

**UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE AGRICOLE ȘI MEDICINĂ
VETERINARĂ „ION IONESCU DE LA BRAD” IAȘI
FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ VETERINARĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT: MEDICINĂ VETERINARĂ
SPECIALIZAREA: SEMIOLOGIE ȘI PATOLOGIE MEDICALĂ**

Mădălina Brăteanu (căs. Teliban)

TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat, Prof. univ. Dr. Gheorghe Solcan

Iași, 2020

**„ION IONESCU DE LA BRAD” UNIVERSITY OF AGRICULTURAL
SCIENCES AND VETERINARY MEDICINE OF IASI
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE
DOCTORAL SCHOOL OF VETERINARY MEDICINE
DOMAIN: VETERINARY MEDICINE
SPECIALIZATION: SEMIOLOGY AND MEDICAL PATHOLOGY**

Mădălina Brăteanu (căs. Teliban)

DOCTORAL THESIS

PhD leader, Prof. Gheorghe Solcan, PhD

Iasi, 2020

**UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE AGRICOLE ȘI MEDICINĂ
VETERINARĂ „ION IONESCU DE LA BRAD” IAȘI
FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ VETERINARĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT: MEDICINĂ VETERINARĂ
SPECIALIZAREA: SEMIOLOGIE ȘI PATOLOGIE MEDICALĂ**

Mădălina Brăteanu (căs. Teliban)

TEZĂ DE DOCTORAT

**EFFECTUL HEPATOPROTECTOR AL UNOR
FITOPREPARATE LA CARNIVORELE DE COMPANIE**

Conducător de doctorat, Prof. univ. Dr. Gheorghe Solcan

Iași, 2020

**„ION IONESCU DE LA BRAD” UNIVERSITY OF AGRICULTURAL
SCIENCES AND VETERINARY MEDICINE OF IASI
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE
DOCTORAL SCHOOL OF VETERINARY MEDICINE
DOMAIN: VETERINARY MEDICINE
SPECIALIZATION: SEMIOLOGY AND MEDICAL PATHOLOGY**

Mădălina Brăteanu (căs. Teliban)

DOCTORAL THESIS

**THE HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF SOME
HERBAL PREPARATIONS IN PETS**

PhD leader, Prof. Gheorghe Solcan, PhD

Iasi, 2020

CUPRINS

CUPRINS.....	5
CONTENT	7
LISTA DE ABREVIERI	9
INTRODUCERE.....	11
INTRODUCTION.....	14
REZUMAT	16
SUMMARY	21
PARTEA I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ETIOPATOGENEZEI, DIAGNOSTICULUI ȘI TERAPIEI HEPATOPATIILOR LA CÂINI ȘI PISICI	26
CAPITOLUL 1. CUNOȘTIȘTE PRIVIND INSUFICIENȚA HEPATICĂ ÎN MEDICINA VETERINARĂ.....	27
1.1. Sindromul icteric.....	29
1.2. Sindromul de ascită (hipertensiunea portală)	31
1.3. Encefalopatia hepatică	33
1.4. Coagulopatia	34
CAPITOLUL 2. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND DIAGNOSTICUL AFECȚIUNILOR HEPATICE LA CÂINI ȘI PISICI	35
2.1. Diagnosticul clinic	35
2.2. Diagnosticul paraclinic al afecțiunilor hepatice la carnivorele de companie	36
2.2.1. Examen paraclinice generale.....	36
2.2.2. Examen paraclinice speciale	39
CAPITOLUL 3. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND TERAPIA MEDICA- MENTOASĂ CLASICĂ A AFECȚIUNILOR HEPATICE LA CÂINI ȘI PISICI... 44	44
3.1. Managementul terapeutic al afecțiunilor hepatice	44
3.1.1. Suportul și monitorizarea disfuncției altor organe/sisteme	44
3.1.2. Tratamentul specific raportat cu etiologia.....	47
3.1.3. Tratamentul complicațiilor hepatice specifice (encefalopatia hepatică, ascita, coagulopatia, sindromul de icter)	48
3.1.4. Tratamente auxiliare în hepatopatii.....	53
CAPITOLUL 4. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND FITOTERAPIA AFECȚIUNILOR HEPATOBILIARE LA CÂINI ȘI PISICI.....	57
4.1. Fitoterapia afecțiunilor hepato-biliare.....	57
4.2. Prezentare generală a plantelor luate în studiu în terapia hepatobiliară la câini și pisici	58
4.2.1. Armurariul (<i>Silybum marianum</i>)	58
4.2.2. Cătina (<i>Hippophae rhamnoides</i>)	61
4.2.3. Turmericul (<i>Curcuma longa</i> rhizoma, <i>Curcuma xanthorrhizae</i> rhizoma)	62
4.2.4. Anghinarea (<i>Cynara scolimus</i>)	64
PARTEA A II-A. CERCETĂRI PROPRII	66
MOTIVAȚIA, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRILOR	67

CAPITOLUL 5. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE BOLILOR HEPATICE LA CÂINI ȘI PISICI	68
5.1. Obiectiv.....	68
5.2. Materiale și metode.....	68
5.3. Rezultate și discuții	69
5.4. Concluzii parțiale.....	76
CAPITOLUL 6. CERCETĂRI PRIVIND DIAGNOSTICUL CLINIC AL HEPATOPATIILOR LA CÂINI ȘI PISICI.....	77
6.1. Obiectiv.....	77
6.2. Materiale și metode.....	77
6.3. Rezultate și discuții	78
6.4. Concluzii parțiale	84
CAPITOLUL 7. CERCETĂRI PRIVIND DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL HEPATOPATIILOR LA CÂINI ȘI PISICI	85
7.1. Obiectiv.....	85
7.2. Materiale și metode.....	85
7.3. Rezultate și discuții	88
7.4. Concluzii parțiale	105
CAPITOLUL 8. STUDIU PRIVIND TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CLASICĂ A AFECȚIUNILOR HEPATICE LA CÂINI ȘI PISICI.....	107
8.1. Obiectiv.....	107
8.2. Materiale și metode.....	107
8.3. Rezultate și discuții	110
8.4. Concluzii parțiale.....	113
CAPITOLUL 9. CERCETĂRI PRIVIND FITOTERAPIA AUXILIARĂ A HEPATOPATIILOR LA CÂINI ȘI PISICI.....	114
9.1. Estimarea rolului hepatoprotector a unor fitopreparate în diferite hepatopatii la câini și pisici	114
9.1.1. Obiectiv.....	114
9.1.2. Materiale și metode.....	114
9.1.3. Rezultate și discuții	115
9.2. Evaluarea clinică retrospectivă a efectelor terapiei de întreținere a funcțiilor hepatice ..	121
9.3. Concluzii parțiale.....	127
CONCLUZII GENERALE	128
GENERAL CONCLUSIONS.....	131
BIBLIOGRAFIE.....	134
ANEXA 1- LISTĂ TABELE.....	145
ANEXA 2 - LISTĂ FIGURI.....	146
ANEXA 3 – FIȘA DE EXAMEN CLINIC.....	148
ANEXA 4 - DIPLOMĂ.....	151
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	152

CONTENTS

CUPRINS.....	5
CONTENT.....	7
LIST OF ABBREVIATIONS	9
INTRODUCERE.....	11
INTRODUCTION.....	14
REZUMAT	16
SUMMARY	21
PART I. CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE OF ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND THERAPY OF HEPATOPATHIES IN DOGS AND CATS	26
CHAPTER 1. KNOWLEDGE OF HEPATIC INSUFFICIENCY IN VETERINARY MEDICINE.....	27
1.1. Jaundice syndrome.....	29
1.2. Ascites syndrome (portal hypertension)	31
1.3. Hepatic encephalopathy	33
1.4. Coagulopathy	34
CHAPTER 2. GENERAL CONSIDERATIONS ON THE DIAGNOSIS OF LIVER DISEASES IN DOGS AND CATS.....	35
2.1. Clinical diagnosis.....	35
2.2. Paraclinical diagnosis of liver disease in pet carnivores	36
2.2.1. General paraclinical examinations	36
2.2.2. Special paraclinical examinations.....	39
CHAPTER 3. GENERAL CONSIDERATIONS REGARDING CLASSICAL DRUG THERAPY FOR DOG DISEASES IN DOGS AND CATS.....	44
3.1. Therapeutic management of liver diseases	44
3.1.1. Support and monitoring of dysfunction of other organs / systems	44
3.1.2. Specific treatment related to etiology	47
3.1.3. Treatment of specific hepatic complications (hepatic encephalopathy, ascites, coagulopathy, jaundice syndrome)	48
3.1.4. Auxiliary treatments in liver diseases	53
CHAPTER 4. GENERAL CONSIDERATIONS ON PHYTOTHERAPY OF HEPATOBIILIARY DISEASES IN DOGS AND CATS	57
4.1. Phytotherapy of hepato-biliary diseases	57
4.2. Overview of the plants studied in hepatobiliary therapy in dogs and cats.....	58
4.2.1. The Milk Thistle (<i>Silybum marianum</i>)	58
4.2.2. Sea buckthorn (<i>Hippophae rhamnoides</i>)	61
4.2.3. Turmeric (<i>Curcuma longa</i> rhizoma, <i>Curcuma xanthorrhizae</i> rhizoma)	62
4.2.4. Artichoke (<i>Cynara scolimus</i>)	64
PART II. PERSONAL RESEARCH	66
MOTIVATION, PURPOSE AND OBJECTIVES OF RESEARCH	67

CHAPTER 5. EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF LIVER DISEASES IN DOGS AND CATS	68
5.1. Objective.....	68
5.2. Materials and methods	68
5.3. Results and discussions.....	69
5.4. Partial conclusions	76
CHAPTER 6. RESEARCH ON CLINICAL DIAGNOSIS OF HEPATOPATHIES IN DOGS AND CATS	77
6.1. Objective.....	77
6.2. Materials and methods	77
6.3. Results and discussions.....	78
6.4. Partial conclusions	84
CHAPTER 7. RESEARCH ON PARACLINICAL DIAGNOSIS OF HEPATOPATHIES IN DOGS AND CATS	85
7.1. Objective.....	85
7.2. Materials and methods	85
7.3. Results and discussions.....	88
7.4. Partial conclusions	105
CHAPTER 8. STUDY ON CLASSICAL DRUG THERAPY OF LIVER DISEASES IN DOGS AND CATS	107
8.1. Objective.....	107
8.2. Materials and methods	107
8.3. Results and discussions.....	110
8.4. Partial conclusions	113
CHAPTER 9. RESEARCH ON AUXILIARY PHYTOTHERAPY OF HEPATOPATHIES IN DOGS AND CATS	114
9.1. Estimation of the hepatoprotective role of some phytopreparations in different hepatopathies in dogs and cats.....	114
9.1.1. Objective	114
9.1.2. Materials and methods	114
9.1.3. Results and discussions.....	115
9.2. Retrospective clinical evaluation of the effects of hepatic maintenance therapy ..	121
9.3. Partial conclusions	127
CONCLUZII GENERALE	128
GENERAL CONCLUSIONS.....	131
BIBLIOGRAPHY	134
APPENDIX 1 - LIST OF TABLES	145
APPENDIX 2 - LIST OF FIGURES	146
APPENDIX 3 - CLINICAL EXAMINATION SHEET.....	148
APPENDIX 4 - CERTIFICATE.....	151
LIST OF PUBLISHED SCIENTIFIC PAPERS	152

