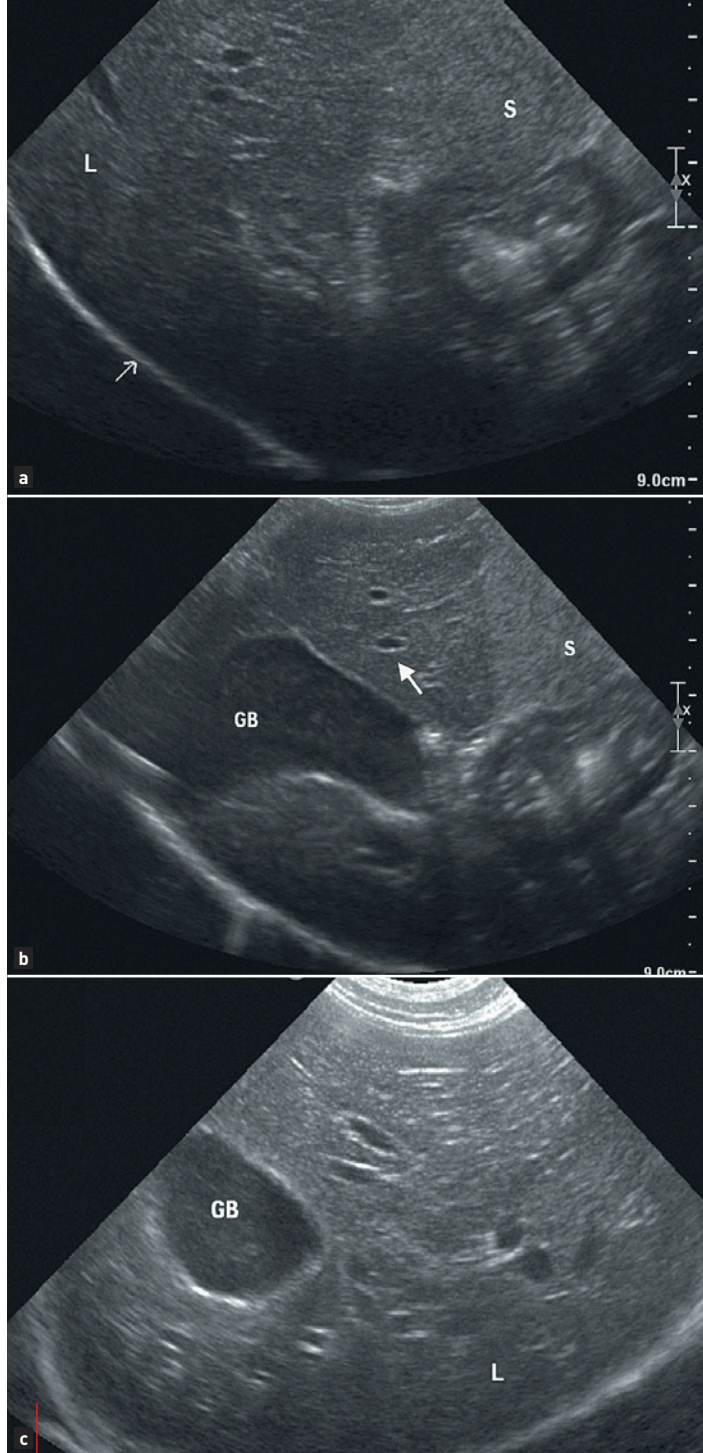
Как и на рентгенограмме, размер печени оценивают субъективно – по каудовентральному краю, который не должен выходить за пределы дна желудка. Правые доли проектируются более дорсально, часто лучше оценивать их в каудальном межреберном окне в 10-м или 11-м правом межреберье. В этом окне также удобно оценивать желчный пузырь, который обычно содержит анэхогенную жидкость и имеет очень тонкую гиперэхогенную стенку. У большинства собак среднего возраста в желчном пузыре выявляется подвижный эхо-материал. У кошек такое содержимое встречается довольно редко и требует дополнительного исследования функции желчевыводящих путей. Внутрипеченочные желчные протоки в норме не видны.

В основном при ультразвуковом исследовании можно выявить изменение размеров (чаще всего гепатомегалию) и эхогенности печени или наличие в ней узелка или объемного новообразования. Ультразвуковое исследование позволяет с высокой чувствительностью обнаруживать изменения паренхимы, но оно неспецифично, поэтому любые изменения следует интерпретировать с учетом клинических проявлений. Например, гиперэхогенную гепатомегалию на фоне желтухи у кошек можно с высокой вероятностью считать проявлением липидоза, а у собак с диабетом считать вариантом нормы. При этих двух заболеваниях паренхима печени также будет разрезана (**Рисунок 4**). Острый гепатит может характеризо-



«Ультразвуковое исследование позволяет с высокой чувствительностью обнаруживать узелки в печени, но неспецифично для определения их природы; это важно, поскольку многие печеночные узелки могут быть доброкачественными».

Лоран Блон

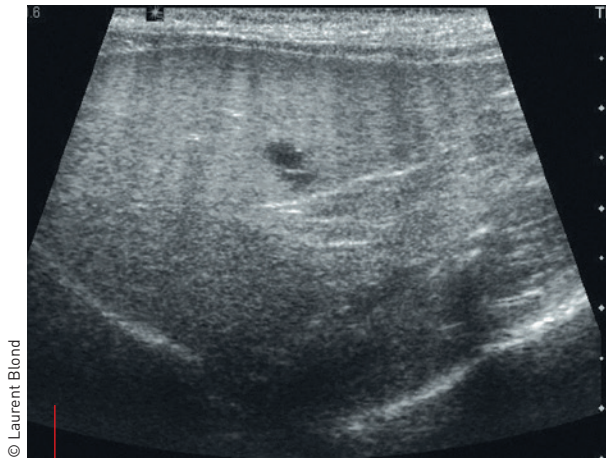


© Laurent Blond

Рисунок 3. Ультразвуковая картина нормальной печени у собаки.

- (a)** Левостороннее сагитальное изображение печени; паренхима печени однородная и гипозоногенна относительно селезенки (S). Стенки портальных сосудов (белая стрелка) гиперэхогенные.
(b) Поперечный срез желчного пузыря (GB), вид справа; стенки портальных сосудов (белая стрелка) гиперэхогенные.
(c) Правостороннее сагитальное изображение печени.

ваться гипозоногенной гепатомегалией, а хронический – гетерогенностью тени и неровными краями печени. Внешний вид объемных образований в печени может быть различным, но в целом они неоднородные и могут деформировать край печени. В печени можно идентифицировать пораженную область, но правильно определить



© Laurent Blond

Рисунок 4. Ультразвуковое исследование печени с гиперэхогенной и разреженной (снижение эхогенности в глубоком поле) паренхимой.

пораженную долю может оказаться трудно. С другой стороны, ультразвуковое исследование позволяет четко определить печень при оценке происхождения крупного объемного образования в животе.

Важно не спутать с объемным образованием изменения в желчном пузыре, особенно при мукоцеле, когда желчный пузырь заполнен гетерогенным, организованным и неподвижным материалом.

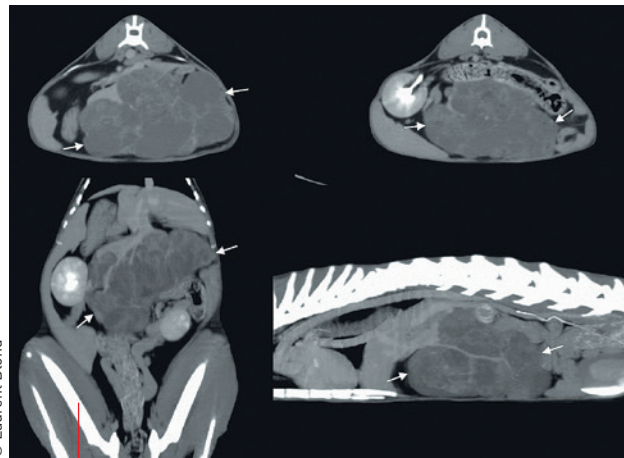
Ультразвуковое исследование также позволяет с высокой чувствительностью обнаруживать в печени узелки, но неспецифично для определения их природы, причем многие печеночные узелки являются доброкачественными. Киста печени проявляется в ортогональных плоскостях в виде анэхогенной округлой структуры с акустической тенью. При необходимости можно провести ультразвуковое исследование с тонкоигольной аспирацией или биопсией.

Уменьшение печени может наблюдаться при хроническом гепатите и циррозе печени, и в этом случае при ультразвуковом обследовании край печени может быть неровным; также часто выявляют асцит. Однако у молодых пациентов небольшой размер печени может также наблюдаться при врожденном портосистемном шунте, особенно на фоне внепеченочного шунта. Внутрипеченочный шунт обычно легко визуализируется в виде патологически крупного изогнутого извилистого сосуда внутри паренхимы печени, соединяющего систему портального кровотока с печеночной частью каудальной полой вены.

При хронической окклюзии желчных протоков ультразвуковое исследование может выявлять слегка извилистые трубчатые анэхогенные внутрипеченочные желчные протоки; отличить протоки от кровеносных сосудов можно с помощью цветной доплерографии.

Компьютерная томография (КТ)

Для получения изображения методом КТ пациент должен находиться под общим наркозом, после чего ему внутривенно вводят йодированное контрастное вещество. Этот метод позволяет получить изображение печени целиком, особенно у крупных собак, у которых возможности ультразвукового исследования могут быть ограничены. Собаку кладут на спину или на живот, а изображения, полученные в поперечной плоскости, переформатируют в другие плоскости.



© Laurent Blond

Рисунок 5. КТ опухоли печени у кошки. Изображения в поперечной (вверху), дорсальной и сагиттальной переформатированной проекциях максимальной интенсивности (внизу). В центре ткани печени выявляется крупное объемное образование (стрелки) с четко очерченными контурами, что облегчает планирование хирургического вмешательства для его удаления.

В норме структура печени однородная, сигнал ослаблен в степени, типичной для мягких тканей. КТ особенно рекомендуется для оценки точного местоположения и возможной диссеминации образования в печени в случае, если планируется хирургическое вмешательство (**Рисунок 5**). Также очень полезно оценить аномалии строения сосудов, особенно портосистемные шунты (внутри- или внепеченочные); в этом случае требуется провести визуализацию после инъекций контрастного вещества в трех временных точках: во время артериальной, портальной и венозной фаз (2).

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ печени в ветеринарной медицине применяют нечасто, и возможности ее применения все еще остаются ограниченными.

Однако этот метод обеспечивает отличное контрастное разрешение и может помочь в дифференциальном диагнозе между доброкачественными и злокачественными поражениями печени. Для исследования требуются общая анестезия, инъекция гадолиниевого контрастного вещества и высокопольная МРТ (по крайней мере на 1,5 Тесла), чтобы избежать появления артефактов движения, вызванных дыханием.

●●● Поджелудочная железа

Поджелудочная железа – небольшой орган, который можно подразделить на три анатомических отдела; правая доля расположена вдоль брыжеечной границы двенадцатиперстной кишки, тело поджелудочной железы проходит по хвостовому краю желудка, а левая доля – вдоль нисходящего отдела ободочной кишки. Контур органа, как правило, неровные.

