УДК 636.09:636.7

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ У КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ВЕСТ-ХАЙЛЕНД-УАЙТ-ТЕРЬЕРОВ И ЕЕ СВЯЗЬ С МЕДНЫМ ГЕПАТИТОМ

Светлов Александр Владимирович
Аспирант кафедры паразитологии и ветеринарной медицины
ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)»
г. Москва, Россия
e-mail: alex.saint20022701@mail.ru

Аннотация. В нашей статье представлено ретроспективное когортное исследование распространённости повышения печёночных ферментов у клинически здоровых вест-хайленд-уайт-терьеров и динамики этих показателей на фоне трёх гепатопротекторов (адеметионин, силимарин+фосфолипиды, УДХК). Работа имеет чёткую структуру, содержит аннотацию, ключевые слова, введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение и список литературы.
Ключевые слова: вест-хайленд-уайт-терьер, медный гепатит, АЛТ, гепатопротекторы, адеметионин, субклиническая гепатопатия, скрининг печени, сывороточная медь.

THE PREVALENCE OF ELEVATED LIVER ENZYMES IN CLINICALLY HEALTHY WEST HIGHLAND WHITE TERRIERS AND ITS ASSOCIATION WITH COPPER HEPATITIS

Svetlov Aleksandr Vladimirovich
Postgraduate student of the Department of Parasitology and Veterinary Medicine
Russian Biotechnological University (Rosbiotech)
Moscow, Russia

Abstract. Our article presents a retrospective cohort study of the prevalence of elevated liver enzymes in clinically healthy West Highland White Terriers and the dynamics of these indicators against the background of three hepatoprotectors (ademethionine, silymarin+phospholipids, UDCA). The work has a clear structure, contains an abstract, keywords, introduction, materials and methods, results, discussion, conclusion and a list of references.
Keywords: West Highland White Terrier, copper hepatitis, ALT, hepatoprotectors, ademethionine, subclinical hepatopathy, liver screening, serum copper.

Введение. Вест-хайленд-уайт-терьеры (West Highland White Terriers, Westie) наряду с бедлингтон-терьерами признаны классической породной моделью наследственного медного гепатита. Мутация в гене COMMD1, имеет свойство приводить к нарушению экскреции меди с желчью, и это вызывает прогрессирующее накопление меди в гепатоцитах у собак, что со временем приводит к хроническому гепатиту, фиброзу и циррозу печени [4, с. 26] [6]. Особенность этой патологии у собак данной породы — это длительное субклиническое течение: собака может выглядеть полностью здоровой, она не будет подавать явных симптомов, которые будут свидетельствовать о наличии патологии, но уже в возрасте 3–5 лет животное может иметь значительное повышение внутриклеточной меди и умеренное повышение трансаминаз [3, с. 180] [7].

В российской ветеринарной практике, к сожалению, присутствует малое количество актуальных данных о распространенности повышения печеночных ферментов среди клинически здоровых собак породы вест-хайленд-терьеров. Также в настоящее время в ветеринарной практике имеется достаточно малое количество стандартизированных протоколов: следует ли проводить скрининговую биохимию крови всем собакам этой породы старше определённого возраста, и если да, то как часто [2, с. 356] [8]. Кроме того, при выявлении умеренной гиперферментемии (АЛТ до 3х ВГН) без клинических симптомов многие владельцы отказываются от инвазивной биопсии печени опасаясь самой процедуры, но ожидают назначения «поддерживающей терапии». Доказательная база эффективности различных гепатопротекторов в таких случаях ограничена единичными работами [1, с. 49] [5].

Цель нашего исследования – это попытка восполнения недостающей информации в этой сфере: во-первых, нам необходимо оценить реальную частоту повышения АЛТ, АСТ, ЩФ у клинически здоровых вест-хайленд-терьеров старше 4 лет в условиях одной клиники; во-вторых, нам необходимо проанализировать динамику данных печеночных ферментов на фоне короткого курса трёх наиболее часто назначаемых гепатопротекторов (адеметионин, силимарин+фосфолипиды, УДХК).