LISTA DE ABREVIERI

LIST OF ABBREVIATIONS

ACC - Acetilcisteină/Acetylcysteine
ALB - Albumina serică/Serum albumin
ALP - Fosfataza alcalină/Alkaline phosphatase
ALT - Alanin – amino transferaza/Alanine - amino transferase
AINS - Antiinflamatoare nesteroidiene/Non-steroidal anti-inflammatory drugs
AMPc - Adenozin monofosfat ciclic/Cyclic adenosine monophosphate
AST - Aspartat – aminotrasferaza/Aspartate - aminotransferase
ATB - Antibiotic/Antibiotic
B1-Tiamină/Thiamine
B6 - Piridoxină/Pyridoxine
BH - Biopsia hepatică/Liver biopsy
BD - Bilirubina directă/Direct bilirubin
BI - Bilirubina indirectă/Indirect bilirubin
BT - Bilirubina totală/Total bilirubin
BUN - Ureea serică/Serum urea
CT - Tomografia computerizată/Computed tomography
CCl4 - Tetraclorură de carbon/Carbon tetrachloride
CHEM - Concentrația medie de hemoglobină/Mean hemoglobin concentration
CID - Coagulare intravasculară diseminată/Disseminated intravascular coagulation
CRTN - Creatinina serică/Serum Creatinine
EDTA - Acidul etilendiaminetetraacetic/Ethylenediaminetetraacetic acid
EEG – Electroencefalograma/Electroencephalogram
EH - Encefalopatia hepatică/Hepatic encephalopathy
FeLV - Virusul leucemiei feline/Feline leukemia virus
FMV - Facultatea de Medicină Veterinară/Faculty of Veterinary Medicine
GGT - Gamma – glutamiltransferaza/Gamma - glutamyltransferase
GLU - Glicemia serică/Serum blood glucose
GST - Glutation – S – transferaza/Glutathione - S - transferase
GSTa - Glutation – S – transferaza alfa/Glutathione - S - alpha transferase
HEM - Hemoglobina eritocitară medie/Medium erythrocyte hemoglobin
HES - Hidroxietilamidon/Hydroxyethyl starch
HCT - Hematocrit – Procentul de globule roșii/Hematocrit - Percentage of red blood cells
HGB - Concentrația de hemoglobină/Mean corpuscular hemoglobin
ICC - Insuficiența cardiacă dreaptă/Right heart failure
IHA - Insuficiența hepatică acută/Acute liver failure
IPP - Inhibitorii pompei de protoni/Proton pump inhibitors

IRA - Insuficiență renală acută/Acute renal failure
IRC - Insuficiență renală cronică/Chronic renal failure
LDH - Lactat dehidrogenaza/Lactate dehydrogenase
NaCl - Clorură de sodiu/Sodium chloride
OVH - Ovariohisterectomie/Ovariohysterectomy
PLT - Trombocite/Platelets
PIF - Peritonita infecțioasă felină/Infectious feline peritonitis
PT - Proteine totale/Total protein
PTX - Pentoxifilina/Pentoxifylline
RBC - Numărul de eritrocite/Number of erythrocytes
RMN - Rezonanța magnetică nucleară/Nuclear magnetic resonance
SAME - S – adenosilmetionina/S - adenosylmethionine
SPS - Șunt portosistemic/Portosystemic shunt
SPSC - Șunt porto-sistemic congenital/Congenital porto-systemic shunt
SNC - Sistemul nervos central/Central nervous system
TGF *Beta* 1 - Factorul de transformare și creștere *beta* 1/Transforming growth factor *beta* 1
TFH - Teste funcționale hepatice/Liver function tests
VEM - Volumul eritrocitar mediu/Mean cell volume
VSH - Viteza de sedimentare a hematiilor/Erythrocyte sedimentation rate
WBC - Numărul leucocitelor/Leukocyte count

INTRODUCERE

În ultimele decenii pe plan național și mondial, s-a observat atât la oameni cât și la animale o creștere semnificativă a frecvenței maladiilor cu substrat hepatocitolitic. În medicina umană și veterinară insuficiența hepatică îmbracă pe plan clinic forme acute și cronice, fiind caracterizată prin instalarea unui tablou complex de sindroame, ca urmare a decompensării funcțiilor ficatului, exprimate din punct de vedere fiziopatologic prin alterarea stării mentale (encefalopatie), apariția icterului și a coagulopatiei la pacienți aparent sănătoși. Alte complicații asociate bolii hepatice includ ulcerările gastro-intestinale, sepsis bacterian, disfuncții cardio-pulmonare, edem cerebral și ascita (Gill and Sterling, 2001; Ettinger and Feldman, 2006; Washabau and Day, 2013).

Dintre factorii care contribuie la gradul ridicat de morbiditate și mortalitate al hepatopatiilor se numără: etiologia complexă, tabloul clinic nespecific, diagnosticul tardiv și neinstituirea promptă a protocolului terapeutic necesar susținerii capacității regenerative funcționale a hepatocitului. La pacienții umani, insuficiența hepatică are o rată de mortalitate de peste 80% înaintea instituirii transplantului hepatic. Cele mai comune cauze al hepatopatiilor umane sunt de natură virală, idiosincraziile la medicamente, supradozele medicamentoase (acetaminofen), dezechilibrele metabolice (sindromul Reye, boala Wilson), hepatitele autoimune și alcoolul (Gill and Sterling, 2001; Atillasoy and Berk, 1995).

Etiologia insuficienței hepatice la canidele și felinele de companie este plurifactorială, intervenind în primul rând factori alimentari, metabolici, hepatotoxici, biotici virali, bacterieni și parazitari, endocrini, genetici, tumorali, insuficiențe multiple de organ, autoimunopatiile.

În ciuda progreselor din medicina modernă, nu există o abordare terapeutică eficientă de stimulare a funcțiilor hepatice alterate, de protecție sau de regenerare a celulelor hepatice suferinde (Madrigal - Santillán *et al.*, 2014).

Odată cu stabilirea unui diagnostic cert pe baza constatărilor clinice și a evaluării modificărilor transaminazelor hepatice, se impune inițierea unui management terapeutic agresiv deoarece mulți dintre acești pacienți sunt critici.

Actualmente, în medicina veterinară nu sunt disponibile o terapie specifică și transplantul hepatic, managementul terapeutic axându-se atât pe restabilirea funcțiilor hepatice compromise cât și a tuturor disfuncțiilor de organ asociate. Prin urmare, se urmărește corectarea deficiențelor prin furnizarea unor substanțe care nu mai sunt sintetizate de către ficat, cum ar fi glucoza, albumina și factorii de coagulare sau diminuarea producției de toxine, precum amoniacul. În același timp, prin managementul disfuncției metabolismului hidro-electrolitic și acido-bazic se dorește identificarea și prevenirea apariției disfuncțiilor multiple de organe.

Farmacoterapia contemporană a patologiei hepatice presupune un cumul de măsuri care vizează creșterea rezistenței hepatocitelor la acțiunea diverșilor factori nocivi, amplificarea funcțiilor ficatului, păstrarea integrității structurale sau restabilirea celulară. În acest scop se utilizează hepatoprotectoarele – preparate nutraceutice menite să intervină asupra verigilor patogenetice ale afecțiunilor hepatice.

Datele experimentale publicate în literatura de specialitate demonstrează că preparatele hepatotrope, inclusiv cele de origine vegetală, utilizate în mod curent în practica medicală, sunt eficiente și inofensive în profilaxia și tratamentul maladiilor ficatului.

Scopul primordial al temei acestei teze de doctorat a fost exprimarea unor noi date demonstrabile asupra rolului terapiei auxiliare pe bază de extracte naturale din plante în managementul terapeutic complex al bolii hepatice, indiferent de variantele sale etiologice și patogenetice.

Cercetările derulate pentru îndeplinirea acestui deziderat au vizat conturarea aspectelor etiopatogenetice a hepatopatiilor la câinii și pisicile din loturile studiate, stabilirea unui diagnostic cert clinic și paraclinic de boală hepatică, gestionarea protocoalelor terapeutice clasice și evaluarea răspunsurilor investigațiilor clinice, biologice și imagistice la terapia adjuvantă cu diverse fitopreparate hepatoprotectoare la pacienții luați în studiu.

O parte din rezultatele de cercetare au fost valorificate și publicate în reviste de specialitate în domeniul medicinei veterinare.

Cercetările care au stat la baza elaborării acestei teze de doctorat nu ar fi fost posibile fără sprijinul conducerii Universității și Facultății de Medicină Veterinară din Iași, personalului didactic și medical al Clinicii de Medicală și a Laboratorului Clinic a F.M.V. Iași, cărora le adresez sincere mulțumiri pentru contribuția lor la formarea mea profesională și personală pe parcursul stagiului de doctorat.

În mod special, omagiul și recunoștința mea profundă se îndreaptă către domnul **Profesor univ. Dr. Gheorghe Solcan**, mentorul meu, căruia îi adresez calde mulțumiri pentru motivația și sprijinul acordat la elaborarea acestei lucrări prin sfaturile științifice prețioase, răbdare, generozitate, încurajare și îndrumarea pedagogică pertinentă fără de care această teză de doctorat nu ar fi existat.

Doresc să mulțumesc, cu deosebit respect, cadrelor didactice care au făcut parte din comisia de îndrumare, domnului **Conferențiar Dr. Sorin I. Beșchea – Chiriac** și domnului **Conferențiar Dr. Mihai Condrea** pentru sfaturile de înalt profesionalism care au contribuit la îmbunătățirea tezei de doctorat.

Această lucrare de doctorat nu ar fi fost completă fără ajutorul esențial al domnișoarei **Conferențiar Dr. Geta Pavel**, membru al comisiei de îndrumare, căreia țin să-i mulțumesc pentru timpul și ajutorul prompt oferit în consultanța științifică.

Alese mulțumiri distinșilor referenți oficiali ai Comisiei de doctorat care m-au onorat prin acceptul lor de a face parte din colectivul de analiză a tezei și pentru aprecierile referitoare la conținutul acesteia.

Mulțumesc în mod deosebit doamnei **Șef de Lucrări Dr. Luminița Diana Hrițcu** pentru îndrumările, sprijinul constant acordat și contribuția la evoluția mea profesională.

Cu adâncă recunoștință și dragoste mulțumesc soțului și apropiaților mei care au crezut în mine și m-au sprijinit permanent pe toată perioada studiilor doctorale.

** Dedic această lucrare în memoria mamei.*

INTRODUCTION

Nationally and worldwide in recent decades, a significant increase in the frequency of diseases with hepatic cytolysis substrate has been observed in both humans and animals. In human and veterinary medicine, clinically liver failure takes acute and chronic forms, being characterized by the induction of a complex picture of syndromes, as a result of decompensation of liver functions, expressed pathophysiologically by altered mental state (encephalopathy), jaundice and coagulopathy syndrom in seemingly healthy patients. Other complications associated with liver disease include gastrointestinal ulcers, bacterial sepsis, cardiopulmonary dysfunction, cerebral edema and ascites (Gill and Sterling, 2001; Ettinger and Feldman, 2006; Washabau and Day, 2013).

The etiology of liver failure in canines and cats is multifactorial, involving primarily dietary, metabolic, hepatotoxic, viral, bacterial and parasitic factors, endocrine, genetic, tumor, multiple organ failure, autoimmunopathy. Despite advances in modern medicine, there is no effective therapeutic approach to stimulate impaired liver function, protect or regenerate suffering liver cells (Madrigal - Santillán et al., 2014).