Рентгенография

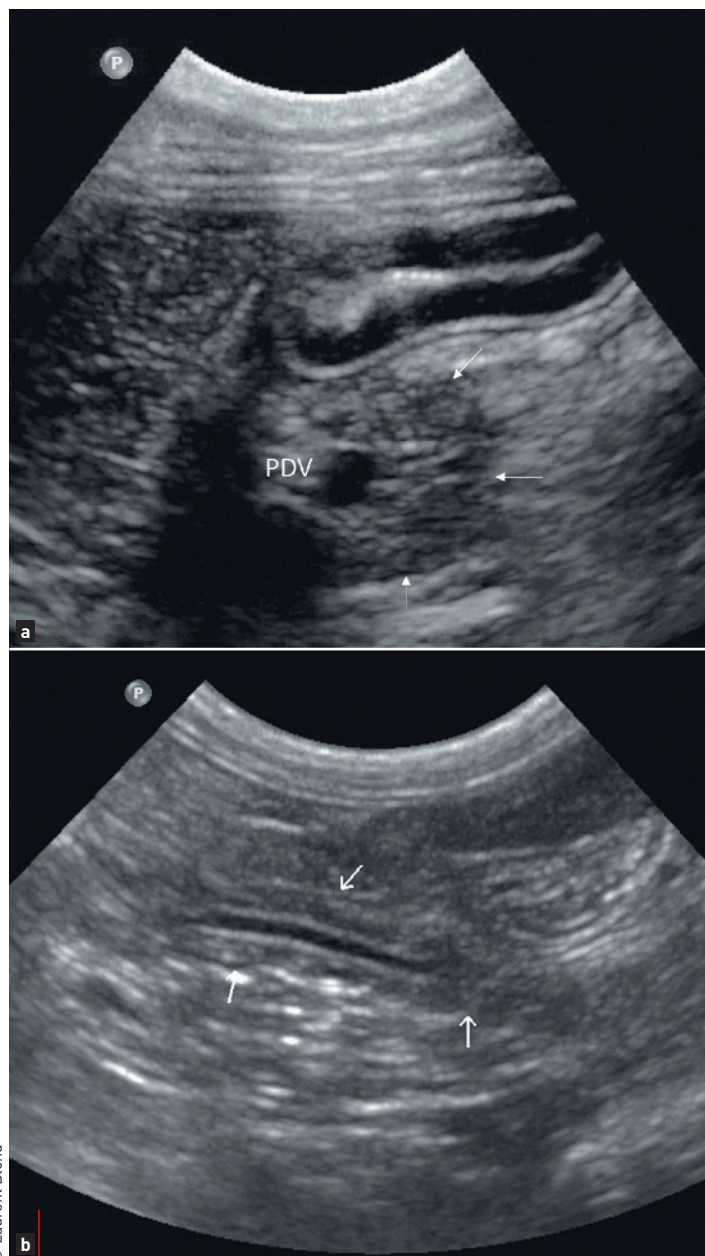
В норме поджелудочную железу на рентгеновском снимке идентифицировать невозможно, поскольку она

слишком мала. Однако у некоторых кошек с избыточной массой тела и большим количеством внутрибрюшного жира левая доля поджелудочной железы визуализируется рядом со средней частью селезенки, прилежит к краниальному полюсу правой почки, и ее не следует ошибочно считать патологическим образованием. Рентгенография может быть полезна при подозрении на заболевание поджелудочной железы, поскольку панкреатит может сопровождаться косвенными изменениями, такими как снижение четкости серозной оболочки в краниальных отделах брюшной полости, увеличение пилородуоденального угла, расширение просвета двенадцатиперстной кишки газами вследствие индукции вторичной функциональной кишечной непроходимости. Кроме того, некоторые опухоли поджелудочной железы могут подвергаться минерализации, и при выявлении в краниальном отделе брюшной полости объемного образования с очагами минерализации можно заподозрить его происхождение из поджелудочной железы.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование позволяет визуализировать поджелудочную железу, хотя для оценки полученного изображения требуется определенный опыт. В норме поджелудочная железа дискретно гетерогенная, как правило, слегка гипэхогенна по отношению к окружающей жировой ткани, ее границы определяются нечетко (3). У кошек она может быть изоэхогенна относительно окружающей жировой ткани, а у йоркширских терьеров – гиперэхогенна (4). При обследовании поджелудочной железы необходимо главным образом идентифицировать специфические ориентиры. Для оценки правой доли важно визуализировать двенадцатиперстную кишку, от правой почки каудально до привратника краниально. У собаки панкреатодуоденальную вену выявить легко, она выглядит как извилистая трубчатая анэхогенная структура, проходящая параллельно медиальной части двенадцатиперстной кишки (**Рисунок 6а**); ткань вокруг этого сосуда – это и есть поджелудочная железа. Этот сосуд удобнее визуализировать методом цветной доплерографии. У кошки в этом месте визуализируется проток поджелудочной железы и по нему можно локализовать ее правую долю. У кошек проток поджелудочной железы физиологически расширен (особенно у пожилых кошек – до 3 мм в диаметре); на уровне основного сосочка двенадцатиперстной кишки он присоединяется к общему желчному протоку. Тело поджелудочной железы расположено каудальнее привратника и вентральнее воротной вены, между желудком и поперечной ободочной кишкой. Латерально от нисходящей ободочной кишки каудальнее дна желудка, медиальнее селезенки и краниальнее краниального полюса левой почки может визуализироваться левая доля поджелудочной железы. У кошек локализовать эту долю также можно по протоку поджелудочной железы (**Рисунок 6б**). У кошек можно измерить толщину поджелудочной железы, которая не должна превышать 1 см (5).

При остром панкреатите поджелудочная железа обычно гипэхогенна, неоднородно утолщена и окружена гиперэхогенным и разреженным слоем жировой ткани. Также вблизи поджелудочной железы часто скапливается жидкость. Прилежащая стенка двенадцатиперстной кишки часто утолщенная и складчатая, ее слои нечеткие (**Рисунок 7**). Обследование поджелудочной железы часто затруднено из-за боли в животе, поэтому требуется обезболивание или седация. Могут образоваться сопутствующие абсцесс или киста, проявляющиеся округлой структурой, заполненной жидкостью от гипэхогенной до анэхогенной плотности. Такие поражения можно

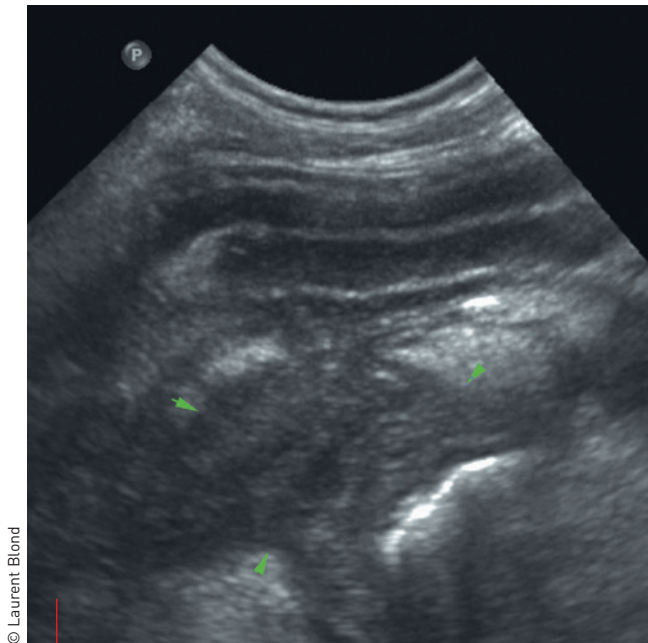


© Laurent Blond

Рисунок 6. (а) Ультразвуковое исследование нормальной поджелудочной железы (белые стрелки) у собаки. Правая доля поджелудочной железы находится рядом с двенадцатиперстной кишкой; для ее выявления можно визуализировать панкреатодуоденальную вену. **(б)** Ультразвуковое исследование нормальной поджелудочной железы (белые стрелки) у кошки; идентифицировать поджелудочную железу можно, выявив проток поджелудочной железы.

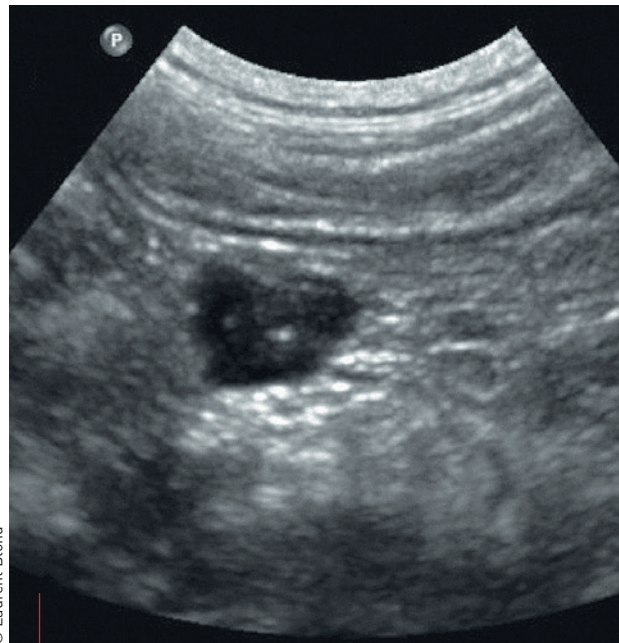
дренировать под контролем УЗИ. Хронический панкреатит распознать сложнее; он характеризуется появлением в паренхиме поджелудочной железы гетерогенных участков и прилегающих к ней очагов гиперэхогенной жировой ткани.

Узловая гиперплазия обычно наблюдается у пожилых кошек и характеризуется гипэхогенными четко отграниченными узелками диаметром менее 1 см (6). Опухоли поджелудочной железы обычно гипэхогенные и слегка неоднородные, искажают контуры поджелудочной



© Laurent Blond

Рисунок 7. Ультразвуковые признаки панкреатита у собаки: поджелудочная железа утолщена и гипоэхогенна (наконечники зеленых стрелок), окружена гиперэхогенной жировой тканью. Прилежащая стенка двенадцатиперстной кишки утолщена.



© Laurent Blond

Рисунок 8. Ультразвуковая картина рака поджелудочной железы у кошки, визуализируемого как четко отграниченный гипоэхогенный узелок.

железы (**Рисунок 8**). Рак поджелудочной железы часто сопровождается канцероматозом, характеризующимся накоплением жидкости в брюшной полости и диссеминацией гипоэхогенных узелков внутри брыжейки и по брюшине.

Инсулиномы обычно проявляются мелкими гипоэхогенными узелками; визуализировать их иногда оказывается трудно. Часто раньше первичной опухоли обнаруживаются метастазы в печени или прилежащие лимфатические узлы.

Компьютерная томография

КТ позволяет полностью оценить вид поджелудочной железы, имеющей неровные края, с ослаблением сигнала от мягких тканей по описанным выше ориентирам. КТ может быть особенно полезна для выявления инсулином (так как визуализацию не затрудняют скопления газов в

желудочно-кишечном тракте) и более чувствительна для выявления мелких поражений, хотя обычно для этого требуется двухфазная компьютерная томография. Инсулинома при визуализации проявляется как разреженный узелок, со значительным усилением сигнала в артериальной фазе, но не в других фазах исследования [7].



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностическая визуализация крайне важна при обследовании печени и поджелудочной железы, но ветеринарный врач должен быть хорошо знаком с нормальной анатомией и внешним видом органов, получаемыми при выбранном методе визуализации. Необходимо также помнить об ограничениях этих методов; однако в большинстве случаев при правильном стандартизированном подходе удается достичь положительных результатов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Larson MM. Ultrasound imaging of the hepatobiliary system and pancreas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2016;46(3):453-80.
2. Zwingenberger AL, Schwarz T, Saunders HM. Helical computed tomographic angiography of canine portosystemic shunts. *Vet Radiol Ultrasound* 2005;46(1):27-32.
3. Hecht S, Henry G. Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clin Tech Small Anim Pract* 2007;22(3):115-121.
4. Granger LA, Hilferty M, Francis T, et al. Variability in the ultrasonographic appearance of the pancreas in healthy dogs compared to dogs with hyperadrenocorticism. *Vet Radiol Ultrasound* 2015;56(5):540-548.
5. Etue SM, Penninck DG, Labato MA, et al. Ultrasonography of the normal feline pancreas and associated anatomic landmarks: a prospective study of 20 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2001;42(4):330-336.
6. Larson MM, Panciera DL, Ward DL, et al. Age-related changes in the ultrasound appearance of the normal feline pancreas. *Vet Radiol Ultrasound* 2005;46(3):238-242.
7. Mai W, Cáceres AV. Dual-phase computed tomographic angiography in three dogs with pancreatic insulinoma. *Vet Radiol Ultrasound* 2008;49(2):141-148.