Материалы и методы. Дизайн: ретроспективное когортное исследование (медицинские записи ветеринарной клиники «Веттал», г. Москва, за период 2021–2026 гг.).

Критерии включения:

- собаки, порода: вест-хайленд-уайт-терьер, возраст ≥4 лет;
- отсутствие клинических признаков заболеваний печени (по данным анамнеза и физикального осмотра: нормальный аппетит, отсутствие рвоты, желтушности слизистых, полидипсии, асцита, нормальное поведение);

- наличие биохимического анализа крови, выполненного в рамках ежегодного скрининга или перед плановой вакцинацией, с выявлением повышения АЛТ или АСТ от 1 до 3 раз относительно верхней границы лабораторной нормы (ВГН). Референсные значения: АЛТ 10–55 Ед/л, АСТ 9–50 Ед/л, ЩФ 20–150 Ед/л;
- отсутствие приема гепатотоксичных препаратов (НПВП, противосудорожные, кортикостероиды) за 2 месяца до первичного анализа. Повторный биохимический анализ через 28–45 дней после начала приема одного из гепатопротекторов.

Критерии исключения:

- наличие сопутствующих заболеваний, потенциально оказывающих негативное влияние на печень (гиперадренокортицизм, диабет, панкреатит, пиометра);
- отказ владельца от повторной сдачи крови;
- неполнота записей.

Животные: нами в группы лечения включено 42 собаки (24 кобеля, 18 сук), в возрасте от 4 до 9 лет (средний 6,2±1,4 года). Дополнительно ретроспективно сформирована контрольная группа (n=20). Таким образом, общая выборка составила 62 собаки. Все собаки на момент включения оценивались владельцами и врачом как «клинически здоровые». Вакцинированы по графику, регулярно получали антигельминтики. Кормление — преимущественно сухими промышленными кормами (разных брендов), специальных гепатологических диет никто не получал до начала исследования.

Протокол забора и хранения биоматериала:

- Время взятия крови: Забор крови проводили утром натощак (после 12-часового голодания), до дачи корма и приёма лекарственных препаратов.
- Тип пробирки: кровь собирали в пробирки с активатором свёртывания (без антикоагулянта) для получения сыворотки. Для определения сывороточной меди использовали пробирки с гепарином (или без — в зависимости от метода).
- Условия центрифугирования: после свёртывания кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут при комнатной температуре (или при 4 °C).
- Срок и температура хранения сыворотки до анализа: Сыворотку анализировали в день забора или хранили при –20 °C не более 7 суток. Повторное размораживание не допускалось.
- Метод определения АЛТ, АСТ, ЩФ, меди: активность АЛТ, АСТ и ЩФ определяли кинетическим методом на биохимическом анализаторе с использованием коммерческих наборов. Концентрацию сывороточной меди измеряли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на приборе.

Диагностические процедуры: всем собакам при первичном обращении (за 1–14 дней до начала терапии) выполнен биохимический анализ крови (венозная кровь, сыворотка). Дополнительно в процессе исследования проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) печени с оценкой размеров, контуров, эхогенности, эхоструктуры, состояния желчного пузыря и портального кровотока. У 12 собак, владельцы которых дали информированное согласие, определена концентрация сывороточной меди (атомно-абсорбционная спектрофотометрия).

Диагноз субклинической гепатопатии устанавливался на основании клинических, биохимических и эхографических данных. Инвазивная верификация (биопсия печени с гистологическим исследованием и количественным определением меди в ткани) не проводилась, поскольку исследование носило ретроспективный характер, а владельцы клинически здоровых собак не давали согласия на инвазивные процедуры

Лечебные группы: Назначение препарата проводилось лечащим врачом с учётом предпочтений владельца (нерандомизированно относительно выбранного метода лечения опираясь на рекомендации ветеринарного специалиста). Все препараты назначались перорально, курсом 28–45 дней:

1) Адеметионин (Гепаветариум – раствор для инъекций /Гептрал®, таблетки 400 мг) — 20 мг/кг массы тела 1 раз/сут натощак (n=18).