With definite diagnosis based on clinical findings and evaluation of liver transaminase changes, it is necessary to initiate an aggressive therapeutic treatment, since many of these patients are critical. Currently, specific therapy and liver transplantation are not available in veterinary medicine, therapeutic management focusing on rebuilding both compromised liver function and all associated organ dysfunction. Therefore, the goal is to correct the deficiencies by providing substances that are no longer synthesized by the liver, such as glucose, albumin and clotting factors, or reducing the production of toxins, such as ammonia. At the same time, the management of hydroelectrolytic and acid-base metabolism dysfunction is intended to identify and prevent the occurrence of multiple organ dysfunctions.

Contemporary pharmacotherapy of liver pathology involves a combination of measures to increase hepatocyte resistance to the action of various harmful factors, improving liver function, maintaining or restoring the structural integrity of the cell. For this purpose, nutraceutical hepatoprotective preparations designed to intervene on the pathogenetic links of liver diseases are used. The experimental data published in the literature show that hepatotrope preparations, including those of plant origin, commonly used in clinical practice are effective and safe in the prophylaxis and treatment of liver diseases.

The main purpose of this doctoral thesis was to express new demonstrable data on the role of auxiliary therapy based on natural plant extracts in the complex therapeutic management of liver disease, regardless of its etiological and pathogenetic variants.

The research carried out to achieve this goal focused on outlining etiopathogenetic aspects of hepatopathies in dogs and cats from the groups studied, establish a clear clinical and paraclinical diagnosis of liver disease, managing classical therapeutic protocols and evaluating the responses of clinical, biological and imaging investigations to various therapies with various hepatoprotective phytopreparations in the patients studied.

Some of the research results have been capitalized and published in specialized journals in the field of veterinary medicine.

The research that lead to the development of this doctoral thesis would not have been possible without the support of the management of the University and Faculty of Veterinary Medicine of Iași, the teaching and medical staff of the Medical Clinic and Clinical Laboratory of F.M.V. Iași to whom I sincerely thank them for their contribution. to my professional and personal training during my doctoral internship.

In particular, my homage and deep gratitude are addressed to **Professor Univ. Dr. Gheorghe Solcan**, my mentor, to whom I warmly thank for the motivation and support given to the elaboration of this paper through the precious scientific advice, patience, generosity, encouragement and pertinent pedagogical guidance without which this doctoral thesis would not have existed.

With great respect, I would like to thank to the teachers who were part of the guidance committee, **Associate Professor Dr. Sorin I. Beșchea - Chiriac** and **Associate Professor Dr. Mihai Condrea** for the highly professional advice that contributed to the improvement of the doctoral thesis.

This doctoral dissertation would not have been complete without the essential assistance of **Associate Professor Dr. Geta Pavel**, whom I would like to thank for the time and prompt help provided in the scientific advice.

Chosen thanks to the distinguished official reviewers of the Doctoral Commission who honored me with their acceptance to be part of the thesis analysis team and for the assessments regarding its content.

Special thanks to **Dr. Luminița Dr. Diana Hrițcu** for her guidance, constant support and contribution to my professional development.

With deep gratitude and love I thank my husband and my loved ones who believed in me and supported me permanently throughout my doctoral studies.

** I dedicate this thesis in memory of my mother.*

REZUMAT

Insuficiența hepatică reprezintă o entitate morbidă complexă, fiind expresia incapacității ficatului de a-și îndeplini una sau mai multe din funcțiile sale din organism: de sinteză, metabolice, imunitare, depozit, digestive, detoxifiere și excreție.

Numeroase medicamente de sinteză administrate vreme îndelungată s-au dovedit a avea efecte traumatizante asupra funcțiilor hepatice, acționând împotriva intențiilor de a vindeca. Ca urmare, s-au efectuat pe plan național și mondial diverse studii bazate pe hepatotoxicitatea indusă pe diferite modele experimentale animale, demonstrându-se capacitatea extraordinară a unor fitopreparate de a contribui la restabilirea funcțiilor hepatice dezechilibrate și de a crește rezistența hepatocitului la acțiunea diversilor factori nocivi.

Deși utilizarea remediilor pe bază de plante este în creștere în medicina veterinară, există puține studii științifice și clinice privind rolul unor fitopreparate în profilaxia și diminuarea dezechilibrelor hepatice la animalele de companie. De vreme ce acest lucru nu a fost cercetat mai aprofundat, există posibilitatea ca importanța utilizării fitoterapiei în restabilirea funcțiilor hepatice compromise la animalele de companie să fie subestimată.

Teza de doctorat intitulată **„Efectul hepatoprotector al unor fitopreparate la carnivorele de companie”** a avut ca scop evaluarea eficacității unor antioxidanți naturali obținuți din plante în terapia hepatopatiilor variate la câini și pisici. Alegerea temei acestei lucrări a fost motivată de dorința de redescoperire a fitoterapiei, o disciplină pe cât de ancestrală, pe atât de nouă care pune la dispoziție perspective terapeutice nebănuite, interesul crescut pentru utilizarea fitoterapiei ca metodă complementară de prevenire, ameliorare sau de vindecare a unor suferințe ale ficatului, etiologia multifactorială și complexitatea din punct de vedere fiziopatologic a bolii hepatice.

Lucrarea a fost redactată și structurată în două părți principale conform standardelor științifice actuale. Pentru documentație s-au folosit 153 de referințe bibliografice.

Prima parte, structurată în patru capitole, reflectă sinteza literaturii de specialitate privind stadiul actual al cunoașterii etiopatogenezei insuficienței hepatice, diagnosticul hepatopatiilor, terapia medicamentoasă clasică, noțiuni de fitoterapie hepatobiliară și plantele folosite în tratamentul auxiliar al bolilor hepatice la câini și pisici.

În **primul capitol** sunt prezentate date actuale definitorii ale insuficienței hepatice, cu sublinierea verigilor fiziopatologice ale principalelor sindroame specifice: icterul, ascita, encefalopatia hepatică și coagulopatia, elemente esențiale pentru înțelegerea tabloului clinic, evoluției și prognosticul bolii hepatice.

În **capitolul doi** sunt sintetizate etapele de diagnostic clinic și paraclinic al afecțiunilor hepatice cu prezentarea detaliată a investigațiilor paraclinice generale (examenul hematologic, biochimia serului și a urinei) și a celor speciale (examenul lichidului ascitic, explorarea radiologică și ecografică, biopsia hepatică, evaluarea histologică, rezonanța magnetică nucleară și tomografia computerizată).

Investigațiile clinice și paraclinice nu au o specificitate sau sensibilitate maximă, succesul diagnosticului și implicit al terapiei, fiind rezultatul utilizării judicioase a informațiilor obținute prin toate aceste metode, adesea fiind necesară folosirea repetată a unor baterii de teste.

Capitolul trei dezvoltă pe larg dezideratele terapiei clasice a bolilor hepatice la câini și pisici. Se subliniază managementul terapeutic complex care se axează atât pe restabilirea funcțiilor hepatice compromise cât și a tuturor disfuncțiilor de organ asociate.

Capitolul patru este structurat în două subcapitole. Primul abordează elementele cheie aplicate în fitoterapia afecțiunilor hepatobiliare.

Fitopreparatele hepatoprotectoare contribuie la ameliorarea unor simptome, reducerea duratei de boală și a mortalității. Al doilea subcapitol prezintă o sinteză din literatura de specialitate a proprietăților farmacologice hepatoprotectoare ale substanțelor active din plantele luate în studiu: armurariu (silimarina), cățina, curcumina și anghinarea.

Partea a doua, „**Cercetări proprii**”, este structurată în cinci capitole.

Începe cu descrierea motivației, scopului și obiectivele urmate pentru îndeplinirea lui și se termină cu prezentarea concluziilor finale asupra studiilor abordate. La fiecare capitol sunt descrise obiectivele studiilor, materialele și metodele de lucru, rezultatele obținute, discutarea lor și sublinierea unor concluzii parțiale.

Capitolul cinci este un studiu retrospectiv a incidenței și etiopatogenezei bolilor hepatice la pacienții canini și felini prezentați în perioada 2014 – ianuarie 2018 în cadrul Clinicii Medicale a Facultății de Medicină Veterinară din Iași.

Din totalul de 3842 de pacienți înregistrați pe parcursul perioadei de studiu, 198 (5%) au exprimat diferite forme de suferință hepatico-biliară, prevalența cazurilor la specia canină de 154 (80%) fiind semnificativ crescută față de cea felină - 44 (20%).

Vârsta animalelor diagnosticate cu diverse boli ale ficatului a fost cuprinsă între 4 luni și 17 ani la câini și de 2 luni și 23 de ani la pisici. S-a constatat frecvența ușor crescută a suferinței hepatice la animalele până în 5 ani.

În ceea ce privește criteriile de sex, s-a observat preponderența crescută a suferinței hepatice la sexul masculin canin (56%) față de cel feminin (21%). Același lucru s-a notificat și în cazul felinei dar într-o proporție mai diminuată: 12% motani/cotoi și 11% pisici.

Evoluția afecțiunilor hepato-biliare a fost evidentă la 45 câini din rasa comună (29%), urmați de 29 metiși (19%), 21 Ciobănești german (14%), 13 Bichoni (8%) și 10 din rasa Rotweiller (6%). Cele mai puține cazuri au fost înregistrate la reprezentanții raselor Cocker (9 cazuri, respectiv, 6%), Schnauzer (7 cazuri, respectiv, 5%) și Ciobănesc mioritic (5 cazuri, respectiv, 3%). Alte rase (5%) au fost reprezentate de 1 Dog de Bourdeaux, 1 Amstaff, 1 Pit bull Terrier, 1 Shih Tzu, 1 Westie și 2 Yorkshire Terrier. Cele mai multe leziuni hepato-biliare au fost diagnosticate la 7 pisici din rasa europeană (61%) și 8 din rasa Birmaneză (18%). Felinele din rasa Persană (2) și Siameză (2) au fost cele mai puțin afectate (5%). Alte rase au fost reprezentate de 1 British Shorthair, 1 Albastru de Rusia, 1 American shorthair, 1 Scottish Fold, 1 metis de Siberiană.

În funcție de etiopatogeneză, cele mai diagnosticate boli hepato-biliare la câinii și pisicile consultate în Clinica Medicală a F.M.V. din Iași, au fost cele provocate de factori infecțioși de natură parazitară și virală, hepatoze toxice și ecouri patologice secundare unor afecțiuni multisistemice funcționale, metabolice sau neoplazice.

Capitolul șase, „Cercetări privind diagnosticul clinic al hepatopatiilor la câini și pisici” a avut ca obiectiv evidențierea, în funcție de factorii etiopatogenetici observați, a semnelor clinice caracteristice instalării unei afecțiuni cu impact hepato-biliar, evoluția acestora de la cele mai nesemnificative semne de boală până la complicațiile rezultate în urma decompensării funcțiilor hepatice.

Studiul s-a realizat la 146 de pacienți cu manifestări asociate unei afectări hepato-biliare de etiologie variată și în stadii diferite de boală, dintre care 104 au fost câini și 42 pisici. Pacienții au fost selectați pe baza criteriilor clinice, de laborator și imagistice de atestare a evoluției unei patologii ale ficatului.

Din analiza cumulului de simptome specifice bolii hepatice s-a decelat ponderea ridicată a sindromului icteric la 78,08% (114 pacienți), urmat de sindromul ascitic la 21,23% din cazuri (31 pacienți), semnele de coagulopatie fiind notificate la doar 6 pacienți - 4,10 % din totalul cazurilor analizate.