Специализированная диета –

ВАЖНАЯ ЧАСТЬ ТЕРАПИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ

Мы обновили и расширили линейку ROYAL CANIN® GASTROINTESTINAL, чтобы помочь вам подобрать наиболее подходящую диету для пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

GASTROINTESTINAL



Сочетайте ваши экспертные знания с диетами GASTROINTESTINAL ROYAL CANIN®, чтобы поддерживать здоровье кошек и собак с нарушениями работы пищеварительной системы, включая заболевания печени, а также во время интенсивной терапии.

Чтобы узнать больше, позвоните по телефону
8 800 200 37 35
или отправьте письмо по адресу
contact.ru@royalcanin.com
www.royalcanin.com



Узнайте больше
о диетах ROYAL CANIN®.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ У КОШЕК



Карин Алленспах

Доктор ветеринарной медицины, FVH, дипл. ECVIM-CA, PhD, FHEA, AGAF, Университет штата Айова, Эймс, США

Доктор Алленспах окончила Университет Цюриха в 1994 году, затем прошла интернатуру по специальности «неотложная помощь и интенсивная терапия» в Университете Тафтса и ординатуру по медицине мелких животных в Университете Пенсильвании. В 2001 году получила диплом ECVIM, а в 2005-м – степень PhD по иммунологии. В настоящее время профессор ветеринарной терапии в Университете штата Айова, США.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Панкреатит у кошек – распространенное, но часто остающееся невыявленным заболевание; постановка диагноза должна основываться на совокупности клинических проявлений и данных необходимых исследований.

1

В случае развития анорексии у кошек с панкреатитом медицинское вмешательство должно быть как можно более ранним; предпочтительный метод поддерживающего питания – диета с высоким содержанием белков, вводимая энтеральным путем.

2

Панкреатит у кошек – одно из наиболее распространенных заболеваний в практике ветеринарного врача, работающего с мелкими животными. Профессор Алленспах представляет краткий обзор этого заболевания и обсуждает целостный подход к его лечению.

Введение

Панкреатит у кошек – очень распространенное заболевание: в одном ретроспективном исследовании у 67% из 115 кошек при вскрытии были обнаружены свойственные панкреатиту гистологические изменения (1). Тем не менее заболевание, по всей видимости, часто не диагностируют, поскольку многие клинические проявления панкреатита у кошек очень неспецифичны. Этиология панкреатита у кошек, как и у собак, в значительной степени неизвестна; однако, в отличие от ситуации с собаками, роль корма в развитии заболевания у кошек невелика. Одна из специфических инфекционных причин панкреатита у кошек, которая требует внимания, – токсоплазмоз (2). Другие причины острого панкреатита у кошек – общая анестезия в недавнем анамнезе, гипоксия на фоне эпизодов острой сердечной недостаточности, интоксикация фосфорорганическими соединениями.

Клинически панкреатит у кошек проявляется менее специфично, чем у собак; наиболее распространенные симптомы: анорексия, вялость, обезвоживание, снижение массы тела, снижение температуры тела, рвота, желтуха, лихорадка. В некоторых случаях могут наблюдаться боль в животе и диарея. В любом случае важно учитывать, что у каждой кошки с подозрением на панкреатит может присутствовать

боль в животе, и соответствующее лечение может значительно улучшить течение заболевания.

Диагноз

Общий анализ крови во многих случаях выявляет у больных кошек анемию или повышенную вязкость крови, а также лейкоцитоз или лейкопению. В биохимическом профиле часто выявляют гипоальбуминемию, которая может в том числе иметь отрицательное прогностическое значение. Возможна гипокальциемия (вследствие гидролиза брыжеечного жира), которая подлежит лечению.

При рентгенографии иногда выявляют выпот в двух полостях (плевральной и брюшной).

Как отмечено выше, при панкреатите у кошек часто развивается гипоальбуминемия, которая сама по себе может приводить к образованию выпота. Часто для диагностики панкреатита используют ультразвуковое исследование, но его чувствительность составляет 10-70%. Такая вариабельность зависит от опыта специалиста и от тяжести клинических проявлений. При остром панкреатите чувствительность ультразвукового исследования значительно выше, чем при хроническом. Типичными проявлениями при ультразву-

ковом исследовании служат гипер- или гипозохогенность ткани поджелудочной железы, скопление свободной жидкости вокруг поджелудочной железы, гиперэхогенность брыжеечной жировой ткани.

В лабораторной диагностике наиболее чувствительными и специфичными тестами в настоящее время считают определение панкреатической липазы кошек (fPLI) или анализ липазы методом DGGR, при этом золотым стандартом диагностики панкреатита является гистологическая идентификация. Поскольку неизвестно, насколько гистологический диагноз панкреатита соответствует клиническому, результаты этих исследований следует тщательно интерпретировать в свете других клинических данных. Панкреатит у кошек всегда является клиническим диагнозом и никогда не устанавливается на основании одного исследования, а только на основании совокупности клинических проявлений, данных лабораторной диагностики и ультразвукового исследования. В недавнем крупном ретроспективном исследовании у 157 кошек с панкреатитом, проявляющимся гипогликемией и азотемией, плевральный выпот и стойкая анорексия во время госпитализации чаще всего сопутствовали неблагоприятному исходу (3). Это указывает на важность дополнительного питания, которое лучше всего вводить через назозофагеальный или эзофагеальный зонд (**Рисунок 1**). Кроме того, менее благоприятный исход был связан с отказом от антибиотикотерапии. Это важная находка, которая согласуется с недавними публикациями о наличии бактериальных инфекций у кошек при панкреатите. Предполагается, что бактериальная инфекция печени и поджелудочной железы обусловлена восходящим инфицированием из верхних отделов тонкого кишечника через желчные и поджелудочные протоки. Чаще всего в таких случаях обнаруживают бактериальную ДНК рода *E. coli* (4).

Поэтому при тяжелом остром панкреатите целесообразно предполагать наличие бактериальной инфекции кишечными возбудителями и эмпирически лечить ее антибиотиками.



«Кошки способны усваивать очень большое количество жиров, и в настоящее время данных в пользу ограничения потребления жиров при панкреатите у кошек нет».

Карин Алленспах



© Rene Doerffel

Рисунок 1. Установка эзофагеального зонда для кормления. Зонд проводят в обход полости рта и глотки и при необходимости оставляют на несколько недель; однако для установки зонда необходима общая анестезия, проводить которую у ослабленных пациентов не всегда целесообразно.

●●● Лекарственная терапия

Как упоминалось выше, всем кошкам при панкреатите очень важно обеспечить обезболивание. Лучшими препаратами считают производные морфина, такие как бупренорфин, вводимый парентерально. Также следует назначать противорвотные препараты; в этих случаях эмпирически доказана эффективность маропитанта и ондансетрона, иногда в сочетании. Кроме того, хотя ранее у кошек рецепторы дофамина D2 не выявляли, известно, что при функциональной кишечной непроходимости у кошек с панкреатитом может быть эффективен метоклопрамид, поэтому он также может применяться в качестве антиэметика.

●●● Диетотерапия

В ветеринарной медицине общепризнано, что при критических состояниях важное значение имеет состояние желудочно-кишечного тракта и что энтеральное питание при возможности его проведения предпочтительнее парентерального. Отсутствие энтерального питания может приводить к нарушению моторики желудочно-кишечного тракта и развитию морфологических изменений в кишечнике, таких как атрофия ворсинок. Показано, что такие изменения сопровождаются повышением частоты транслокации бактерий и эндотоксинов в периферический кровоток. Таким образом, раннее начало энтерального поддерживающего питания при анорексии у кошек важно всегда, но особенно – при подозрении на панкреатит. Поскольку в большинстве случаев кошки попадают к ветеринарному врачу уже после нескольких дней анорексии, энтеральное питание следует возобновлять как можно скорее. В одном исследовании



© Rene Doerfelt

Рисунок 2. Назоэзофагеальный зонд легко устанавливается без общей анестезии и может быть удален при первой необходимости.

кормление через назогастральный зонд оценивали в 55 случаях острого панкреатита у кошек (5). Сравнивали парентеральные инфузии аминокислот/декстрозы и энтеральное кормление. Кормление через назогастральный зонд кошки в этом исследовании переносили очень хорошо (**Рисунок 2**), между группами не было выявлено различий по клиническим показателям и исходам. Энтеральное питание у кошек противопоказано только при некупируемой рвоте, но в таких случаях следует назначать противорвотные средства. Хороший вариант для средне- и долгосрочного лечения представляют

эзофагеальный зонд или гастростома; однако, поскольку их установка требует анестезии, а пациент может быть ослаблен, очень эффективным, особенно в первые дни лечения, может быть кормление через назоэзофагеальный зонд (6).

Диета таких пациентов должна содержать большое количество белков, поскольку у кошек высокая потребность в пищевых белках (7). Эта потребность увеличивает риск снижения безжировой мышечной массы тела при голодании, чего следует по возможности избегать. Кроме того, при анорексии может снижаться поступление ряда аминокислот, таких как аргинин и метионин, что, в свою очередь, может привести к развитию липидоза печени, поскольку эти аминокислоты необходимы для формирования аполиipoproteинов и перераспределения жира из печени в другие органы. Кроме того, у человека показано, что при тяжелых заболеваниях в модулировании воспалительных и иммуноопосредованных реакций могут играть роль и другие питательные вещества, такие как глутамин, триптофан и жирные кислоты. Показано, что добавление в диету этих ключевых питательных веществ позволяет снизить сроки госпитализации и частоту развития инфекций (8). Важно заметить, что кошки способны усваивать очень большое количество жиров, и в настоящее время данных в пользу ограничения потребления жиров при панкреатите у кошек нет.



ЛИТЕРАТУРА

1. De Caock HE, Forman MA, Farver TB, *et al.* Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Vet Pathol* 2007;44(1):39-49.
2. Carpenter D. Histologically confirmed clinical toxoplasmosis in cats: 100 cats (1952-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1993;203:1556-1565.
3. Nivy R, Kaplanov A, Kuzi S, *et al.* A retrospective study of 157 hospitalized cats with pancreatitis in a tertiary care center: Clinical, imaging and laboratory findings, potential prognostic markers and outcome. *J Vet Intern Med* 2018;32(6):1874-1885. doi:10.1111/jvim.15317. Epub 2018 Oct 13.
4. Twedt DC, Cullen J, McCord KJ, *et al.* Evaluation of fluorescence *in situ* hybridization for the detection of bacteria in feline inflammatory liver disease. *J Feline Med Surg* 2014;16(2):109-117. doi: 10.1177/1098612X13498249.
5. Klaus JA, Rudloff E, Kirby R. Nasogastric tube feeding in cats with suspected acute pancreatitis: 55 cases (2001-2006). *J Vet Emerg Crit Care [San Antonio]* 2009;19(4):337-346. doi:10.1111/j.1476-4431.2009.00438.x.
6. Doerfelt R. A quick guide to feeding hospitalized cats. *Vet Focus* 2016;26(2):46-48.
7. Jensen KB, Chan DL. Nutritional management of acute pancreatitis in cats and dogs. *J Vet Emerg Crit Care [San Antonio]* 2014;24(3):240-250. doi: 10.1111/vec.12180. Epub 2014 Apr 1.
8. Sakai K, Maeda S, Yonezawa T, *et al.* Decreased plasma amino acid concentrations in cats with chronic gastrointestinal diseases and their possible contribution in the inflammatory response. *Vet Immunol Immunopathol* 2018;195:1-6. doi: 10.1016/j.vetimm.2017.11.001. Epub 2017 Nov 8.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практикующему врачу следует помнить, что панкреатит у кошек часто проявляется нечеткими и неспецифичными симптомами, поэтому его можно не обнаружить. Панкреатит у кошек – диагноз клинический, устанавливаемый на основе совокупности клинических проявлений, данных лабораторной диагностики и ультразвукового исследования. Раннее и продуманное вмешательство повысит скорость выздоровления, для чего требуются как соответствующая лекарственная терапия, включая обезболивание и назначение антибиотиков, так и особая диета с высоким содержанием белков, вводимая по возможности энтеральным путем.

ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СОБАК

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы – изнуряющее заболевание, частота встречаемости которого у собак недооценена. Мария-Долорес Табар Родригес рассказывает о подходах к диагностике и лечению этого заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Введение

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) у собак может приводить к нарушению процессов всасывания и переваривания корма, которое сопровождается прогрессирующим серьезным ухудшением состояния здоровья.

Ветеринарному врачу нужно знать, какие породы предрасположены к развитию ЭНПЖ, быть хорошо знакомым с ее клиническими признаками и учитывать вероятность наличия сопутствующих заболеваний. Таким образом, если у собаки наблюдается одно или более клинических проявлений, типичных для этого заболевания, следует предположить диагноз ЭНПЖ и провести соответствующие диагностические тесты.

ЭНПЖ – обзор

Заболевания экзокринной части поджелудочной железы широко распространены у мелких животных, но часто остаются невыявленными. Диагностику осложняют неспецифические клинические проявления, потенциальное наличие сопутствующих заболеваний, трудности в интерпретации результатов лабораторных исследований и данных методов визуальной диагностики. Наиболее распространенные заболевания экзокринной части поджелудочной железы – панкреатит и экзокринная недостаточность поджелудочной железы; в экзокринной части поджелудочной железы также могут развиваться неопластические процессы, хотя у мелких животных они встречаются редко, но их можно спутать с другими поражениями, такими как кисты, псевдокисты или абсцессы поджелудочной железы.

В экзокринной части поджелудочной железы происходит секреция ряда веществ, способствующих осуществлению ее нескольких важных функций, включая переваривание белков, углеводов и липидов (пищеварительные ферменты), нейтрализацию кислоты в двенадцатиперстной кишке (бикарбонат, хлор и вода), всасывание кобаламина (посредством внутреннего фактора Касла), нормализацию состава бактериальной флоры тонкого кишечника (антибактериальные белки). ЭНПЖ – заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся недостаточной выработкой пищеварительных ферментов ацинарными клетками поджелудочной железы; клинически оно проявляется при утрате более 90% экзокринной функции поджелудочной железы.

Причины ЭНПЖ

Для выявления этиологии ЭНПЖ необходимо проведение биопсии с гистопатологическим исследованием, поэтому в большинстве случаев диагноз устанавливают клинически, как правило, на основании истории болезни и результатов лабораторных исследований и/или методов диагностической визуализации. Тем не менее, по данным литературы, наиболее вероятные причины ЭНПЖ у собак – атрофия ацинусов поджелудочной железы и хронический панкреатит.

Атрофия ацинусов поджелудочной железы (ААПЖ)

Это наиболее распространенная причина ЭНПЖ у собак, особенно таких пород, как немецкая овчарка, длинношерстный колли, евразиер, чау-чау (1). В исследованиях,



Мария-Долорес Табар Родригес

DVM, дипл. ECVIM-CA, аккред. AVEPA по внутренним болезням, ветеринарная клиника San Vicente, Сан-Висенте-дель-Распеч, Аликанте, Испания

Доктор Родригес окончила Университет Сарагосы в 2001 году и прошла интернатуру по ветеринарии мелких животных и ординатуру по внутренним болезням в клинике при Автономном университете Барселоны. В 2010 году она получила диплом Европейской коллегии ветеринарных врачей-терапевтов (специализация «мелкие животные») и в настоящее время руководит отделением внутренних болезней в ветеринарной клинике San Vicente в Аликанте.

проводившихся с участием собак этих пород, был обнаружен аутоиммунный процесс на фоне наследственной предрасположенности с развитием прогрессирующей лимфоцитарной инфильтрации, вызывающей постепенное разрушение ткани ацинусов. Эндокринная функция при этом обычно не нарушена. Предполагается, что ЭНПЖ имеет наследственную природу и в ее этиопатогенезе могут участвовать сложные множественные генетические факторы и факторы окружающей среды, однако в настоящее время этот вопрос изучен не полностью (2). В процессе прогрессирования ААПЖ выделяют две фазы: субклиническую и фазу клинических проявлений. Прогрессирование от первой до второй фазы происходит непредсказуемо: в некоторых случаях клиническая фаза развивается уже через несколько лет, в других клинические признаки не появляются никогда. Субклиническая фаза характеризуется частичной атрофией ацинусов, при которой клинических признаков поражения не отмечается. По мере прогрессирования воспаления и разрушения тканей развивается тяжелая атрофия тканей, приводящая к переходу процесса во вторую фазу с симптомами недостаточности функции поджелудочной железы. Для описания патологических изменений, определяющих фазу, предшествующую терминальной атрофии ацинарной ткани, некоторые авторы предлагают термин «иммуноопосредованный атрофический лимфоцитарный панкреатит» (1).

Хронический панкреатит

Это наиболее распространенная причина ЭНПЖ у кошек и вторая по распространенности у собак, особенно таких пород, как кавалер-кинг-чарльз-спаниель и кокер-спаниель (1). В отличие от ААПЖ, при хроническом панкреатите обычно происходит прогрессирующее разрушение как эндокринной, так и экзокринной ткани поджелудочной железы. В связи с этим необходимо рассматривать вероятность наличия сопутствующих заболеваний – сахарного диабета и ЭНПЖ – либо пристально отслеживать признаки развития ЭНПЖ после диагностирования сахарного диабета.

Врожденная гипоплазия поджелудочной железы

Это заболевание встречается значительно реже, но были описаны случаи его развития у щенков, в том числе на фоне сочетания эндокринной и экзокринной недостаточности железы с развитием ЭНПЖ и сахарного диабета. Однако иногда ААПЖ развивается в очень раннем возрасте (3), что не позволяет установить причину развития заболевания без проведения биопсии поджелудочной железы.

Новообразование поджелудочной железы

Это очень редкая причина ЭНПЖ у мелких животных.



© Maria-Dolores Tabar Rodriguez

Рисунок 1. При ЭНПЖ фекалии часто мягкие, желтоватые, с остатками непереваренных частиц корма.



Клинические признаки

Как отмечено выше, ЭНПЖ может встречаться у собак многих пород, но чаще развивается у немецких овчарок, длинношерстных колли, чау-чау, кавалер-кинг-чарльз-спаниелей, вест-хайленд-уайт-терьеров, кокер-спаниелей (4). Если причиной заболевания является ААПЖ, клинические признаки обычно проявляются у молодых животных (до 4 лет), хотя в некоторых случаях болезнь может развиваться позднее. В тех случаях, когда причиной ЭНПЖ является хронический панкреатит, возраст манифестации, как правило, выше – около 7 лет. У некоторых пород, таких как немецкая овчарка, чау-чау, кавалер-кинг-чарльз-спаниель, отмечается половая предрасположенность с повышением распространенности заболевания у сук (4).

Наиболее характерные клинические признаки заболевания – увеличение частоты дефекации и объема стула, желтоватый и жирный стул (стеаторея), снижение массы тела, метеоризм (**Рисунок 1**). Наблюдаются также ухудшение консистенции стула (т. е. тонкокишечная диарея (**Таблица 1**)), полифагия и копрофагия. В некоторых случаях развиваются приступы боли в животе, которые проявляются периодическими всплесками агрессии животного. Собаки обычно истощены, шерсть выглядит неопрятно (**Рисунок 2**), часто появляется себорея

(**Рисунок 3**). У некоторых собак изредка может развиваться рвота, хотя для ЭНПЖ это нетипичный симптом. Следует обратить внимание на то, что, хотя диарея, полифагия и снижение веса являются классическими признаками ЭНПЖ, они присутствуют не у всех больных собак. В некоторых исследованиях было показано, что у 5% собак не было диареи, у 35% сохранялся нормальный аппетит, у 12% аппетит был снижен, у 13% была нормальная или повышенная масса тела (5).

Таблица 1. Дифференциальный диагноз между тонко- и толстокишечной диареей.

Симптом	Тонкокишечная диарея	Толстокишечная диарея
Частота дефекации	Нормальная или слегка повышена (3-5 раз в день)	Значительно повышена (> 5 раз в день)
Объем стула	Нормальный или увеличен	Снижен
Слизь в стуле	Обычно отсутствует	Часто
Кровь в стуле	Дегтеобразный стул	Примесь крови в стуле
Тенезмы	Отсутствуют	Часто
Позывы на дефекацию	Нет	Да
Стеаторея	Иногда	Отсутствует
Потеря веса	Часто	Нечасто

У пациентов с тонкокишечной диареей и подозрением на хроническую энтеропатию ЭНПЖ является одним из основных дифференциальных диагнозов (**Блок 1**). В то же время ЭНПЖ – наиболее распространенная причина хронической диареи у собак, не связанная с желудочно-кишечным трактом (6).

●●●●● Диагноз

ЭНПЖ – диагноз функциональный, базирующийся на выявлении сниженных секреторных возможностей поджелудочной железы при помощи функциональных исследований. Этиологию заболевания устанавливают при помощи биопсии поджелудочной железы. Методом выбора является измерение TLI (трипсиноподобной иммунореактивности) в сыворотке. Поджелудочная железа выделяет трипсиноген в просвет кишечника, там он превращается в активный фермент трипсин – мощную пищеварительную протеазу. Кроме того, небольшое количество трипсина может образовываться в самой поджелудочной железе. В нормальных условиях часть трипсиногена попадает в кровоток, где его можно



© Maria-Dolores Tabar Rodríguez

Рисунок 2. Ризеншнауцер с ЭНПЖ; обратите внимание на кондицию тела – истощение.



© Maria-Dolores Tabar Rodríguez

Рисунок 3. Собака с Рис. 2. Отмечается вторичное изменение кожи вследствие ЭНПЖ: себорея и шелушение.

Блок 1. Диагностический подход при хронической тонкокишечной диарее у собак.



обнаружить. Трипсин в сыворотке появляется только при воспалении ткани поджелудочной железы. Трипсиноген и трипсин плазмы расщепляются в почках и в системе мононуклеарных фагоцитов. Тест на TLI – это метод иммуноферментного анализа, позволяющий обнаружить трипсиноген, трипсин, а также трипсин, связанный с ингибиторами протеаз [7].

Этот метод для оценки функции поджелудочной железы является специфичным и видоспецифичным, в связи с чем, проводя исследования у собак, следует применять характерную для этого вида методику (canine TLI, cTLI). Уровни TLI возрастают в постпрандиальный период, поэтому перед взятием крови животное не кормят на протяжении 12 часов. Некоторые авторы рекомендуют как минимум за неделю до измерения уровня TLI прекращать прием ферментов поджелудочной железы, исходя из предположения, что это может привести к ошибочным результатам. Тем не менее в ряде исследований было показано, что терапия ферментами поджелудочной железы не влияет на результаты измерения TLI ни у здоровых животных [8], ни у собак с ЭНПЖ [9], поэтому необходимости приостанавливать лечение, если животное уже получает ферменты, для повышения точности диагностики нет.

В целом при интерпретации результатов исследования cTLI (**Блок 2**) значения ниже 2,5 мкг/л считаются подтверждением диагноза ЭНПЖ. Если результаты неоднозначные (в диапазоне 2,5-2,7 мкг/л), тест следует повторить через месяц, поскольку снижение уровня TLI наблюдается не у всех собак из этой категории. Такое бывает, особенно при породной предрасположенности к ААПЖ, у собак, находящихся в субклинической фазе, когда еще сохраняется адекватная секреторная функция, ткань поджелудочной железы еще не полностью атрофирована и поэтому клинические проявления отсутствуют [1].