2) Силимарин + эссенциальные фосфолипиды (Гепатовет® Active, капсулы) — 1 капсула на 10 кг 2 раза/сут (n=14).

3) Урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк®, суспензия 250 мг/5 мл) — 10–15 мг/кг 1 раз/сут (n=10).

Контрольная группа: для оценки спонтанной динамики печёночных ферментов ретроспективно сформирована контрольная группа (n=20). В неё включали собак породы вест-хайленд-уайт-терьер, соответствующих общим критериям включения, которым гепатопротекторы не назначались в связи с отказом владельца от терапии или иными причинами. У всех животных выполнялся повторный биохимический анализ крови через 28–45 дней после первичного. Приём гепатотоксичных препаратов и специализированных гепатологических диет исключался. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и исходной активности АЛТ ($p>0,05$).

Оценка результатов: повторный биохимический анализ выполнялся на 28–45-й день (медиана 35 дней). Определяли:

- Полная нормализация — уровень АЛТ и АСТ ≤ ВГН.
- Частичный ответ — снижение АЛТ ≥40% от исходного, но выше ВГН.
- Отсутствие ответа — снижение АЛТ <20% или повышение.

Статистический анализ. Из-за нестандартного распределения данных применяли непараметрические методы. Для сравнения трёх групп по долям нормализации использовали точный критерий Фишера. Поправка Холма–Бонферрони применялась для попарных сравнений долей нормализации. Остальные сравнения носили разведочный характер; для сравнения ферментов до/после - критерий Уилкоксона; для корреляции - Спирмена. Анализ носит разведочный характер; поправка на множественные сравнения применялась только для попарных сравнений долей нормализации. Корреляцию уровня сывороточной меди с АЛТ оценивали по Спирмену. Различия считали значимыми при $p<0,05$. Статистическая обработка полученных нами данных выполнена нами в программе Statistica.

Результаты. Распространенность повышения ферментов: из 42 клинически здоровых собак, отобранных по критериям, у 26 (61,9%) был хотя бы один из показателей (АЛТ, АСТ, ЩФ) выше ВГН (верхней границы нормы).

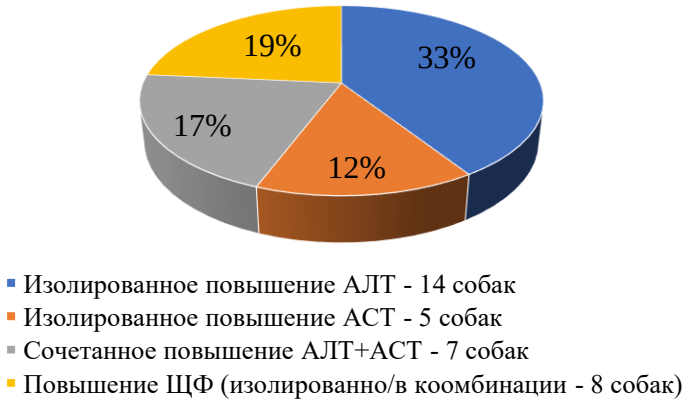


Рис. 1. Распределение повышенных показателей у собак.

Повышение АЛТ выявлено у 21 собаки (50,0% выборки): у 14 — изолированное, у 7 — в сочетании с АСТ. Из них у 15 уровень АЛТ составлял 1,5–2,5×ВГН, у 2 — 2,5–3×ВГН, у 4 — 1–1,5×ВГН

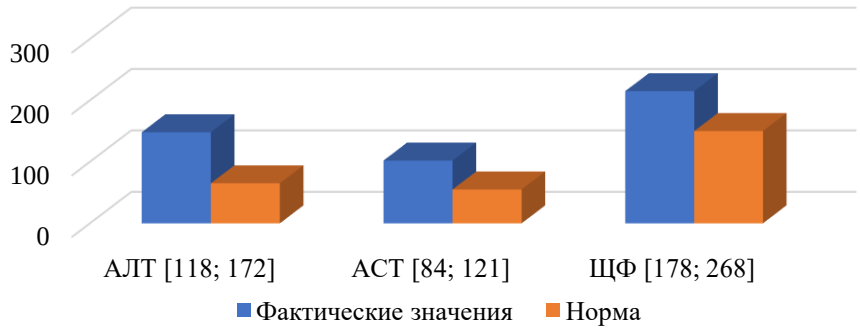


Рис. 2. Средние значения печеночных показателей исследуемых собак.