Manifestările clinice secundare, nespecifice, au evoluat în paralel cu semnele caracteristice bolii hepatice, având o incidență destul de ridicată în lotul studiat de 96,57% (141 pacienți). Semnele clinice de afectare biliară au avut o pondere de 17,80% (26 pacienți).

În **capitolul șapte, „Cercetări privind diagnosticul paraclinic al hepatopatiilor la câini și pisici”**, s-au evidențiat și coroborat semnele clinice cu aspecte de ordin biochimic, hematologic și ecografic la pacienții canini și felini care au exprimat simptomatologia de afectare hepatică și s-a monitorizat și evaluat activitatea bioelectrică cerebrală la 6 câinii diagnosticați cu babesioză. Analiza rezultatelor principalilor parametri biochimici utilizați pentru aprecierea intensității, complexității și predominanței afectării morfo-funcționale hepatice a pus în evidență creșteri semnificative ale valorilor medii peste limitele fiziologice.

Activitatea transaminazelor hepatice ALT și AST a fost semnificativ crescută, de peste 10 ori față de valorile normale în hepatite de origine virală sau ciroză hepatică.

Enzimele sindromului colestatic, ALP și GGT, au înregistrat valori normale sau ușor modificate în toate hepatopatiile parenchimatoase (hepatita și ciroză) precum și în afecțiunile vezicii și căilor biliare - angiocolicistite. Creșteri importante ale bilirubinei totale au fost observate în afecțiuni hepatice asociate sindromului de icter – hepatita, ciroza, precum și în icterul cauzat de anemiile hemolitice de natură parazitară – babesioza. Valori scăzute ale glucozei serice au fost decelate în stadiul final al cirozei sau în tumori hepatice. Rezultatele examenului hematologic au evidențiat la toate hepatopatiile prezența anemiei normocitare normocrome, neutrofilie cu deviere stânga a indicelui neutrofilic, leucocitoza, monocitoză, eozinopenie, limfopenie, trombocitopenie și prezența unei parazitoze intraeritocitar. S-a observat o leucogramă inflamatorie în cazul proceselor neoplazice sau infecțioase (babesioza, PIF). Analiza lichidului ascitic a relevat modificări de culoare care au variat în funcție de tipul de hepatopatie de la roz la galben pai în procese de tip inflamator până la sangvinolent în procese de tip neoplazic cu inflamație asociată.

La câinii diagnosticați cu procese neoplazice, în urma examenului necropsic s-a constatat metastazarea la nivelului ficatului a tumorilor de cap de pancreas, stomac, intestin sau rinichi.

Examenul citologic al lichidului ascitic din bolile virale (peritonita infecțioasă felină - PIF) a evidențiat în majoritatea cazurilor prezența celulelor inflamatorii: numeroase neutrofile degenerate, macrofage cu aspect spumos sau cu citofagocitoză, rare limfocite și plasmocite, hematii rare și eritrofagocitoză și un fond granular eozinofilic datorită abundenței de proteine. Ultrasonografia ficatului pacienților luați în studiu a permis identificarea atât a modificărilor morfologice difuze care coroborate cu datele obținute de la celălalte categorii de teste au permis orientarea diagnosticului către evoluția unei hepatopatii, cât și a afectării evidente a organului în stadiile avansate de boală, prin identificarea unei palete largi de modificări fizice și funcționale. La toți la câinii cu babesioza care prezentau semne neurologice, examinarea EEG a activității cerebrale a aratat descărcări de tip epileptiform.

În **capitolul opt** se descrie un studiu privind terapia medicamentoasă clasică a afecțiunilor hepatice la 23 câini și 4 pisici care au fost divizați în 3 grupuri în funcție de etiopatogeneza simptomatologiei reflectate: ascita, icterul și colestaza.

Tratamentul medicamentos s-a inițiat în scopul îmbunătățirii funcției hepatice afectate. Un rezultat terapeutic pozitiv s-a obținut după terapia cu antioxidanți de origine vegetală în formele ușoare și medii ale bolii hepatice.

În cazul patologiilor aflate în stadiul terminal (ciroză hepatică, neoplazie), terapia medicamentoasă clasică asociată cu fitopreparate hepatoprotectoare a avut un caracter paliativ, cu îmbunătățirea temporară a calității vieții.

Capitolul nouă, „Cercetări privind fitoterapia auxiliară a hepatopatiilor la câini și pisici” este structurat în două subcapitole.

În primul subcapitol se estimează rolul hepatoprotector a unor fitopreparate și produse origine de minerală, respectiv, silimarină, curcumină, cătină și zeolit în diferite hepatopatii la 33 de pacienți (25 câini și 8 pisici) divizați în 3 grupuri în funcție de starea clinică exprimată. La toți pacienții din loturile studiate s-a constatat o ameliorare semnificativă a stării clinice, transaminazelor hepatice și a indicilor biochimici de colestază (fosfataza alcalină).

Subcapitolul doi descrie evaluarea retrospectivă a efectelor tratamentului complementar la 18 pacienți (13 câini și 5 pisici) la un interval de o lună și șase luni după inițierea tratamentului ambulator cu asociații de medicamente cu acțiune antioxidantă, precum: silimarină, ulei de cătină, vitamina E, pentoxifilină cu acetilcisteină, coenzima Q10 și coleretice: acid ursodeoxicolic, extract din anghinare (Anghiol). S-a observat efectul terapeutic pozitiv în formele ușoare și medii de boală hepatică. În cazul afecțiunilor hepatice grave, fitoterapeuticele au avut un caracter paliativ exprimat prin diminuarea tranzitorie a semnelor clinice și îmbunătățirea temporară a calității vieții sau fără răspuns terapeutic, cu evoluția spre exitus (4 decese).

Ca și remarci concluzive, menționăm că fitoterapia a avut un rezultat favorabil în formele ușoare și medii de boală hepatică. În cazul afecțiunilor hepatice grave, fitoterapia a avut un caracter paliativ, cu diminuarea tranzitorie a semnelor clinice și îmbunătățirea temporară a calității vieții sau a fost fără răspuns terapeutic. Îmbunătățirea stării clinice a pacienților a fost confirmată prin ameliorarea semnificativă a parametrilor funcționali hepatici (scăderea ALT, AST, ALP și GGT). La pacienții cu răspunsuri terapeutice bune este necesară instituirea unei terapii de întreținere cu monitorizarea periodică ecografică și biochimică a indicilor hepatici.

SUMMARY

Liver failure is a complex morbid entity, being the expression of the liver failure to perform one or more of its functions in the body: synthesis, metabolic, immune, storage, digestive, detoxification and excretion.

Many synthetic drugs administered for a long time proved to have traumatic effects on liver function by acting against the intentions to heal.

As a result, various studies based on hepatotoxicity induced on different experimental animal models have been performed nationally and worldwide, demonstrating the extraordinary ability of phytopreparations to restore unbalanced liver function and increase the resistance of the hepatocyte to various harmful factors.

Although the use of herbal remedies is increasing in veterinary medicine, there are few scientific and clinical studies on the role of phytopreparations in the prophylaxis and reduction of liver imbalances in pets.

Since this has not been further investigated, there is a possibility that the importance of using phytotherapy in restoring compromised liver function in pets may be underestimated.

The doctoral thesis entitled "**The hepatoprotective effect of some phytopreparations in pet carnivores**" aimed to evaluate the effectiveness of natural antioxidants obtained from plants in the therapy of various liver diseases in dogs and cats.

The choice of the theme of this thesis was motivated by the desire to rediscover phytotherapy, a discipline as ancestral as it is new that provides unsuspected therapeutic perspectives, the increased interest in using phytotherapy as a complementary method of prevention, amelioration or cure of liver disorders, multifactorial etiology and pathophysiological complexity of liver disease.

The thesis was written and structured in two main parts according to current scientific standards. For documentation were used 153 bibliographic references.

The first part, structured in four chapters, reflects the synthesis of the study of the literature on the current state of knowledge of the etiopathogenesis of liver failure, diagnosis of liver disease, classical drug therapy and plants used in the ancillary treatment of liver disease in dogs and cats.

The first chapter presents current data defining liver failure, highlighting the pathophysiological links of the main specific syndromes: jaundice, ascites, hepatic encephalopathy and coagulopathy, essential elements for understanding the clinical picture, evolution and prognosis of liver disease.

Chapter two summarizes the stages of clinical and paraclinical diagnosis of liver disease with detailed presentation of general paraclinical investigations

(hematological examination, serum and urine biochemistry) and special ones (ascitic fluid examination, radiological and ultrasound examination, liver biopsy, histological evaluation, nuclear magnetic resonance and computed tomography).

Clinical and paraclinical investigations do not have a maximum specificity or sensitivity, the success of the diagnosis and implicitly of the therapy, being the result of the judicious use of the information obtained by all these methods, often being necessary the repeated use of test batteries.

Chapter three extensively develops the desideratum of the classical therapy of liver diseases in dogs and cats. Emphasis is placed on complex therapeutic management that focuses on both the restoration of compromised liver function and all associated organ dysfunction.

Chapter four is structured in two subchapters. The first subchapter addresses the key elements applied in phytotherapy of hepatobiliary diseases.

Hepatoprotective phytopreparations help to relieve symptoms, reduce disease duration and mortality. The second subchapter presents a synthesis from the scientific literature of the hepatoprotective pharmacological properties of the active substances from the studied plants: milk thistle (silymarin), sea buckthorn, curcumin and artichoke.

The second part, "**Personal research**" is structured in five chapters. It begins with a description of the motivation, purpose and objectives pursued for its achievement and ends with the presentation of the final conclusions on the studies addressed. Each chapter describes the objectives of the studies, the materials and methods, the results obtained, their discussion and the underlining of partial conclusions.

Chapter five is a retrospective study of the incidence and etiopathogenesis of liver diseases in canine and feline patients presented between 2014 and January 2018 at the Medical Clinic of the Faculty of Veterinary Medicine in Iasi.

Out of the total of 3842 patients registered during the study period, 198 (5%) expressed different forms of hepatic-biliary suffering, the prevalence of cases in the canine species - 154 (80%) being significantly increased compared to the feline - 44 (20%).

The age of animals diagnosed with various liver diseases ranged from 4 months to 17 years in dogs and 2 months to 23 years in cats. There was a slightly increased frequency of liver disease in animals up to 5 years.

Regarding the sex criteria, there was an increased predominance of liver disease in male canine (56%) compared to female (21%). The same was reported for cats, but to a lesser extent: 12% male cats / tomcat and 11% female cats.

The evolution of hepato-biliary diseases was evident in 45 dogs of the common breed (29%), followed by 29 half-breeds (19%), 21 German Shepherds (14%), 13 Bichon (8%) and 10 of the Rotweiler breed (6%). The least cases were registered with the representatives of the Cocker (9 cases, respectively, 6%),

Schnauzer (7 cases, respectively, 5%) and Mioritic Shepherd (5 cases, respectively, 3%). Other breeds (5%) were 1 Bourdeaux Dog, 1 Amstaff, 1 Pit Bull Terrier, 1 Shih Tzu, 1 Westie and 2 Yorkshire Terriers. Most hepato-biliary lesions were diagnosed in 7 European cats (61%) and 8 Burmese cats (18%). Persian (2) and Siamese (2) cats were the least affected (5%). Other breeds were represented by 1 British Shorthair, 1 Russian Blue, 1 American Shorthair, 1 Scottish Fold and 1 Siberian half-breed.