Уровень TLI при панкреатите может повышаться, но не позволяет надежно диагностировать заболевание, поскольку остается повышенным только в течение 24-36 часов после первоначального повреждения; диагноз «панкреатит» должен быть подтвержден другими тестами. Уровень TLI также может повышаться по другим причинам, в том числе при заболеваниях кишечника; такое повышение описано у человека и у кошек при ряде желудочно-кишечных заболеваний [10-12]. Некоторые авторы также предполагают, что небольшое количество



«Гипокобаламинемия часто сопутствует ЭНПЖ и может развиваться даже у собак, уже получающих лечение ферментами поджелудочной железы, поэтому необходим регулярный контроль уровня кобаламина».

Мария-Долорес Табар Родригес

трипсина может синтезироваться в кишечнике [10]. Так, у человека трипсин присутствует в тонком кишечнике, в эпителии желчных путей, а также в некоторых новообразованиях яичников и гепатобилиарных сосудов [7].

В целом нормальный уровень TLI позволяет исключить диагноз ЭНПЖ. В редких случаях результат измерения TLI может оказаться в норме несмотря на наличие ЭНПЖ, например при непроходимости панкреатического протока [13] или при изолированной недостаточности панкреатической липазы [14].

Интерпретировать уровень TLI у собак с ЭНПЖ, вызванной хроническим панкреатитом, может оказаться сложнее.

На фоне эпизодов острого панкреатита (с симптомами со стороны пищеварительной системы, анорексией, болью в животе и т.д.) для диагностики ЭНПЖ рекомендуется определить минимальный уровень TLI через неделю после эпизода, как только состояние пациента стабилизируется. В любом случае у собак с хроническим панкреатитом и снижением массы тела неуточненного генеза, особенно при многократном выявлении пограничных значений TLI, рекомендуется проведение пробной терапии ферментами поджелудочной железы.

Блок 2. Оценка значений уровня cTLI (трипсиноподобной иммунореактивности) в сыворотке.



Блок 3. Применение добавок с витамином В₁₂ при гипокобаламинемии у собак.

Подкожно, 50 мкг/кг (или согласно таблице) еженедельно в течение 6 недель, затем один раз в 2-4 недели

Масса тела	< 5 кг	5-10 кг	10-20 кг	20-30 кг	30-40 кг	40-50 кг	> 50 кг
Доза в мкг	250	400	600	800	1000	1200	1500

Внутри: по 50 мкг/кг (или согласно таблице) ежедневно в течение по крайней мере 12 недель, после этого дозу подбирают по потребности

Масса тела	1-10 кг	10-20 кг	> 20 кг
Доза	1/4 таблетки 1 мг	1/2 x таблетка 1 мг	1 x таблетка 1 мг

Другие лабораторные тесты менее информативны для диагностики ЭНПЖ. Уровень иммунореактивности панкреатической липазы (PLI) снижается почти во всех случаях ЭНПЖ, но диапазоны значений у больных и здоровых животных перекрываются; тем не менее при изолированном дефиците панкреатической липазы может быть полезен специфический тест на панкреатическую липазу собак (сPLI) [14]. Применять тесты для оценки протеолитической активности в кале не рекомендуется из-за их низкой чувствительности и специфичности. Тест на панкреатическую эластазу широко используют для оценки экзокринной функции поджелудочной железы у человека, но у собак он очень неспецифичен; его высокие значения позволяют исключить ЭНПЖ, но низкие значения не подтверждают этот диагноз [1,13]. Во всех случаях ЭНПЖ у собак следует измерять сывороточный уровень кобаламина, который у большинства пациентов оказывается снижен. Это важный прогностический фактор [15], влияющий на схему лечения, поскольку при его низком уровне следует назначать дополнительный прием кобаламина.

Лечение

Для лечения ЭНПЖ назначают заместительную терапию ферментами поджелудочной железы, препараты витамина В12 или цианокобаламина, а также рекомендуют специальную диету.

Препараты ферментов поджелудочной железы

Эти препараты представлены в лекарственных формах порошка или гранул, капсул или покрытых оболочкой таблеток (для защиты ферментов от разрушающего действия соляной кислоты в желудке); некоторые врачи предлагают в качестве источника ферментов давать с кормом сырую поджелудочную железу, но это повышает риск заражения инфекционными заболеваниями. В некоторых исследованиях была описана более высокая эффективность лекарственных форм без оболочки, однако последние результаты показали, что покрытые оболочкой препараты также эффективны [9,16]. Панкреатические ферменты дают с кормом (гранулы следует смешивать с кормом непосредственно перед кормлением). Предварительное выдерживание ферментов перед употреблением не повышает эффективности препаратов [13]. Дозировки следует корректировать согласно потребностям пациента (т. е. в зависимости от клинических проявлений), хотя эффективное пищеварение, как правило, полностью не восстанавливается даже у пациентов, получающих необходимые дозы ферментов [1]. Побочные эффекты ферментных препаратов минимальны, хотя у собак при назначении высоких доз описана

кровоточивость слизистой ротовой полости, которая купируется при снижении дозировки препарата [1].

Диетотерапия

Способность к всасыванию жиров полностью не нормализуется даже после назначения ферментных препаратов. Тем не менее, хотя назначение низкожировой диеты является распространенной рекомендацией при ЭНПЖ, для собак со значительным снижением массы тела она может быть нежелательной, так как такая диета содержит низкое количество калорий и не способствует увеличению веса. Следует также избегать диет с высоким содержанием клетчатки, поскольку клетчатка влияет на активность ферментов поджелудочной железы и может снижать усвоение других питательных веществ [17]. В целом рекомендуется высокоусвояемая диета с умеренным содержанием жиров и низким содержанием клетчатки. Некоторые собаки хорошо переносят рационы для повседневного употребления. В любом случае, проводилось несколько исследований, которые не показали явных преимуществ конкретных диет, реакция каждого животного на разные типы диет индивидуальна. На практике каждой собаке следует назначать разные виды пробных диет и выбирать наиболее эффективную [17,18].

Назначение кобаламина

Гипокобаламинемия часто сопутствует ЭНПЖ и может развиваться даже у собак, уже получающих ферменты поджелудочной железы; поэтому необходим регулярный контроль уровня кобаламина. В ряде исследований было показано отрицательное прогностическое значение гипокобаламинемии при ЭНПЖ со значительным снижением долгосрочной выживаемости [5,15]. Назначение кобаламина необходимо во всех случаях снижения его уровня. Ранее его вводили путем подкожных инъекций, но последние исследования показывают, что, по всей видимости, ежедневный пероральный прием также эффективен (**Блок 3**) [19].

Антибиотики

Убедительных доказательств улучшения течения ЭНПЖ у собак при терапии антибиотиками нет. Заболевание часто сопровождается чрезмерным ростом бактериальной флоры или дисбиозом кишечника, но, как правило, в субклинической форме. Однако, если ответ на терапию ферментами и изменение диеты неполный, можно назначить антибиотики, такие как ампициллин, метронидазол или тилозин [17]. Так как ЭНПЖ у собак может сопровождаться дисбиозом, можно рассмотреть возможность применения пробиотиков. Данные исследований, в которых было показано, что пробиотики могут участвовать

в снижении интенсивности воспаления и нормализации кишечной микрофлоры, создают благоприятную почву для назначения терапии с хорошим профилем риска/выгоды (особенно с учетом того, что при использовании антибиотиков развивается резистентность бактериальной флоры) [20]. Однако для подтверждения эффективности и показаний к применению пробиотиков при ЭНПЖ необходимы дополнительные исследования. Кроме того, следует помнить, что у животного может быть сопутствующая энтеропатия, поэтому при отсутствии адекватного ответа на ферментные препараты и поддерживающую терапию целесообразно перейти к протоколу диагностического поиска по поводу хронических энтеропатий (Блок 1).

Антациды

Теоретически для снижения гидролиза ферментных препаратов в желудке можно использовать антациды, но их эффективность не доказана; возможно, более продуктивным будет увеличение дозы ферментного препарата. Показано, что антациды уменьшают разрушение липазы, хотя это не вызывает клинического эффекта [17].

Глюкокортикоиды

Применение глюкокортикоидов может быть оправдано при сопутствующей хронической энтеропатии (например, воспалительные заболевания кишечника) или хроническом панкреатите у собак определенных пород, таких как английский коккер-спаниель, для которых получены данные о его иммуноопосредованной этиологии [21]. Как отмечалось выше, в некоторых случаях для выявления сопутствующих заболеваний, при которых целесообразно иное лечение, могут потребоваться дополнительные диагностические исследования, и в некоторых случаях может быть показано введение глюкокортикоидов. Эффективность и целесообразность использования иммунодепрессантов, таких как азатиоприн, в субклинической фазе ЭНПЖ не доказана, и оно не рекомендуется.



ЛИТЕРАТУРА

1. Westermarck E, Wiberg M. Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: historical background, diagnosis and treatment. *Top Companion Anim Med* 2012;27:96-103.
2. Clark LA, Cox ML. Current status of genetic studies of exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Top Companion Anim Med* 2012;27:109-112.
3. Alvarez MS, Herreria-Bustillo V, Utset AF, et al. Juvenile diabetes mellitus and concurrent exocrine pancreatic insufficiency in a Labrador retriever; long-term management. *J Am Anim Hosp Assoc* 2015;51(6):419-423.
4. Batchelor DJ, Noble PJ, Cripps PJ, et al. Breed associations for canine exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med* 2007;21(2):207-214.
5. Batchelor DJ, Noble PJ, Taylor RH, et al. Prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: prolonged survival is likely if clinical remission is achieved. *J Vet Intern Med* 2007;21:54-60.
6. Volkman M, Steiner JM, Fosgate GT, et al. Chronic diarrhea in dogs – retrospective study in 136 cases. *J Vet Intern Med* 2017;31:1043-1055.
7. Stockham SL, Scott MA. Exocrine pancreas and intestine. In: *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology 2nd ed.* Ames IA, Blackwell Publishing, 2008;739-762.
8. Villaverde C, Manzanilla EG, Molina J, et al. Effect of enzyme supplements on macronutrient digestibility by healthy adult dogs. *J Nutr Sci* 2017;6:e12.
9. Parambath JC, Fosgate GT, Suchodolski JS, et al. Randomized placebo controlled clinical trial of an enteric coated micro-pelleted formulation of a pancreatic enzyme supplement in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med* 2018; 32(5):1-9.
10. Steiner JM. Review of commonly used clinical pathology parameters for general gastrointestinal disease with emphasis on small animals. *Toxic Pathol* 2014; 42:189-194.
11. Swift NC, Marks SL, MacLachlan NJ, et al. Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217:37-42.
12. Simpson KW, Fyfe J, Cornetta A, et al. Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B₁₂) in cats with gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med* 2001;15:26-32.
13. Steiner JM. Exocrine pancreatic insufficiency. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine 8th ed.* Ettinger SJ, Feldman EC, Coté E (eds). St Louis, MO; Elsevier, 2017;1694-1697.
14. Xenoulis P, Fradkin J, Rapp S, et al. Suspected isolated pancreatic lipase deficiency in a dog. *J Vet Intern Med* 2007;21:1113-1116.
15. Soetart N, Rochel D, Drut A, et al. Serum cobalamin and folate as prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: an observational cohort study of 299 dogs. *Vet J* 2019;243:15-20.
16. Mas A, Noble PJ, Cripps PJ, et al. A blinded randomized controlled trial to determine the effect of enteric coating on enzyme treatment for canine exocrine pancreatic insufficiency. *BMC Vet Res* 2012;8:127.
17. German A. Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: breed associations, nutritional considerations, and long-term outcome. *Top Companion Anim Med* 2012;27 (2):104-108.
18. Biourge VC, Fontaine J. Pancreatic insufficiency and adverse reaction to food in dogs: a positive response to a high-fat, soy isolate hydrolysate-based diet. *J Nutr* 2004;134:2166S-2168S.
19. Toresson L. Oral cobalamin supplementation in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med* 2017;31(4):1283.
20. Makielski K, Cullen J, O'Connor A, et al. Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2019;33:11-22.
21. Coddou MF, Constantino-Casas F, Blacklaws B, et al. Identification of IgG4-related disease in the English Cocker Spaniel and dogs of other breeds. *J Vet Intern Med* 2018; 32(1):538.