Ультразвуковые изменения: у 19 из 42 (45,2%) собак выявлены эхографические признаки, ассоциируемые с гепатозом/гепатитом: диффузное повышение эхогенности печени (14 собак), нечёткость сосудистого рисунка (9 собак), гепатомегалия (6 собак). У 12 собак с УЗИ-патологией ферменты были в норме (28,6%). УЗИ-изменения коррелировали с исходным уровнем АЛТ.

Сывороточная медь: у 12 собак, которым определяли уровень общей меди в сыворотке, средняя концентрация составила 135,6±23,4 мкг/дл (референс 70–150 мкг/дл). У 5 собак (41,7%) медь превышала 140 мкг/дл. Выявлена сильная положительная корреляция между уровнем меди и АЛТ ($r=0,74$, $p=0,006$). У собак с АЛТ >100 Ед/л ($n=8$) медь была 148±19 мкг/дл, у собак с АЛТ <100 Ед/л ($n=4$) — 109±22 мкг/дл ($p=0,02$). Полученные данные согласуются с гипотезой о медном гепатите как возможной причине гиперферментемии, однако без биопсии печени с количественным определением меди окончательный диагноз установить невозможно.

Динамика ферментов на фоне гепатопротекторов: к окончанию курса (28–45 дней) полная нормализация АЛТ и АСТ достигнута у 23 из 42 собак (54,8%). Частичный ответ — у 8 (19,0%). Отсутствие ответа — у 11 (26,2%).

Таблица 1. **Динамика печёночных ферментов в контрольной группе (n=20)**

Показатель	**Значение**
n	20
Возраст, лет (M±SD)	6,2±1,5
Пол (М/Ж)	10/10
АЛТ до, Ед/л (Me [IQR])	90 [70–112]
АЛТ после, Ед/л (Me [IQR])	82 [68–100]
Δ АЛТ, % (Me)	–8,0%
Полная нормализация	4 (20,0%)
Частичный ответ	2 (10,0%)
Нет ответа	14 (70,0%)

Таблица 2. **Результаты динамики печеночных ферментов разных групп животных относительно проведенной нами терапии**

Показатель ответа	**Количество собак**	**Доля, %**
Полная нормализация АЛТ и АСТ	23	54,8
Частичный ответ (снижение АЛТ ≥40%, но выше нормы)	8	19,0
Отсутствие ответа (снижение <20% или повышение)	11	26,2
Ухудшение (повышение ферментов)	0	0
Всего	**42**	**100**

Таблица 3. **Результаты динамики печёночных ферментов в группах лечения и контроля**

Группа	n	Полная нормализация	Частичный ответ	P (vs контроль)	Нет ответа
Адеметионин	18	11 (61,1%)	4 (22,2%)	0,012*	3 (16,7%)
Силимарин+ФЛ	14	8 (57,1%)	3 (21,4%)	0,038*	3 (21,4%)
УДХК	10	4 (40,0%)	1 (10,0%)	0,24	5 (50,0%)
Контроль	**20**	**4 (20,0%)**	**2 (100%)**	**-**	**14 (70,0%)**

В контрольной группе полная нормализация АЛТ и АСТ достигнута у 4 из 20 собак (20,0%), частичный ответ — у 2 (10,0%), отсутствие ответа — у 14 (70,0%). Медиана снижения АЛТ составила –8,0% (IQR: –10,0…–5,5), что достоверно меньше, чем в группах адеметионина (p=0,012) и силимарина+ФЛ (p=0,038). Различия с группой УДХК не достигли значимости (p=0,24).