Depending on the etiopathogenesis, the most diagnosed hepato-biliary diseases in dogs and cats consulted in the Medical Clinic of F.M.V. Iași in the doctoral period, were those caused by infectious factors of parasitic and viral nature, toxic liverworts and pathological echoes. secondary to functional, metabolic or neoplastic multisystemic disorders.

Chapter six, "Research on the clinical diagnosis of liver diseases in dogs and cats" aimed to highlight, depending on the observed etiopathogenetic factors, the clinical signs characteristic of the installation of a disease with hepato-biliary impact, their evolution from the most insignificant signs of disease to complications resulting from decompensation of liver function.

The study was performed in 146 patients with manifestations associated with a hepato-biliary disorder of various etiologies and in different stages of the disease, of which 104 were dogs and 42 cats. The age of the animals varied between 4 months and 17 years in dogs and between 2 months and 23 years in cats, the average age for the entire population being 11.5 years. Patients were selected based on clinical, laboratory and imaging criteria to certify the evolution of a liver pathology.

The analysis of the accumulation of symptoms specific to liver disease revealed a high percentage of jaundice syndrome in 78.08% (114 patients), followed by ascites syndrome in 21.23% of cases (31 patients), the signs of coagulopathy being reported in only 6 patients. - 4.10% of the total cases analyzed.

Secondary, non-specific clinical manifestations evolved in parallel with the characteristic signs of liver disease, with relatively high incidence, in the studied group of 96.57% (141 patients). Clinical signs of biliary involvement had a share of 17.80% (26 patients).

Chapter seven, "Research on the paraclinical diagnosis of hepatopathies in dogs and cats," highlighted and corroborated the clinical signs with biochemical, hematological and ultrasound aspects in canine and feline patients who expressed symptoms of liver damage and was monitored and evaluated cerebral bioelectrical activity in 6 dogs diagnosed with babesiosis. The analysis of the results of the main biochemical parameters used to assess the intensity, complexity and predominance of hepatic morpho-functional impairment revealed significant increases in mean values above physiological limits. The activity of hepatic transaminases ALT and AST was significantly increased, more

than 10 times compared to normal values in hepatitis of viral origin or liver cirrhosis.

The enzymes of the cholestatic syndrome, ALP and GGT, registered normal or slightly modified values in all parenchymal hepatopathies (hepatitis and cirrhosis) as well as in bladder and bile duct diseases - angiocholecystitis. Significant increases in total bilirubin have been reported in liver diseases associated with jaundice syndrome - hepatitis, cirrhosis, as well as in jaundice caused by parasitic hemolytic anemias - babesiosis. Low serum glucose levels were detected in the final stage of cirrhosis or in liver tumors. The results of the hematological examination showed in all hepatopathies the presence of normochromic normocytic anemia, neutrophilia with left deviation of the neutrophilic index, leukocytosis, monocytosis, eosinopenia, lymphopenia, thrombocytopenia and the presence of an intraerythrocytic parasitosis. An inflammatory leukogram has been reported for neoplastic or infectious processes (babesiosis, PIF). Analysis of ascitic fluid revealed color changes that varied depending on the type of hepatopathy from pink to straw yellow in inflammatory to bloody processes in neoplastic processes with associated inflammation.

In dogs diagnosed with neoplastic processes, the necropsy examination showed metastasis to the liver of head tumors of the pancreas, stomach, intestine or kidney.

Cytological examination of ascitic fluid in viral diseases (feline infectious peritonitis - PIF) showed in most cases the presence of inflammatory cells: numerous degenerated neutrophils, foamy-looking macrophages or cytophagocytosis, rare lymphocytes and plasmacells, rare red blood cells and erythrophagocytosis and an eosinophilic background due to the abundance of proteins. Ultrasonography of the liver of the patients studied allowed the identification of both diffuse morphological changes that corroborated with data obtained from other categories of tests allowed the diagnosis to focus on the evolution of hepatopathy and obvious organ damage in advanced stages, by identifying a wide range of physical and functional changes. In all dogs with babesiosis that showed neurological signs, EEG examination of brain activity showed epileptiform discharges.

Chapter eight describes a study on classical drug therapy of liver disease in 23 dogs and 4 cats that were divided into 3 groups according to the etiopathogenesis of the reflected symptoms: ascites, jaundice and cholestasis.

Drug treatment was initiated in order to improve the affected liver function. A positive therapeutic result was obtained after therapy with antioxidants of plant origin in mild and moderate forms of liver disease.

In the case of pathologies in the terminal stage (liver cirrhosis, neoplasia), the classic drug therapy associated with hepatoprotective phytopreparations had a palliative character, with the temporary improvement of the quality of life.

Chapter nine, "Research on auxiliary phytotherapy of hepatopathies in dogs and cats" is structured in two subchapters.

The first subchapter estimates the hepatoprotective role of some phytopreparations and products of mineral origin, respectively: silymarin, curcumin, sea buckthorn and zeolite in different hepatopathies in 33 patients (25 dogs and 8 cats) divided into 3 groups depending on the clinical condition expressed. In all patients in the studied groups, there was a significant improvement in clinical status, liver transaminases and biochemical indices of cholestasis (alkaline phosphatase).

Second subchapter describes the retrospective evaluation of the effects of complementary treatment in 18 patients (13 dogs and 5 cats) at one month and six months after initiating outpatient treatment with associations of antioxidant drugs, such as: silymarin, sea buckthorn oil, vitamin E, pentoxifylline with acetylcysteine, coenzyme Q10 and choleretics: ursodeoxycholic acid, artichoke extract (Anghiol). The positive therapeutic effect was observed in mild and moderate forms of liver disease, in case of severe liver disease, phytotherapeutics had a palliative character expressed by transient decrease in clinical signs and temporary improvement in quality of life or no therapeutic response, with evolution to exitus (4 deaths).

As concluding remarks, we mention that phytotherapy had a favorable result in mild and moderate forms of liver disease. In the case of severe liver disease, phytotherapy was palliative, with a transient decrease in clinical signs and a temporary improvement in quality of life or was without a therapeutic response.

The improvement in the clinical condition of the patients was confirmed by the significant improvement of the hepatic functional parameters (decrease of ALT, AST, ALP and GGT). In patients with good therapeutic responses, it is necessary to establish a maintenance therapy with periodic ultrasound and biochemical monitoring of liver indices.

PARTEA I
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII
ETIOPATOGENEZEI, DIAGNOSTICULUI ȘI TERAPIEI
HEPATOPATIILOR LA CÂINI ȘI PISICI

PART I
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE OF
ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND THERAPY OF
HEPATOPATHIES IN DOGS AND CATS

CAPITOLUL 1

CUNOȘTINȚE PRIVIND INSUFICIENȚA HEPATICĂ ÎN MEDICINA VETERINARĂ

CHAPTER 1

KNOWLEDGE REGARDING HEPATIC FAILURE IN VETERINARY MEDICINE

Ficatul joacă un rol homeostatic fundamental în organism, fiind implicat în orchestrarea metabolismului proteic, lipidic, glucidic, bilirubinei și a carbohidraților, în ureogeneză, sinteza albuminei, acizilor grași și a majorității factorilor de coagulare, depozitarea și activarea vitaminelor, inactivarea hormonilor și a medicamentelor, eliminarea toxinelor endo și exogene, menținerea volemiei și supravegherea imunitară. Topografia ficatului între tractul gastrointestinal și circulația sistemică contribuie la exercitarea rolurilor sale în digestie, detoxifiere și supraveghiere imună, dar, în același timp, îl face vulnerabil la numeroase toxine și îl predispune la efectele secundare ale altor disfuncții de organe (O'Neill Emma, 2020).

În stadiile incipiente ale afecțiunilor hepatice simptomatologia este insidioasă datorită capacității regenerative a ficatului de a-și păstra funcțiile sale chiar dacă 30% din parenchimul său este lezat (Gill and Sterling, 2001; Boghian și Solcan, 2012; Washabau and Day, 2013). Toate aceste caracteristici ale ficatului au un impact deosebit asupra exprimării clinice, simptomele unei hepatopatii manifestându-se odată cu depășirea capacității de regenerare a ficatului.

În medicina umană și veterinară, definiția insuficienței hepatice este precizată ca fiind o prăbușire bruscă sau tardivă a funcțiilor hepatocelulare cauzată de acțiunea agresivă a unor factori etiopatologici variați.

Tabloul clinic al decompensării funcțiilor ficatului este exprimat prin forme acute și cronice.

Insuficiența hepatică acută este o patologie gravă, cu leziuni la nivelul parenchimului hepatic de citonecroză, colestază intrahepatică și steatoză. Forma cronică a insuficienței hepatice este ilustrată clinic în funcție de gradul de dezechilibru funcțional hepatic și etapa evolutivă a bolii (latentă, manifestă și terminală).

Semnele clinice ale bolii hepatice sunt nepatognomonice, aceleași simptome se pot întâlni și în cazul afectării altor sisteme de organe precum cele neurologice, digestive, hematologice și renale (tabelul 1.1).

Tabel 1.1/Table 1.1

Manifestările clinice generale ale insuficienței hepatice la animalele de companie/General clinical manifestations of hepatic failure in pets
 (după Sherding, 1995; Ettinger and Feldman, 2006; Falcă și colab., 2011)/
 after Sherding, 1995; Ettinger and Feldman, 2006; Falcă et al., 2011)

Semne clinice	Patogeneză	Alte cauze
Gastrointestinale Vomismen Diaree Steatoză Melenă	Stimularea centrului bulbar Ulceratii gastrointestinale Malabsorție Hipertensiune portală Deficit de pigmenți biliari Grăsimi nedigerate	Afecțiuni gastrointestinale și sistemice Dieta
Neurologice Modificări comportamentale Slăbiciune, anorexie, letargie Ptialism (pisică) Dezorientare→stupoare→comă Iritabilitate/agresiune Convulsii	Encefalopatie hepatică	Afecțiuni cerebrale Afecțiuni metabolice Hipoglicemie Intoxicații Insuficiență renală cronică Parazitism intestinal Boli virale
Renale Poliurie/polidipsie Polakiurie, strangurie, disurie Bilirubinurie	Encefalopatie hepatică Polidipsie primară ↑ Ureei hepatice ↑ Cortizolului circulant Biurat amoniu urolitiază	Diabet zaharat Nefropatii Insuficiență renală cronică Insuficiență cardiacă Hipercalcemie Hiperadrenocorticism Piometru Medicamente
Hematologice Mucoase aparente palide Peteșii Echimoze	Hemoragii Deficit de sinteză a factorilor de coagulare II, V, VII, IX, X	Anemii de diferite etiopatologii CID Traumatisme
Icter	Deficit în preluarea, conjugarea și excreția bilirubinei	Hemoliză masivă Colestază
Hepatomegalie	Hiperplazie nodulară Neoplazii Degenerescență lipidică Amiloidoză	Insuficiență cardiacă dreaptă Anemie
Ascită	Hipertensiune portală Pierderi de limfă în ciroză Ocluzii venoase	Insuficiență cardiacă dreaptă Hipoproteinemii Efuziuni paraneoplazice

Manifestările clinice comune bolilor hepatice cu exprimare acută sau cronică sunt: icterul, ascita, encefalopatia hepatică și coagulopatia.