Прогноз

В нескольких исследованиях было показано, что ~60% пациентов с ЭНПЖ хорошо реагируют на лечение, в 23% – слабый, при котором иногда требовалась эвтаназия [5]. В целом первоначальный положительный ответ на терапию коррелирует с более длительной выживаемостью [5]. При хроническом панкреатите важно уделять пристальное внимание возможным сопутствующим заболеваниям, таким как сахарный диабет. Гипокобаламинемия на момент диагностирования ЭНПЖ, особенно не сопровождающаяся высоким содержанием фолатов, имеет прогностически неблагоприятное значение [15]. В любом случае, атрофия ацинусов поджелудочной железы необратима и требует пожизненного лечения. Очень важна правильная коммуникация с владельцами; если они готовы нести расходы и принимать участие в контроле течения и терапии данного заболевания, прогноз, как правило, благоприятный и у большинства пациентов удается достичь как минимум улучшения клинической картины.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭНПЖ – изнуряющее заболевание, вызванное атрофией ацинусов поджелудочной железы или их разрушением из-за хронического панкреатита. ЭНПЖ следует исключать во всех случаях подозрения на хроническую энтеропатию с патогномичными клиническими признаками (такими как снижение массы тела, полифагия и диарея), а также у собак с хроническим панкреатитом и невыясненными причинами снижения веса. Основную роль в лечении собак играет заместительная терапия ферментами поджелудочной железы и кобаламином, а также соответствующая диетотерапия.

КОРМЛЕНИЕ КОШЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Сахарный диабет может оказывать серьезное влияние на обмен веществ; доктор Вандендриссе предлагает придерживаться рационального подхода к его лечению и рассказывает, как тщательный подбор диеты и изменение образа жизни помогают эффективно контролировать это заболевание.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ



Верле Вандендриссе

DVM, дипл. ECVCN, Pavo Horse Nutrition, Хейен, Нидерланды

Доктор Вандендриссе в 2005 году окончила факультет ветеринарной медицины Гентского университета, затем 8 лет работала в частной многопрофильной ветеринарной клинике, а в 2016 году прошла ординатуру по диетологии домашних животных и лошадей в Гентском университете. В 2017 году она стала сертифицированным специалистом ECVCN и в настоящее время работает диетологом в компании по производству кормов.

1 Введение

Сахарный диабет, вероятно, наиболее распространенная эндокринопатия у кошек, при этом почти в 95% случаев диагностируется сахарный диабет 2-го типа. При лечении кошек с сахарным диабетом ветеринарному врачу и диетологу приходится принимать во внимание множество различных факторов, чтобы нормализовать содержание глюкозы в крови пациента и повысить качество и ожидаемую продолжительность его жизни. Необходимо не только подобрать подходящую дозу инсулина пролонгированного действия, но и скорректировать диету и образ жизни кошки таким образом, чтобы в дальнейшем стало возможным уменьшить дозу инсулина (а в идеале впоследствии отменить его) и снизить массу тела кошки до оптимальной. Изменения следует внедрять, принимая во внимание возможности владельца и предпочтения кошки; в противном случае соблюдение предложенных действий, скорее всего, будет низким. Будучи практикующим ветеринарным врачом и дипломированным диетологом, я поделюсь с вами знаниями, приобретенными в результате многолетнего опыта работы с такими пациентами, которые помогут вам более уверенно справляться с подобными случаями.

2 Ожирение и диета

Сахарный диабет 2-го типа у кошек часто сочетается с легкой или тяжелой формой ожирения (**Рисунок 1**). Таким образом, необходимо назначение специальной диеты

для снижения массы тела; процесс снижения веса должен быть постепенным и контролируемым, чтобы не нанести вреда здоровью кошки, при этом диета должна ограничивать гликемическую нагрузку. Такая диета, как правило, отличается пониженным содержанием энергии, высоким содержанием клетчатки и белков и низким содержанием углеводов; она также должна быть обогащена антиоксидантами и L-карнитином. Диета с пониженным содержанием энергии позволяет животному получать больший объем корма, что помогает сохранять чувство сытости между кормлениями; этому способствует

Рисунок 1. У большинства кошек, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, наблюдается как минимум легкая степень ожирения, поэтому им необходима специальная диета для снижения веса.



© Shutterstock

увеличение количества нерастворимой клетчатки в диете. Растворимая клетчатка обеспечивает замедление всасывания нутриентов, тем самым регулируя гликемическую нагрузку. Высокое содержание белков в диете необходимо для поддержания мышечной массы при ограничении калорийности; в сочетании с повышением уровня физической активности (см. ниже) оно способствует увеличению безжировой массы тела. Антиоксиданты снижают негативные последствия хронического воспаления, связанного с ожирением, а L-карнитин стимулирует использование жиров (а не глюкозы) в качестве источника энергии для клеток. Прежде чем назначить сухой или влажный корм, следует обсудить с владельцем исходные предпочтения и привычки кошки. В целом влажный рацион часто позволяет лучше обеспечить ощущение сытости; поэтому хорошим вариантом, если кошка не любит паучи или паштеты, могут быть размоченные крокеты. Еще одним преимуществом размоченных крокетов или использования влажного корма является возможность улучшить здоровье мочевыделительной системы, поскольку при диабете и/или ожирении у кошек часто развивается рецидивирующий цистит. Однако важнее всего обеспечить кошке стабильный и предсказуемый рацион (что у некоторых кошек может быть достигнуто только при использовании сухого корма). Количество корма должно быть рассчитано на основе оценки оптимальной массы тела кошки, когда в качестве отправной точки считают калорийность 293 кДж на 1 кг массы тела: в идеальном варианте при потреблении нового рациона вес кошки должен снижаться еженедельно от 0,5 до 2%. Поэтому массу тела кошки следует измерять при каждой консультации (**Рисунок 2**) и корректировать рацион в соответствии с ее изменением.

●●● Режим кормления

Контроль за питанием играет решающую роль в ведении таких пациентов, кормление должно быть привязано к инъекциям инсулина. На практике это означает, что животному дают две большие порции корма (2x30% от суточного количества) каждые 12 часов, непосредственно перед инъекциями инсулина, а оставшуюся часть (40%) дают в промежутке меньшими порциями.

При питании только влажным кормом время кормления определяется, как удобно владельцу, поскольку корм должен быть свежим, а при кормлении сухим кормом потребуются одна или несколько автоматических кормушек. Это позволит кормить кошку несколькими небольшими порциями в течение дня, имитируя ее естественное пищевое поведение (**Рисунок 3**). При использовании нескольких автоматических кормушек кошке придется перемещаться между ними, что позволит повысить ее физическую активность. Важно, однако, ежедневно менять расписание кормлений в кормушках, чтобы кошка не знала, какая из них и когда откроется. Если этого не сделать, кошка просто будет ждать перед кормушкой, которая, как она знает, откроется следующей.

●●● Стимуляция активности

Как было упомянуто ранее, такие пациенты нуждаются в стимуляции физической активности, и во многих случаях уровень активности кошки можно повысить, изменив способ ее кормления. Вот некоторые варианты:



© Shutterstock

Рисунок 2. У всех кошек с диабетом следует регулярно измерять массу тела и при необходимости корректировать суточную норму кормления.



© Shutterstock

Рисунок 3. Автоматическая кормушка позволяет давать кошке корм несколькими небольшими порциями в течение дня, что имитирует ее естественное пищевое поведение.



© Shutterstock

Рисунок 4. Владелец должен размещать миску с кормом на возвышении, чтобы кошке пришлось запрыгивать наверх. Это поможет ей тратить больше энергии, чтобы добраться до корма.



Рисунок 5. Игрушки-головоломки не только позволяют кошке расходовать энергию на получение корма, но и стимулируют ее когнитивную активность.

- Посоветуйте владельцу не кормить животное на полу, а размещать миску с кормом на возвышении, чтобы кошке пришлось запрыгивать наверх (**Рисунок 4**). Однако при этом следует оценить, насколько кошка способна прыгать; этот вопрос следует обсудить с владельцем. При снижении массы тела можно менять выбранные для кормления места: чем больше снижается вес кошки, тем сложнее должен становиться доступ к корму.
- Предложите владельцу расставлять миски с небольшим количеством корма в разных местах квартиры, а не выкладывать весь корм в одну миску. Этот способ можно использовать при кормлении как сухим, так и влажным кормом.
- Расскажите владельцу про кормушки-головоломки, при использовании которых кошке приходится тратить больше энергии, чтобы добраться до корма (**Рисунок 5**).
- Максимально обогащайте среду обитания кошки; это побудит кошку исследовать окружающий мир и обеспечит умственную и физическую стимуляцию (**Рисунок 6**).



Рисунок 6. Кошек с диабетом следует поощрять к поддержанию достаточного уровня активности; как физическая активность, так и снижение количества жировой ткани могут способствовать ремиссии диабета. Обогащая среду обитания кошки коробками, туннелями и игровыми комплексами для лазания, вы стимулируете кошку более активно исследовать окружающий ее мир.



«Назначать сухой или влажный корм следует после обсуждения с владельцем, с учетом предпочтений и пищевых привычек кошки до постановки диагноза».

Верле Вандендриссе



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, каждая кошка с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» нуждается в пересмотре режима кормления и, возможно, назначении специальной диеты, разработанной для оптимального снижения массы тела, контроля гликемии и более быстрой нормализации содержания глюкозы в крови. В сочетании с небольшими изменениями в образе жизни и окружающей среде это способствует повышению качества жизни животного и поможет добиться желаемого снижения веса.



ЛИТЕРАТУРА

- Gottlieb S, Rand JS, Marshall R, et al. Glycemic Status and Predictors of Relapse for Diabetic Cats in Remission. *J Vet Intern Med* 2015;29:184-192.
- de Godoy MRC, Shoveller AK. Overweight adult cats have significantly lower voluntary physical activity than adult lean cats. *J Feline Med Surg* 2017;19(12):1267-1273.
- Gottlieb S, Rand JS. Managing feline diabetes: current perspectives. *Vet Med Res Reports* 2018;9:33-42.
- Larsen JA. Risk of obesity in the neutered cat. *J Feline Med Surg* 2017;19(8):779-783.
- Roomp K, Rand JS. Management of Diabetic Cats with Long-acting Insulin. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013;43:251-266.
- Zoran DL, Rand JS. The Role of Diet in the Prevention and Management of Feline Diabetes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013;43:233-243.

ДИАГНОСТИКА ПАНКРЕАТИТА У СОБАК



Иван А. Бургенер

профессор, доктор ветеринарной медицины, PhD, доктор наук, дипл. ACVIM, дипл. ECVIM-SA, Университет ветеринарной медицины, Вена, Австрия

Профессор Бургенер получил диплом ветеринарного врача в Бернском университете (Швейцария) в 1996 году. С тех пор он занимал различные академические должности в университетах Батон-Руж (США), Берна (Швейцария), Лейпцига (Германия), Утрехта (Нидерланды), а затем перешел на должность профессора и заведующего кафедрой внутренних болезней мелких животных в Вене (Австрия), где он также заведует клиникой мелких животных. Его научные интересы касаются заболеваний желудочно-кишечного тракта, он опубликовал более 60 статей в рецензируемых журналах, а также является внештатным рецензентом более чем в 30 различных научных журналах.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

Хотя случаи панкреатита в ветеринарных клиниках общего профиля встречаются часто, его диагностика может оказаться далеко не простой; Иван Бургенер описывает плюсы и минусы доступных методов диагностики этого заболевания.