Обсуждение. Наше исследование прямо демонстрирует, что среди клинически здоровых вест-хайленд-уайт-терьеров старше 4 лет повышение печеночных трансаминаз встречается более чем в 60% случаев. Почти у 28,6% собак с нормальными ферментами при УЗИ обнаруживаются эхографические признаки гепатопатии, а у 41,7% подгруппы, обследованной на медь — повышение сывороточной меди выше 140 мкг/дл. Эти данные согласуются с зарубежными работами, где распространенность субклинического медного гепатита у собак достигает 45–70%.

Важно подчеркнуть: клиническое здоровье не исключает поражения печени. Владельцы часто отказываются от ежегодной биохимии, полагаясь на внешнее благополучие собаки. Наши результаты говорят о том, что скрининг печени (АЛТ, АСТ, ЩФ) должен быть обязательным для собак данной породы независимо от возраста.

Ограничения диагностики.

Отсутствие инвазивной верификации не позволяет исключить другие причины гиперферментемии (идиопатический хронический гепатит, реактивный гепатоз, эндокринные нарушения). Сывороточная медь отражает общий пул меди в организме и не всегда коррелирует с печёночной концентрацией. Таким образом, термин “медный гепатит” в настоящей работе используется как рабочий диагноз, а результаты следует интерпретировать как предварительные.

Что касается терапии: 28-45-дневный курс гепатопротекторов приводит к нормализации АЛТ 54,8% собак, что может указывать на дополнительный эффект, однако требует подтверждения в РКИ. Наиболее эффективным в нашей выборке выглядел адеметионин (61% нормализации), тогда как УДХК показала лишь 40%. Однако различия не достигли статистической значимости. Полученные результаты

следует рассматривать как предварительные. Более крупные исследования могут подтвердить превосходство адеметионина при медном гепатите.

Наличие контрольной группы позволило отделить эффект терапии от спонтанной динамики. Доля спонтанной нормализации (20,0%) оказалась существенно ниже, чем на фоне адеметионина (61,1%) и силимарина+ФЛ (57,1%), что может указывать на дополнительный эффект этих препаратов, однако требует подтверждения в РКИ. Для УДХК различия не достигли значимости, что может быть связано с малой выборкой (n=10) и более тяжёлым исходным состоянием собак в этой подгруппе.

Ограничения при проведении нами исследования:

Основными ограничениями исследования являются ретроспективный дизайн и отсутствие инвазивной верификации диагноза. Биопсия печени с гистологическим исследованием и количественным определением меди не выполнялась, поэтому диагноз субклинической гепатопатии остаётся предположительным. Сывороточная медь отражает общий пул меди и не всегда коррелирует с печёночной концентрацией. Кроме того, ретроспективный характер работы не позволяет исключить систематическую ошибку отбора и спонтанную динамику ферментов. Контрольная группа сформирована нерандомизированно и не является плацебо-контролем. Размер контрольной группы (n=20) ограничивает мощность анализа; отсутствие значимых различий для УДХК может быть связано с малой выборкой (n=10), а не с отсутствием эффекта. Сывороточная медь измерена лишь у 12 собак, что снижает мощность корреляционного анализа. Полученные результаты следует рассматривать как предварительные, а выводы о связи гиперферментемии с медным гепатитом — как гипотезу для будущих проспективных исследований с биопсией печени и длительным наблюдением.

Выводы. У клинически здоровых вест-хайленд-уайт-терьеров старше 4 лет повышение печеночных встречается в 61,9% случаев и ассоциировано с повышенной сывороточной медью, что указывает на субклинический медный гепатит. Курсовое применение гепатопротекторов сопровождалось нормализацией трансаминаз у большей половины собак; в отсутствие плацебо-контроля эти данные следует рассматривать как предварительные. Однако ввиду ретроспективного дизайна, отсутствия плацебо-контроля и, малой выборки и неинвазивной верификации диагноза необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с биопсией печени и долгосрочным наблюдением.

Заключение. У клинически здоровых вест-хайленд-уайт-терьеров старше 4 лет повышение печёночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ) встречается в 61,9% случаев и в большинстве случаев ассоциировано с повышением сывороточной меди, что может указывать на субклинический медный гепатит; для подтверждения

диагноза необходима биопсия печени, что подтверждается корреляцией с уровнем сывороточной меди (r=0,74). Полученные результаты носят предварительный характер ввиду ретроспективного дизайна и отсутствия инвазивной верификации диагноза.