1.1. Sindromul icteric

Icterul este simptomul cardinal al insuficienței hepatice, caracterizat prin colorația galbenă a tegumentelor și a mucoaselor datorită excesului de pigmenți biliari din ser. Răspunsul clinic al icterului apare în momentul când hiperbilirubinemia depășește 2-3 mg/dL (35-50 $\mu\text{mol/L}$), de 5-10 ori mai mult față de valoarea normală. Spre deosebire de alte simptome nespecifice, precum inapetența, letargia, sindromul de slăbire, vomiturii, diareea și deshidratarea, sindromul de icter are o specificitate mare, fiind cauzat de deficitul în captarea, conjugarea sau excreției bilirubinei la nivel hepatic (Morgan, 2008; Washabau and Day, 2013; Weingarten and Sande, 2015).

Bilirubina se formează în celulele reticuloendoteliale din splină și ficat (celulele Kupffer), prin degradarea enzimatică a hemului (fig. 1.1). Bilirubina liberă (neconjugată, indirectă) este transportată în ser legată de albumină, fiind insolubilă în apă și nu se filtrează glomerular (Botnaru, 2006).

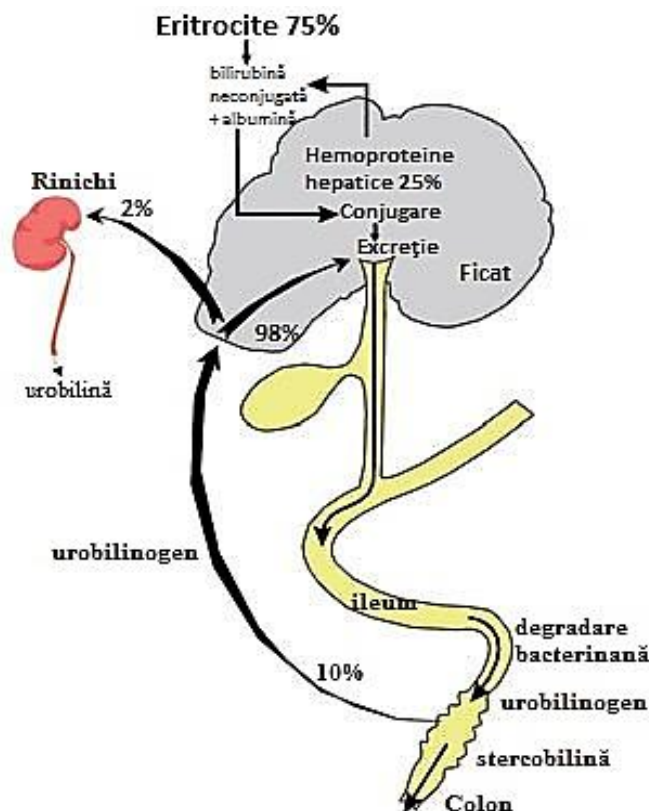


Fig. 1.1. Metabolismul bilirubinei/ Bilirubin metabolism
(după/after Steiner, 2008)

Metabolismul hepatic al bilirubinei cuprinde trei etape:

1. preluarea bilirubinei de către hepatocit, la polul sinusoidal, prin disocierea de pe albumină și transportul ei la microzomi, cuplată cu o proteină citoplasmatică - ligandina (proteina Y, glutathiontransferaza);
2. conjugarea bilirubinei cu acidul glucuronic în microzomii hepatocitului, în prezența enzimei glucuronil-transferaza; bilirubina conjugată directă devine hidrosolubilă (se filtrează glomerular);
3. excreția bilirubinei conjugate la polul biliar al hepatocitului prin consum de energie; depășirea capacității de conjugare hepatică determină refularea bilirubinei în circulație determinând hiperbilirubinimie (Botnaru, 2006).

Bilirubina conjugată (directă) ajunge în bilă și apoi în intestine unde sub acțiunea enzimelor florei bacteriene se transformă în bilirubină liberă (neconjugată) și apoi în urobilinogen (compus hidrosolubil). O parte din acesta se elimină cu fecalele, fiind transformat în stercobilinogen. O altă parte a urobilinogenului (10%) se reabsoarbe în ciclul enterohepatic. Din această fracție reabsorbită o parte este reexcretată în bilă, iar alta (2%) se elimină renal (Rothuizen, 2006).

În serul animalelor sănătoase este prezentă doar bilirubina neconjugată. Câinii, în special masculii, au sisteme enzimactice renale necesare pentru producerea și conjugarea bilirubinei, astfel încât prezența bilirubinuriei în probele urinare la câini este normală spre deosebire de pisici unde bilirubinuria asociată cu hiperbilirubinemia indică o patologie de origine hepatică. Bilirubina este neurotoxică fiind implicată în encefalopatia hepatică și împreună cu sărurile biliare este citotoxică, determinând hepatoza secundară colestazei prelungite (Solcan și colab., 2005; Steiner, 2008; Rothuizen, 2009).

Cantitatea de urobilinogen crește în caz de hemoliză, reabsorbție intestinală crescută (constipație, infecții de natură bacteriană) și de preluare hepatocitară dereglată (boli hepatocelulare). În cadrul hepatitelor virale acute la oameni, urobilinogenul crescut sugerează o insuficiență hepatică. Obstrucția căilor biliare, reabsorbția scăzută în intestin (diaree cronică, alterarea florei intestinale) și insuficiența renală cronică provoacă scăderea excreției urinare de urobilinogen (Botnaru, 2006).

Corespunzător etiopatogenezei hiperbilirubinemiei se disting:

- icter prehepatic sau hemolitic (exces de producere a bilirubinei);
- icter hepatic sau hepatocitar (alterarea preluării, conjugării și excreției bilirubinei);
- icter extrahepatic sau mecanic (obstructiv, colestatic);
- ictere mixte (Boghian și Solcan, 2012).

În icterul hemolitic și cel mecanic valorile testelor funcțiilor hepatice sunt fiziologice, spre deosebire de cel hepatocelular unde se remarcă pozitivarea acestora (Falcă și colab., 2011).

Orientarea diagnosticului diferențial al diferitelor tipuri de icter este ilustrat în tabelul 1.2.

Tabel 1.2/Table 1.2

Criterii de diagnostic diferențial în sindromul de icter
Differential diagnosis criteria in jaundice syndrome
(după Bârză și colab., 1992, modificat/after Bârză et al., 1992, modified)

Tipuri de icter	Mecanic	Hepatic	Hemolitic	Fals
Culoarea tegumentului și a mucoaselor	Verzuie	Oranj (icter franc)	Citrin (subicter)	Subicter
Defecarea și materiile fecale	Constipație Fecale dure, decolorate Steatoree	Tendință la diaree	Fecale supracolorate	-
Semne nervoase	Prurit Colici false	Abatere Comă Rar excitație	Abatere	-
Examenul sângelui Hemostaza	Sindrom hemoragipar ↑BD ↑ALP ↑VSH	↑BT Hemoragii Disproteinemie ↓VSH	Anemie hemolitică Hemoglobinemie ↑VSH ↑BI	Plasmă gălbuie
Teste funcționale hepatice	Negative	Pozitive	Negative	Negative
Cordul și respirația	Tendință la accelerare	Tendință la rărire	Accelerate	-
Temperatura	Uneori crescută	Tendință la scădere	Diferită	-
Alte criterii	Date clinice biliare	Date clinice hepatice	Anemie hemolitică	-

1.2. Sindromul de ascită (hipertensiunea portală)

Ascita este o manifestare clinică cu prognostic negativ la câinii diagnosticați cu hepatite cronice, caracterizată prin acumularea în cavitatea abdominală a unui lichid neinflamator datorită hipoalbuminemiei, hipertensiunii venoase portale și stazei limfatice. (Solcan și colab., 2005; Raffan *et al.*, 2009; Sporea și Goldiș, 2012).

Diagnosticul se pune pe baza examenului clinic, imagistic (radiologic și ecografic) coroborat cu paracenteza exploratorie care permite evaluarea ascitei în funcție de evoluția procesul patologic (tabelul 1.3).

Tabel 1.3/ Table 1.3

**Diagnostic diferențial al lichidului ascitic/Differential diagnosis of ascitic fluid
(după Hebert and Bulloiot, 2010; Sherding, 2013)**

Tipul de fluid	Transudat pur	Transudat modificat	Exsudat aseptice	Exsudat septic
Aspect	Clar Incolor	Sero - hemoragic	Tulbure spre opac Sero - hemoragic Galben închis, verde Hemoragic, purulent	
Densitatea	$\leq 1,013$ -1,018	$>1,013$ -1,018	$>1,018$	
Proteine totale g/dL	$< 2,5$ g/dL	2,5-5,0g/dL	$>2,5$ g/dL	
Celularitate (cel/ μ L)	1000 -1500/ μ L	<5000 -7000/ μ L	>5000 / μ L	
Tipuri de celule	Mezoteliale rare	Mezoteliale Neutrofile nedegenerative Macrofage Limfocite Hematii Celule neoplazice	Mezoteliale, Neutrofile nedegenerative Macrofage, Limfocite Celule neoplazice	Neutrofile degenerate, Bacterii
Etiologie	Hipoalbuminemie Hipertensiune portală presinusoidală	Hipertensiune portală Postsinusoidală PIF Neoplazii abdominale (carcinom sau sarcom)	Peritonită infecțioasă felină Peritonită biloasă Neoplazii Tromboză Torsiune splenică/gastrică Traumatisme Hepatopatii cronice Perforații intestinale	

În faza preascitică se constată din punct de vedere clinic dispepsie, astenie, slăbire, anemie, meteorism. Ulterior, în faza ascitică apare distensia abdominală (abdomen de batracian), fluctuație la balotare cu senzația de bloc de gheață în apă, matitate la percuție, dispnee, dilatația vaselor abdominale (păianjen vascular) (Solcan și colab., 2005; Falcă și colab., 2011).

Pentru transsudatul din cadrul hepatitei cronice este specific caracterul serocitrin al lichidului ascitic cu densitatea de $\leq 1,013 - 1,018$, albumina serică $\leq 1,5$ g/dL, reacție Rivalta negativă, celularitate $< 1000 - 1500/\mu$ L și steril din punct de vedere bacteriologic. Virarea spre exsudat sugerează transformare neoplazică sau suprainfectarea lichidului ascitic.

Diagnosticul diferențial al ascitei în cadrul hepatitei cronice se face față de maladiile care conduc spre acumularea lichidului în cavitatea peritoneală (insuficiența cardiacă, sindromul nefrotic, piometru, etc.).

1.3. Encefalopatia hepatică

Encefalopatia hepatică este un sindrom neurologic ce apare ca urmare a reducerii funcției hepatice de detoxifiere, deficitului unor enzime din ciclul ureei sau a șuntului portosistemic. Clinic se observă în hepatitele cronice, ciroză, hipoplazia venei portale, hepatita lobulară disecantă și tromboza venei portale.

Pisicile datorită dependenței față de unii aminoacizi esențiali (arginina) pot manifesta encefalopatie hepatică în formele severe de lipidoză hepatică (Center *et al.*, 1993; Little, 2012; Verbrugghe *et al.*, 2013).

Printre factorii declanșatori ai encefalopatiei hepatice sunt: hemoragia gastrointestinală, infecțiile, alterarea barierei hemato-encefalice, constipația rebelă, administrarea sedativelor sau a tranchilizantelor, abuzul proteic, deficitul de zinc și de ciancobalamină, hipokalemia, hiponatremia, alcaloza metabolică, insuficiența renală (Battersby *et al.*, 2005; Cullen *et al.*, 2006; Saldago and Cortes, 2013). O serie de substanțe rezultate în urma proceselor digestive cum ar fi amoniacul, diverși aminoacizi (fenilalanina, tirozina, triptofanul), acizi grași cu lanț scurt, mercaptanul, amine biogene, indoli și scatoli au fost incriminați a fi cauza encefalopatiei hepatice.