1

Диагностика панкреатита для практикующего врача в силу целого ряда факторов остается сложной; золотым стандартом является гистологическое исследование, но оно проводится редко.

2

Хотя случаи панкреатита в ветеринарных клиниках общего профиля встречаются часто, его диагностика может оказаться далеко не простой. Иван Бургенер описывает плюсы и минусы доступных методов диагностики этого заболевания.

Введение

Синтез и депонирование пищеварительных ферментов в поджелудочной железе сопровождаются риском ее самопереваривания и последующего развития воспаления, т. е. панкреатита. Строго говоря, термин «панкреатит» означает воспаление (т.е. инфильтрацию воспалительными клетками) экзокринной части поджелудочной железы, но обычно его распространяют также на ее некроз (некротизирующий панкреатит) или необратимые структурные изменения, такие как фиброз (хронический панкреатит), иногда имеющие лишь минимальный воспалительный компонент [1].

В экзокринной части поджелудочной железы действует несколько механизмов предотвращения ее саморазрушения (например, проферменты = неактивные предшественники ферментов, депонирование ферментов внутри гранул, расположенных отдельно от лизосом, локально повышенный уровень pH, хорошее кровоснабжение и т.д.). Панкреатит развивается только при одновременном нарушении всех этих защитных механизмов. Само заболевание протекает в две стадии. На первой стадии высвобождается трипсин (активный фермент, образующийся из неактивного трипсиногена), который активирует другие пищеварительные ферменты, что приводит к локальным изменениям: отеку, кровоизлияниям, инфильтрации воспалительными клетками, некрозу ацинарных клеток и окружающей поджелудочную железу жировой ткани. На второй стадии воспалительный процесс прогрессирует, привлекая воспалительные клетки и вызывая высвобождение цитокинов,

что может привести к системным нарушениям в других внутренних органах и в конечном счете к летальному исходу. Выделяют острую (ОП) и хроническую (ХП) формы панкреатита в зависимости от присутствия постоянных гистопатологических изменений (ХП) или их отсутствия (ОП). Гистологически ОП представляет собой нейтрофильное воспаление, сопровождающееся интерстициальным отеком и некрозом брыжеечного жира (**Рисунок 1**). При ХП более выражен фиброз, чем воспалительные изменения, при этом по мере нарастания фиброза постепенно увеличивается степень/выраженность кистозной дегенерации.

Этиология

Панкреатит – наиболее распространенное заболевание экзокринной части поджелудочной железы у собак. Несмотря на это, его патофизиология мало изучена, а этиология в большинстве случаев остается неизвестной. Чаще всего в сравнении с другими породами панкреатит развивается у миниатюрных шнауцеров [2], что, вероятно, связано с мутациями в гене *SPINK*, кодирующем панкреатический секреторный ингибитор трипсина. Кроме того, риск развития панкреатита повышен у кавалер-кинг-чарльз-спаниелей, коккер-спаниелей, боксеров, бордер-колли и йоркширских терьеров [3]. Факторы риска развития панкреатита включают потребление жирной пищи, травмы, локальную ишемию, эндокринные нарушения (гиперадренкортицизм, сахарный диабет, гипотиреоз) и применение ряда лекарственных средств.

Факторами риска у собак считают препараты кальция, глюкокортикоиды, L-аспарагиназу, азатиоприн, бромистый калий, цинк и глюкантим, но причинно-следственная связь с развитием панкреатита для всех этих препаратов не доказана. Проводя сравнение с данными литературы у человека, целесообразно также рассматривать в качестве потенциальных стимуляторов панкреатита нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), тиазидные диуретики, фуросемид, алкалоиды барвинка, ингибиторы холинэстеразы, эстрогены, салицилаты. Также имеются данные, что панкреатит у собак вызывает гиперлипидемия, особенно гипертриглицеридемия. С другой стороны, бактериальные и грибковые инфекции оказываются триггерами редко, хотя известно, что к панкреатиту у собак может приводить заражение *Babesia canis* [4].

●●● Диагноз



Диагностировать панкреатит при жизни животного сложно. Это объясняется различными причинами, в том числе неопределенной этиологией, нередко стертыми и неспецифическими клиническими проявлениями, низкой чувствительностью и специфичностью большинства клинико-патологических и визуальных методов исследования, высокой частотой сопутствующих заболеваний, трудностями при получении или интерпретации результатов биопсии. Золотым стандартом диагностики панкреатита остается гистологическое исследование, хотя проводят его редко.

●●● Клинические признаки

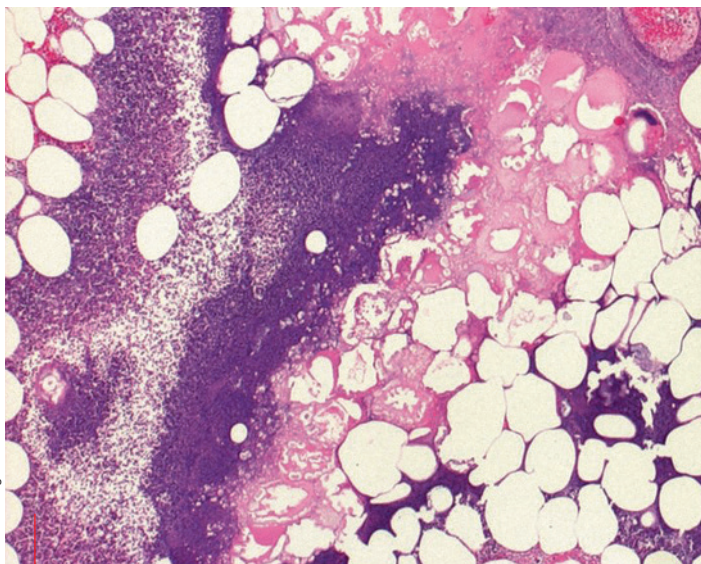


Клиническое течение панкреатита очень разнообразно: от субклинической формы до полиорганной недостаточности. Клиническая картина обычно соответствует симптомокомплексу «острый живот», с анорексией, рвотой, болями в области живота и обезвоживанием, с или без диареи. При тяжелом панкреатите могут появляться серьезные системные осложнения, например синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), тромбоэмболия легочной артерии, сердечно-сосудистый шок, полиорганная недостаточность. Хронический панкреатит (клинические проявления которого еще более неспецифичны, чем при остром варианте) встречается у собак реже, чем у кошек.

●●● Визуальная диагностика



На рентгенограмме органов брюшной полости можно выявить снижение четкости в краниальных отделах брюшной полости и/или объемное образование. Однако рентгенография для диагностики панкреатита нечувствительна и неспецифична и в основном рекомендуется для исключения сопутствующих заболеваний, таких как кишечная непроходимость и инородное тело. Методом выбора при визуальной диагностике панкреатита обычно считают ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которое также позволяет диагностировать или исключить другие клинически сходные заболевания. Эффективность ультразвукового исследования органов брюшной полости для диагностики панкреатита у собак систематически оценивали лишь в небольшом числе исследований, и его чувствительность составляла в лучшем случае 69%, причем большинство из этих исследований про-



© Iwan Burgener

Рисунок 1. Гистопатологический препарат некротического стеатита окружающей жировой ткани при остром панкреатите.

ведены более десяти лет назад [5]. С тех пор достигнут значительный прогресс в отношении как качества оборудования, так и квалификации специалистов визуальной диагностики. Крайне важно подчеркнуть, что результат ультразвуковой диагностики панкреатита в значительной степени зависит от компетентности специалиста и качества используемого оборудования. Ультразвуковые симптомы (гипоэхогенность ткани поджелудочной железы, гиперэхогенность брыжейки, выпот в брюшной полости) относительно специфичны для панкреатита, хотя и не позволяют исключить другие поражения поджелудочной железы (например, новообразования, гиперпластические узелки). Важно понимать, что некото-



«Поскольку проведение биопсии в большинстве случаев по практическим причинам оказывается нецелесообразным, в настоящее время истинно золотого стандарта диагностики панкреатита у собак не существует; лучшим методом точной неинвазивной диагностики панкреатита считают комбинированный подход: подробный анамнез и непосредственное обследование, тщательный лабораторный анализ и ультразвуковое исследование».

Иван Бургенер

рые изменения, обнаруживаемые при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, могут быть возрастными (например, расширение протока поджелудочной железы), хотя ранее их считали специфичными для панкреатита.

В гуманной медицине при подозрении на панкреатит рекомендуется выполнять компьютерную томографию (КТ) с контрастированием. На сегодняшний день диагностическое значение компьютерной томографии при панкреатите у собак оценивали лишь в небольшом числе исследований, но в недавно опубликованном докладе сообщалось, что у собак КТ-ангиография позволяет выявлять тяжелый острый панкреатит и тромбоз воротной вены эффективнее ультразвукового исследования [5]. У человека предпочтительным методом визуализации поджелудочной железы и желчных путей становятся магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХП), но на сегодняшний день опыт применения этих методов у собак ограничен.

Клинический анализ крови

Гематологические и биохимические анализы неспецифичны для панкреатита и, судя по всему, не позволяют различать ОП и ХП.

В сыворотке крови чаще всего повышено содержание щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы, развиваются азотемия (в основном преренальная), желтуха (в основном подпеченочная) и гиперхолестеринемия; как правило, за пределы нормального контрольного диапазона выходят 50-70% этих параметров. Сывороточная активность липазы и амилазы неспецифична для поражений поджелудочной железы и малочувствительна для диагностики панкреатита, но потенциально позволяет диагностировать его в неотложных ситуациях при соответствующей клинической картине. Наконец, для панкреатита достаточно специфично повышение концентрации сывороточной трипсиноподобной иммунореактивности (TLI), но чувствительность данного метода составляет лишь около 30-50%.

Определение уровня липазы на основе метода DGGR

Уровни липазы можно определять по ее ферментативной активности или иммунологически. Ферментативные анализы позволяют (как следует из названия) измерить

активность ферментов, а иммунологические выявляют определенные компоненты белка/изофермента с помощью антител [6, 7]. В большинстве ферментативных анализов в качестве субстрата используют 1,2-диглицерид, в некоторых – триолин или могут использовать DGGR (эфир 1,2-о-дилаурил-рац-глицеро-3-(6'-метилрезорфин-)глутарат) .

В последнее время появился ряд сообщений, что из всех методов анализа общей активности липазы поджелудочной железы в сыворотке крови собак более специфичны анализы на основе DGGR [8, 9]. Однако в другом исследовании специфичность анализа на основе DGGR для измерения активности липазы в сыворотке собак оказалась ниже, чем у более традиционных анализов на основе 1,2-диглицерида [10].