Спонтанная нормализация трансаминаз в контрольной группе наблюдалась у 20,0% собак, что достоверно реже, чем на фоне адеметионина (p=0,012) и силимарина+ФЛ (p=0,038), но требует подтверждения в проспективных РКИ.

Ключевые результаты: 28–45-дневный курс гепатопротекторов (адеметионин, силимарин+фосфолипиды, УДХК) приводит к нормализации трансаминаз у 54,8% собак. Наилучший эффект показал адеметионин (61,1% полной нормализации), однако различия между группами статистически незначимы. УЗИ-признаки гепатопатии выявлены у 45,2% собак, в том числе у 28,6% с нормальными ферментами, что подчёркивает ограниченность клинической оценки. Практическая значимость: обоснована необходимость обязательного ежегодного биохимического скрининга (АЛТ, АСТ, ЩФ) для всех вест-терьеров независимо от возраста и отсутствия симптомов. Эмпирическая гепатопротекция может быть рекомендована при выявлении гиперферментемии, но требует контроля через 1–1,5 месяца.

Список литературы:

1. Алексеева, Т. В. Современные методы диагностики и лечения острых гепатозов у собак / Т. В. Алексеева, В. В. Орлова // Инициативы молодых - науке и производству: Сборник статей VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Пенза, 25–26 ноября 2024 года. – Пенза: Пензенский государственный аграрный университет, 2024. – С. 47-50. – EDN FFUTWS.

2. Громова, В. Г. Обзор ретроспективных исследований частоты встречаемости отдельных заболеваний гепатобилиарной системы у мелких домашних животных / В. Г. Громова, Л. Ю. Ананьев // Сборник научных трудов тринадцатой международной межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате Partners, Москва, 19–20 декабря 2023 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина», 2024. – С. 177-183. – EDN IOSKMJ.

3. Данилова, С. Н. Влияние гепатопротекторов при заболеваниях печени / С. Н. Данилова, Т. В. Канунникова // Молодежная наука - развитию агропромышленного комплекса: материалы V Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Курск, 21

ноября 2024 года. – Курск: Курский государственный аграрный университет им. И.И. Иванова, 2025. – С. 355-359. – EDN IDTHUS.

4. Панина, Т. В. Применение пробиотика-гепатопротектора "Генопро" при токсических поражениях печени у собак: специальность 16.00.0216.00.03: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Панина Татьяна Владимировна. – Москва, 2008. – 26 с. – EDN NKQRTT.

5. den Boer ER, Fieten H, Aicher KM. Copper-associated Chronic Hepatitis in Dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2025 Jul;55(4S):e25-e54. doi: 10.1016/j.cvsm.2025.08.010. Epub 2025 Oct 10. PMID: 41076361.

6. Kilpatrick S, Dreistadt M, Frowde P, Powell R, Milne E, Smith S, Morrison L, Gow AG, Handel I, Mellanby RJ. Presence of Systemic Inflammatory Response Syndrome Predicts a Poor Clinical Outcome in Dogs with a Primary Hepatitis. PLoS One. 2016 Jan 25;11(1):e0146560. doi: 10.1371/journal.pone.0146560. PMID: 26808672; PMCID: PMC4726575.

7. Thornburg LP, Rottinghaus G, Dennis G, Crawford S. The relationship between hepatic copper content and morphologic changes in the liver of West Highland White Terriers. Vet Pathol. 1996 Nov;33(6):656-61. doi: 10.1177/030098589603300604. PMID: 8952024.

8. Webster CRL, Center SA, Cullen JM, Penninck DG, Richter KP, Twedt DC, Watson PJ. ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. J Vet Intern Med. 2019 May;33(3):1173-1200. doi: 10.1111/jvim.15467. Epub 209 Mar 7. PMID: 30844094; PMCID: PMC6524396.

© Светлов А.В., 2026