Rolul principal în etiopatogeneza encefalopatiei hepatice se consideră că îl are amoniacul care este metabolizat până la glutamină în astrocite, reacție catalizată de către glutamin-sintetază. Creșterea osmolarității celulare după acumularea rapidă a glutaminei cauzează edem cerebral, hiperemie și creșterea presiunii intracraniene în insuficiența hepatică acută. Glutamina, acizii grași cu lanț scurt, aminoacizii aromatici și mercaptanii sunt inhibitori ai pompei de Na^+/K^+ , dar și dezechilibrul între neurotransmițătorii inhibitori și excitatori pot explica acest sindrom (Washabau and Day, 2013; Saldago and Cortes, 2013).

Simptomatologia este mai evidentă după masă bogată în proteine și se caracterizează prin episoade de dromomanie, ataxie, mers în manej, vocalizări neobișnuite, agresivitate, agitație, tremurături, tulburări de vedere, ptialism (în special la pisică), sprijinirea cu capul de obiectele din jur și pot evolua până la depresie, stupoare și comă sau crize epileptiforme. Anomaliile congenitale cum ar fi șuntul portosistemic și deficitul enzimatic din ciclul ureei se manifestă în jurul vârstei de 1 an (Steiner, 2008; Ober, 2014).

Diagnosticul de certitudine se obține în urma rezultatelor biochimice ale sângelui care relevă o creștere importantă a enzimelor hepatice, hipoproteinemie, hipoalbuminemie hipoglicemie, hipocolesterolemie și creșterea timpului de coagulare, iar examenul ecografic decelează modificările specifice afecțiunii hepatice. Examenul electroencefalografic este nespecific și se caracterizează printr-o predominanță a undelor lente cu amplitudine mare. Examenul biochimic al lichidului cefalorahidian indică un nivel ridicat al glutamatului, glutaminei și acizilor aromatici. Histopatologic se observă degenerări neuronale ischemice, polimicrocavități la nivelul stratului de mielină în special la nivelul cortexului,

putând fi afectați cerebelul, trunchiul cerebral și măduva. Leziunile simetrice bilaterale sunt considerate a fi consecința edemului citotoxic (Vite and Braund, 2006; Saldago and Cortes, 2013).

Diagnosticul diferențial se face față de encefalopatiile metabolice cauzate de uremie, sepsis, hipoxie, hipoglicemie, cetoacidoză, disfuncții tiroidiene, hipercapnie, edem cerebral, deficiența de cobalamină (câine) și tiamină (pisică), tumori cerebrale, infecții (abcese cerebrale, meningite bacteriene, fungice și virale), hemoragii intracraniene, epilepsie idiopatică, ischemie, intoxicații. (Saldago and Cortes, 2013).

1.4. Coagulopatia

La nivel hepatic se produc proteinele procoagulante, anticoagulante și fibrinolitice. Cu excepția factorului von Willebrand, hepatocitele sintetizează cei mai mulți dintre factorii de coagulare, inclusiv fibrogenul, protrombina, factorii V, VII, IX, X, XI, XIII și inhibitorii coagulării (antitrombina III, proteina C, S).

Afectarea funcțiilor hepatice poate antrena alterări complexe ale hemostazei: deficit în biosinteza factorilor coagulării și inhibitori, sinteza de factori anormali cu deficite funcționale, deficit în procesul de clearance plasmatic al factorilor coagulării activați, accelerarea distrucției factorilor coagulării, trombocitopenie, trombocitopatie. Hemoragiile digestive reprezintă o complicație a insuficienței hepatice (Washabau and Day, 2013).

Deși testele de coagulare sunt rareori utile în hepatopatii, exceptând insuficiența hepatică acută, lipidoza hepatică la pisică, limfoamele hepatice la pisică și câine, obstrucția biliară totală sau coagularea intravasculară diseminată, ele sunt necesare efectuării procedurilor invazive de diagnostic (biopsia hepatică).

Timpul de protrombină (TP) și timpul de activare a tromboplastinei parțiale (APTT) apare prelungit în hepatopatii (de 1,3 - 1,4 ori față de valorile normale) și în urma administrării de anticoagulante, iar valorile fibrinogenului pot fi normale sau ușor crescute în primele faze ale afectării ficatului și să scadă în fazele avansate.

Trombocitopenia din insuficiența hepatică este o consecință a coagulării intravasculare diseminate sau supresiei sintezei trombopoetinei. La apariția coagulopatiei poate contribui deficitul de vitamina K, în special la pisicile cu colestată unde apare un deficit de secreție a sărurilor biliare, emulsificare și micelizare a lipidelor și de absorbție a vitaminelor liposolubile (Ettinger *et al.*, 2010; Washabau and Day, 2013).

CAPITOLUL 2

CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND DIAGNOSTICUL

AFECȚIUNILOR HEPATICE LA CÂINI ȘI PISICI

CHAPTER 2

GENERAL CONSIDERATION ABOUT DIAGNOSIS OF

HEPATIC AFFECTIONS IN DOGS AND CATS

Diagnosticul afecțiunilor ficatului în medicina veterinară respectă aceleași deziderate aplicabile pentru orice altă patologie, bazându-se pe o corelare a datelor obținute din anamneză, examenul clinic și rezultatele testelor paraclinice.

În cazul suspiciunii existenței unei afecțiuni cu impact hepatobiliar, culegerea datelor anamnetice și examenul clinic general trebuie să urmărească identificarea factorilor de risc și manifestările clinice care avertizează și acompaniază dezvoltarea unei insuficiențe hepatice.

Investigațiile clinice și paraclinice nu au o specificitate sau sensibilitate maximă, succesul diagnosticului și implicit al terapiei, fiind rezultatul utilizării judicioase a informațiilor obținute prin toate aceste metode, adesea fiind necesară folosirea repetată a unor baterii de teste. Clinicianul trebuie să aibă în vedere că leziunea hepatică poate fi fără ecou biochimic iar un rezultat izolat, anormal al unui test funcțional hepatic poate fi lipsit de semnificație.

Marile metode semiologice sunt de cele mai multe ori insuficiente în recunoașterea evoluției patologiilor de natură hepatică, exceptând cele cronicizate și grave care reflectă consumarea rezervelor funcționale ale organului.

În concluzie, examinarea unui pacient suspect de boală hepatică presupune o abordare complexă, beneficiind poate mai mult decât în cazul oricărei alte patologii de aportul anamnezei, examenului clinic, explorărilor de laborator și imagistice în egală măsură, un rol important având examenului histologic.

2.1. Diagnosticul clinic

Anamneza reprezintă etapa esențială din cadrul examenului medical în ceea ce privește obținerea datelor care ar pune în lumină stabilirea diagnosticului pozitiv. În particular, în cazul pacienților canini și felini, unele aspecte pot sugera prezența unei patologii hepatice în funcție de predispoziția de rasă, vârsta și sexul la care apare boala, condițiile și modalitatea de instalare a suferinței sau alte evenimente patologice. Practic, majoritatea afecțiunilor cu componentă sistemică pot determina modificări hepatice. Ca urmare, în antecedentele personale ale pacientului, o importanță deosebită are momentul apariției semnelor clinice și modul de manifestare (acut sau progresiv), condițiile de viață, prezența altor animale colocatare, dieta, statusul vaccinal (identificarea hepatitelor virale cu

posibilă evoluție spre cronicizare și ciroză hepatică), înregistrarea bolilor diagnosticate anterior consultației și a tratamentelor cu potențial hepatotoxic (antiinflamatorii nesteroidiene, fenobarbital, etc.), dacă animalul a fost supus recent unei intervenții chirurgicale, existența unor traume și accidente petrecute de-a lungul existenței (Center, 1996).

Inspecția generală oferă elemente utile de diagnostic și prognostic. Se va urmări aspectul regiunii epigastrice, în special deformarea în marginea infero-posterioară a hipocondrului drept, se va aprecia culoarea tegumentelor și a mucoaselor aparente (icter, subicter, peteșii, sufuziuni); prezența tulburărilor digestive (diaree/constipație), aspectul fecalelor (statoaree/melenă), frecvența vomitărilor și culoarea conținutului emetizat, inapetența, distensia și durerea abdominală. La nivel urinar se vor urmări modificările de culoare ale urinei (la debutul icterului urina devine portocalie-maronie sau maron-închis iar dacă este prezentă hemoliza intravasculară apare hemoglobinuria), stranguria (în urolitiaza cu cristale amoniu biurat), poliuria. De asemenea, se vor urmări prezența semnelor neurologice (sommolență, agitație, amauroză, ptialism la pisică), se va evalua gradul de deshidratare, hipovolemia, prezența eventualelor edeme și ascitei.

Prin **palparea** abdominală bimanuală, penetrantă sau prin glisare a ficatului se vor aprecia durerea (în hepatite, colecistite), modificările de formă și dimensiune (hepatomegalie), prezența unor formațiuni patologice pe suprafața organului (abcese, granuloame, tumori hepatice) și senzația de val sau de bloc de gheață (ascită). La **percuție** se apreciază sensibilitatea dureroasă, matitatea orizontală deplasabilă (ascită), mărirea ariei de percuție (tumori, hepatomegalie) sau micșorarea ei (ciroză) (Vulpe, 2008).

La **ascultația** cordului se poate aprecia o bradicardie relativă ca urmare a efectului vagotonizant dependent de colalemie iar **termometria** poate evidenția o normotermie cu tendință spre hipotermie ca expresie a dezechilibrului termogenetic (legat de disfuncțiile metabolice), scăderea funcției antitoxice și a autointoxicațiilor hepatogene sau febră ca expresie a inflamației (Sauciuc, 2006; Falcă și colab., 2011).

2.2. Diagnosticul paraclinic al afecțiunilor hepatice la carnivorele de companie

2.2.1. Examen paraclinic generale

a. Examenul hematologic

Hepatopatiile pot determina anemii ușoare spre moderate. O anemie mai severă poate fi cauzată de boli primare hemolitice asociate cu icter, afecțiuni hepatice secundare unor hemoragii (traumatisme, pelioza și amiloidoza hepatică) sau de sângerări gastro-intestinale secundare hipertensiunii portale.

Microcitoza apare la câinii cu șunt portosistemic (SPS) și în hepatita cu acumulare de fier. S-au observat în hepatopatii modificări variabile de formă (poikilocitoză), cu acantocite (eritrocite cu marginea neregulată în spiculi) sau celule tip „țintă”. Anemia hemolitică microangiopatică cu prezența fragmentelor de eritrocite (schizocite) poate fi asociată cu bolile neoplazice hepatice/splenice benigne sau maligne și inflamatorii. Creșterea numărului de leucocite din sânge poate fi cauzată de un proces infecțios acut (leptospiroză), boli hepatice inflamatorii cronice și neoplazii cu necroze nodulare (Villiers *et al.*, 2005).