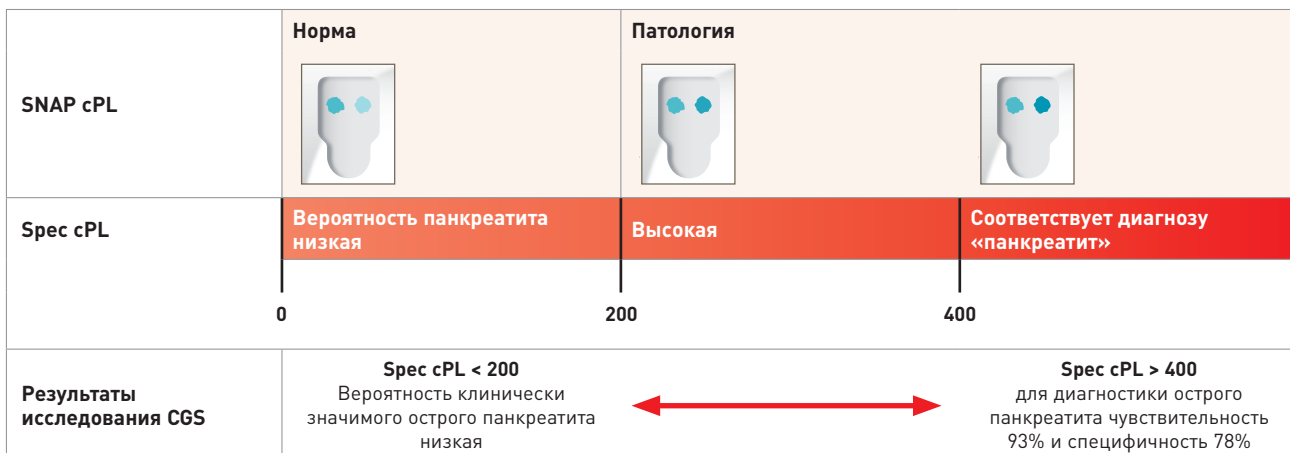
Если DGGR – специфичный субстрат для липазы поджелудочной железы, то у собак с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ) анализ на основе DGGR должен показать пренебрежимо низкую активность сывороточной липазы. И действительно, у собак с ЭНПЖ активность липазы сыворотки крови оказалась значительно ниже, чем у здоровых собак из контрольной группы [11]. Тем не менее у 33 из 48 (69%) собак с ЭНПЖ в данном исследовании активность сывороточной липазы оказалась в пределах референтного интервала, что указывает, что DGGR не гидролизуетс исключительно липазой поджелудочной железы, и, таким образом, анализы на основе DGGR неспецифичны для этого фермента. Это позволяет предположить, что DGGR также служит субстратом для липаз, не относящихся к поджелудочной железе, но конкретно эти липазы пока неизвестны.

Учитывая вышеизложенное, можно предполагать, что само по себе использование в качестве субстрата DGGR скорее всего не приведет к подобным результатам в других анализах на основе DGGR. Тем не менее в целом два метода анализа липазы на основе DGGR показали умеренные или хорошие чувствительность и специфичность. У собак с подозрением на панкреатит [8] анализ липазы на основе DGGR¹ хорошо согласовывался с наилучшим из имеющихся тестов на иммунореактивность липазы поджелудочной железы (Spec cPL[®], Idexx, США), но согласованность результатов обоих методов анализа липазы с данными ультразвукового исследования была слабой. Другой метод анализа липазы на основе DGGR²

¹ Количественное определение липазы колориметрическим методом на приборе Roche Cobas Integra 800, Roche Diagnostics, Rotkreuz, Швейцария.

² DiaSys Lipase DC FS, Хольцхайм, Германия.

Рисунок 2. В недавно проведенном Обществом сравнительной гастроэнтерологии (CGS) независимом исследовании сравнили результаты тестов SNAP cPL и Spec cPL и выявили их хорошую корреляцию.



обеспечил отличную точность, воспроизводимость и линейность, а также высокую степень согласованности результатов с методом Spec cPL, при сходных чувствительности и специфичности диагностики острого и хронического панкреатита; однако исследуемая популяция была очень мала [9].

Иммунореактивность панкреатической липазы (PLI)

В отличие от измерения активности липазы в сыворотке крови, PLI позволяет измерить только содержание липазы, синтезированной ацинарными клетками экзокринной части поджелудочной железы. Антитела, используемые в тесте Spec cPL², специфичны и не проявляют перекрестной активности с другими липазами [6, 7, 12]. PLI сыворотки крови высокоспецифична для оценки экзокринной функции поджелудочной железы и высокочувствительна для диагностики среднетяжелого и тяжелого панкреатита [13]. Кроме того, общие характеристики (чувствительность и специфичность) теста cPL Spec лучше соответствуют гистопатологическому диагнозу «панкреатит» у собак, чем исследования уровней амилазы, липазы и cTLI [13].

В последние годы также появился экспресс-тест (SNAP cPL, Idexx, США). Этот тест полуколичественный, его отрицательный результат позволяет исключить диагноз «панкреатит».

При положительном результате экспресс-теста необходимо определить концентрацию PLI, чтобы подтвердить диагноз и использовать это значение при измерениях в динамике. Результат теста SNAP cPL хорошо коррелирует с данными теста Spec cPL; оба разработаны в одной лаборатории и используют одни и те же диагностические антитела [14] (Рисунок 2). В другом исследовании подтвердили высокую корреляцию между этими двумя тестами, что позволяет считать экспресс-тест наиболее чувствительным единичным методом исследования, который можно выполнить в ветеринарной клинике [15].



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку в настоящее время золотого стандарта прижизненной диагностики панкреатита у собак не существует, лучшим методом точной неинвазивной диагностики панкреатита будет сочетание подробного анамнеза и физикального обследования, измерения иммунореактивности панкреатической липазы и ультразвукового исследования поджелудочной железы. В идеальном варианте диагноз следует подтвердить данными цитологического и/или гистопатологического исследования поджелудочной железы (под контролем ультразвукового исследования, лапароскопии или лапаротомии), но эти исследования проводят редко. УЗИ органов брюшной полости полезно, но требует опыта проводящего его специалиста, а нормальные результаты не исключают наличия панкреатита.

В будущем можно ожидать появления новых коммерческих иммунологических методов анализа липаз, но литературы по их применению еще недостаточно. Например, в одном из недавних исследований выявлено, что новый метод измерения уровня липазы поджелудочной железы у собак имеет значительную систематическую ошибку и плохо, по сравнению с валидированным методом анализа, согласуется с частью различных клинических интерпретаций [16]. Поэтому, прежде чем новые методы анализа можно будет рекомендовать для клинического применения, необходимо провести дополнительные исследования.



ЛИТЕРАТУРА

- Xenoulis PG. Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *J Small Anim Pract* 2015;56(1):13-26.
- Bishop MA, Xenoulis PG, Levinski MD, et al. Identification of variants of the *SPINK1* gene and their association with pancreatitis in Miniature Schnauzers. *Am J Vet Res* 2010; 71(5):527-533.
- Watson PJ, Roulois AJ, Scase T, et al. Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *J Small Anim Pract* 2007;48(11):609-618.
- Möhr AJ, Lobetti RG, Van der Lugt JJ. Acute pancreatitis: a newly recognised potential complication of canine babesiosis. *J S African Vet Assoc* 2000;71:232-239.
- French JM, Twedt DC, Rao S, et al. Computed tomographic angiography and ultrasonography in the diagnosis and evaluation of acute pancreatitis in dogs.
- Steiner JM, Teague SR, Williams DA. Development and analytic validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *Can J Vet Res* 2003;67:175-182.
- Steiner JM, Williams DA. Development and validation of radioimmunoassay for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity in serum of dogs. *Am J Vet Res* 2003;64:1237-1241.
- Kook PH, Kohler N, Hartnack S, et al. Agreement of serum Spec cPL with the 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester (DGGR) lipase assay and with pancreatic ultrasonography in dogs with suspected pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2014;5;28(3):863-870.
- Goodband EL, Serrano G, Constantino-Casas F, et al. Validation of a commercial 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase assay for diagnosis of canine pancreatitis. *Vet Rec Open* 2018;26;5(1):e000270.
- Graca R, Messick J, McCullough S, et al. Validation and diagnostic efficacy of a lipase assay using the substrate 1,2-0-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6' methyl resorufin)-ester for the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Vet Clin Pathol* 2005;34:39-43.
- Steiner JM, Suchodolski JS, Gomez R. DGGR is not a specific substrate for pancreatic lipase. In: *Proceedings, WSAVA-FASAVA Congress 2015, Bangkok, Thailand*.
- Neilson-Carley SC, Robertson JE, Newman SJ, et al. Specificity of a canine pancreas-specific lipase assay for diagnosing pancreatitis in dogs without clinical or histologic evidence of the disease. *Am J Vet Res* 2011;72(3):302-307.
- Trivedi S, Marks SL, Kass PH, et al. Sensitivity and specificity of canine pancreas-specific lipase (cPL) and other markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2011;25:1241-1247.
- McCord K, Morley PS, Armstrong J, et al. A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the SPEC cPL(™) and SNAP® cPL(™) in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26:888-896.
- Kalenyak K, Schadow A, Burgener IA. Diagnosis of canine pancreatitis dependent on SNAP cPL™ and Spec cPL™. In: *Proceedings, 22nd ECVIM-CA/ESVIM Congress 2012, Maastricht, The Netherlands*.
- Hofel E, Rieker T, Suchodolski JS, et al. Measurement of canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity – analytical comparison of new commercial assays with established assays. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2015;43(6):399-408.

НАЙДИТЕ ВАШ ЖУРНАЛ ОНЛАЙН



<https://vetacademia.royalcanin.ru/>

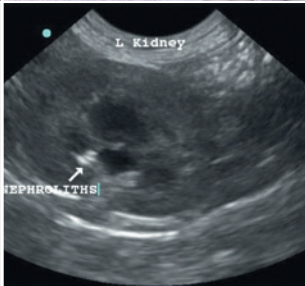
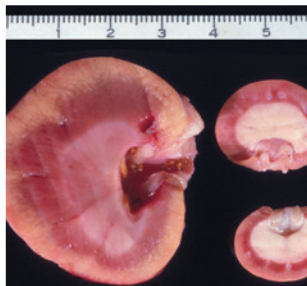
veterinary/
focus #30.1

Международный журнал по ветеринарии мелких домашних животных

В СЛЕДУЮЩЕМ ВЫПУСКЕ:

Тема следующего номера – различные аспекты заболеваний почек.

- **Ранняя диагностика болезни почек**
Ханна Джой Сарджент и Джонатан Эллиот, Великобритания
- **Трансплантация почки у кошек**
Лилиан Аронсон, США
- **Уровень содержания белков в диете кошек с ХБП**
Мередит Уолл, Австралия
- **Лечение обструкции уретры у собак и кошек**
Лилиан Аронсон, США
- **Ультразвуковая диагностика заболеваний почек у кошек**
Грег Лишандро, США
- **Гиперлипидемия и протеинурия у миниатюрных шнауцеров**
Ева Фурроу, США
- **Нефротоксины**
Дэвид Дорман, США



© Lillian Aronson

© Hannah Sargent

© Shutterstock

© Greg Lisciandito

ROYAL CANIN®

От читателей принимаются предложения касательно тем и авторов публикаций журнала. Все права на издание *Veterinary Focus* защищены. Все права по печати и распространению принадлежат Royal Canin в России (АО «РУСКАН»). Продажа данного издания запрещена. Запатентованные названия (торговые названия) лекарственных средств специально не идентифицированы. Однако опускание такой информации не означает, что они являются непатентованными названиями и могут использоваться кем-либо. Издатели не несут ответственность за информацию о дозировках и методах применения. Правильность этих сведений должна проверяться индивидуально по соответствующим источникам. Переводчики прилагают все усилия для обеспечения точности переводов, однако не несут ответственность за правильность исходных статей. В связи с этим не могут быть приняты любые претензии в отношении профессиональной халатности. Мнение авторов статей не всегда совпадает с мнением издателей, редакторов и консультантов.

VET ACADEMY

ЗНАНИЕ · ОПЫТ · ЗДОРОВЬЕ ЖИВОТНЫХ

www.vetacademy.royalcanin.ru



Интерактивный
атлас осадков мочи



Вебинары с участием
ведущих лекторов
в области ветеринарии



Подписка
на все выпуски
ветеринарного
журнала «Фокус»



ROYAL VET CLUB:
рекомендуйте корма
своим пациентам,
получайте баллы и выбирайте
ценные подарки из каталога

как сохранить
активность
у пожилой собаки?



ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
8-800-200-37-35
(для всех регионов России звонок бесплатный)
www.royalcanin.com/ru



образ
жизни питомца

что такое стресс
у собак и как с ним
бороться?