Trombocitopenia din insuficiența hepatică este o consecință a coagulării intravasculare diseminate sau supresiei sintezei trombopoetinei. La apariția coagulopatiei poate contribui deficitul de vitamina K, în special la pisicile cu colestază unde apare un deficit de secreție a sărurilor biliare, emulsificare și micelizare a lipidelor și de absorbție a vitaminelor liposolubile.

b. Examenul biochimic al serului

Rolul testelor funcționale hepatice (TFH) este de a pune în lumină gradul de afectare hepatică, fiind folosite ca teste control în detectarea unei eventuale disfuncții hepatice oculte. Unele TFH, cum ar fi măsurarea nivelului aminotransferazelor sau a activității fosfatazei alcaline, nu sugerează expres funcția hepatică, ci pot reflecta pe lângă lezarea țesutului hepatic sau obstrucții biliare, afecțiuni extrahepatice localizate la nivelul sistemului osos, muscular sau cardiovascular (Center, 2007). Deși TFH sunt frecvent lipsite de sensibilitate și specificitate, totuși au o mare utilitate, oferind posibilitatea evaluării noninvazive a pacienților hepatici, în special a celor asimptomatici, anicterici cu hepatopatie care evoluează subclinic, fiind utile în evaluarea severității hepatopatiei, a prognosticului bolii, a răspunsului la tratament și a eventualelor ajustări terapeutice (Lidbury and Suchodolski, 2016).

Profilul biochimic al funcțiilor ficatului are următoarea structură:

➤ parametrii care evaluează gradul de citoliză și colestază hepatică: ALT (alanin - amino transferaza), AST (aspartat - aminotransferaza), ALP (fosfataza alcalină), GGT (gamma - glutamiltransferaza), BT (bilirubina serică) și

➤ parametrii care atestă capacitatea de sinteză și detoxifiere a ficatului: proteinele totale, ureea, glucoza serică, albumina, colesterol, acizii biliari (Solcan și colab., 2005).

Avându-se în vedere limitele TFH, se încearcă abordarea unor markeri mult mai sensibili decât ALT și AST în detectarea dezechilibrelor funcționale hepatice, cu un timp de înjumătățire plasmatic scurt pentru identificarea precoce a gradului de leziune hepatocelulară, monitorizarea progresiei bolii sau a răspunsul terapeutic (Lidbury and Suchodolski, 2016).

Un marker potențial al leziunilor hepatocelulare la câini și pisici ar fi dozarea activității enzimice a glutatión-S-transferazei (GST) (Ozer *et al.*, 2008).

Glutation-S-transferaza alfa (GSTa) este una dintre cele patru izoenzime GST produse de către hepatocite (Coles *et al.*, 2001). Într-un studiu prin care s-au indus leziuni hepatice acute la șobolani, s-au observat creșteri semnificative ale concentrației serice a GST față de activitatea ALT și AST (Giffen *et al.*, 2002).

La om, GSTa are un timp de înjumătățire mai scurt decât ALT sau AST (Knapen *et al.*, 2000). Sunt însă necesare studii mai aprofundate pentru a se determina dacă GSTa are utilitate ca marker al leziunilor hepatocelulare la câini și pisici (Lidbury and Suchodolski, 2016).

Moleculele de micro-ARN circulant prezintă promisiuni de markeri ai leziunilor hepatice induse de medicamente, fibroză, carcinom hepatocelular, virusurile hepatitelor C și B, coleastă și steatoza hepatică nealcoolică la om (Arrese *et al.*, 2015). La oameni, consumul moderat de etanol determină o creștere măsurabilă a micro-ARN-ului circulant, fără creșterea activității serice a ALT (McCrae *et al.*, 2015). Micro-ARN-ul promite a fi un marker timpuriu și mai sensibil decât activitățile serice ale ALT în detectarea necrozelor hepatice induse de cupru la câini (Dirksen *et al.*, 2016).

Sunt necesare studii suplimentare care să evalueze utilitatea micro-ARN-urilor circulante ca markeri de diagnostic a bolii hepatice canine și feline înainte de utilizarea lor în practica clinică (Arrese *et al.*, 2015).

Proteina C reactivă este o proteină anticoagulantă plasmatică care este sintetizată de către ficat. Într-un studiu efectuat la câinii cu boală hepatică primară, activitatea proteinei C a fost scăzută la animalele diagnosticate cu șunt porto-sistemic congenital (SPSC) sau dobândit, insuficiență hepatică și hepatită cronică.

La câinii cu SPSC, activitatea proteinei plasmatice C a crescut după atenuarea șuntului. Acest lucru sugerează activitatea proteinei C ca marker al funcției hepatice și perfuziei hepatocelulare (Toulza *et al.*, 2006; Șerban și Codreanu, 2010).

În mod obișnuit, singura metodă acceptată pentru evaluarea fibrozei hepatice este evaluarea histopatologică a specimenelor de biopsie hepatică. La pacienții umani s-a dovedit utilitatea testelor neinvazive pentru fibroza hepatică (Baranova *et al.*, 2011). Fibroza hepatică reprezintă un proces caracterizat printr-o depunere în exces de matrice conjunctivă extracelulară la nivelul parenchimului hepatic. Componenta extracelulară include colageni fibrilari și nefibrilari, glicoproteine, matrice de metaloproteineaze și inhibitori de țesut ai metaloproteinelor (Lotersztajn *et al.*, 2005). Principiul din spatele markerilor serici direcți ai fibrozei hepatice este că o parte dintre aceste componente extracelulare se scurg în fluxul sanguin în timpul fibrozei hepatice (Baranova *et al.*, 2011). Dintre markeri fibrozei hepatice care au fost studiați la pacienții umani, acidul hialuronic s-a raportat a fi cel mai promițător, cu o sensibilitate de 75% - 87% și specificitate de 80% - 100% de a decela pacienții cu fibroză ușoară de cei cu fibroză moderată până la severă (Plebani and Basso, 2007).

Există studii care sugerează utilitatea acidului hialuronic seric în diagnosticarea fibrozei hepatice canine. Într-un studiu s-a constatat creșteri ale concentrațiilor de acid hialuronic seric la pacienții canini cu boală hepatică cirotică față de cei cu boală hepatică necirotică, câinii sănătoși sau cu boală extrahepatică (Kanemoto *et al.*, 2009). Concentrațiile serice ale acidului hialuronic sunt crescute la câinii cu șunturi portosistemice congenitale (Seki *et al.*, 2010).

Factorul de transformare și de creștere *beta 1* (TGF *Beta 1*) este o citokină pro-fibrotică cu niveluri plasmatiche crescute la câinii cu fibroză hepatică, fiind posibilă folosirea acestuia ca biomarker. La om, a fost demonstrată o corelație între concentrațiile plasmatiche ale acestei citokine și progresia fibrozei (Kanzler *et al.*, 2001). Este important de observat că la pacienții umani acești markeri direcți ai fibrozei nu sunt specifici fibrozei hepatice și pot fi crescuți atunci când apare fibroza și la nivelul altor organe, de exemplu la pacienții cu pancreatită cronică (Baranova *et al.*, 2011).

c. Examenul paraclinic al urinei

Bilirubina coajungată apare în urină doar în condiții patologice, fiind un semn timpuriu de afectare hepatocelulară sau obstrucție biliară. Prezența sau absența bilirubinei în urină este utilizată în diagnosticul diferențial al icterului.

Urobilinogenul are valori crescute în afecțiunile asociate cu icter hemolitic și insuficiență hepatică. În cazul obstrucției complete a căilor biliare, urobilinogenul este absent în urină, deoarece bilirubina este împiedicată să ajungă în intestin.

Glucozuria apare în mod specific în diabet, alte patologii asociate cu aceasta fiind hipertiroidismul, acromegalie, sindromul Cushing, afecțiuni hepatice și pancreatice, traumatisme cerebrale, alterarea reabsorbției tubulare a glucozei.

Litiaza cu urații de amoniu este determinată de metabolismul anormal al acidului uric și hiperamonemiei. Urații au formă de cristale sferice cu prelungiri aciculare (asemănător învelișului unei castane). Urina este tulbure de culoare cărămidă și apare la două treimi din câinii diagnosticați cu șunt porto-sistemic (Villiers *et al.*, 2005).

2.2.2. Examen paraclinic speciale

a. Examenul lichidului ascitic

Puncția abdomenului (paracenteza exploratorie) se realizează cu ace sau catetere speciale în funcție de talia animalului examinat, locul de elecție este în punctul decliv abdominal, la jumătatea distanței dintre ombilic și graset, lateral de linia albă. După recoltarea în vacutainere tip EDTA, lichidul de puncție obținut se examinează din punct de vedere macroscopic (se apreciază cantitatea, culoarea, vâscozitatea); microscopic (examen citologic) și biochimic (dozarea proteinelor și

diferențierea exsudatului de transudat). Un exsudat impune un examen bacteriologic/serologic (peritonita infecțioasă felină).

Analiza lichidului de puncție încadrează lichidele în:

- Transudat: lichid clar, incolor, celularitate $< 1000 /\mu\text{l}$ (celule mezoteliale rare), proteina sub $2,5 \text{ g/dL}$ iar densitatea specifică $< 1,018$. Transudatele pot fi urmarea insuficienței hepatice cronice cu hipoalbuminemie, hipertensiune venoasă portală și stază limfatică, afecțiunilor glomerulare, malabsorbției intestinale, enteropatiei exudative, pierderilor de proteine, obstrucție limfatică, etc.

- Transudat modificat: lichid sero- hemoragic cu celularitate $> 5000/\mu\text{l}$ (celule mezoteliale, neutrofile nedegenerative, macrofage, limfocite, hematii și neoplazice), cantitatea de proteine $\geq 2,5 \text{ g/dl}$, densitatea specifică între $1,018 - 1,025$. Transudatul modificat apare în cazul insuficienței hepatice cronice, insuficiență cardiacă dreaptă, sindromul Budd-Chiari, hipoplazia intrahepatică a venei porte, tromboză portală cronică, peritonita infecțioasă felină sau neoplazii (carcinom sau sarcom).

- Exsudat septic: lichid tulbure spre opac, sero – hemoragic sau de culoare galben închis sau verde, bogat în celule (neutrofile nedegenerative, macrofage, limfocite, celule neoplazice), proteine $\geq 2,5 \text{ g/dl}$ și densitatea specifică de $1,020 - 1,031$. Se observă în ulcerul perforat, peritonita bilioasă, ruptură de piometru, etc.

- Exsudat aseptice: lichid clar, sero-hemoragic, galben citrin sau verzui, celularitate sub $7000/\mu\text{l}$ (neutrofile), bacteriologic negativ, cantitatea proteică $\geq 2,5 \text{ g/dl}$ și densitatea specifică de $1,017 - 1,031$. Se întâlnește în neoplazii, peritonită infecțioasă felină.

- Chiloperitoneu: lichid opac de culoare albă. Celularitatea variază între $1000 - 10000/\mu\text{l}$ (limfocite, neutrofile și macrofage), cantitatea de proteină este între $2,5 - 6,5 \text{ g/dl}$ și densitatea specifică $> 1,018$. Apare în obstrucții limfatice datorită neoplaziilor abdominale, cirozei hepatice, evoluția unui proces inflamator (tuberculoza canină, peritonita infecțioasă felină), limfangiectazie/limfangită, cardiomiopatie (epanșament pericardic, pericardită constrictivă), traumatisme (spontane sau postchirurgicale).

- Exsudat hemoragic: lichid hemoragic, bogat celular (hematii, macrofage, celule mezoteliale sau neoplazice), proteine $> 3\text{g/dl}$, densitatea specifică $> 1,013$. Apare în sindroamele paraneoplazice, tromboză, torsiune splenică/hepatică, rupturi ale capsulei hepatice (traumatisme, amiloidoză, hemangiosarcoame), etc (Hebert and Bulloiot, 2010).

b. Examine imagistice

Examenul radiologic este o metodă de diagnostic utilizată mai rar în diagnosticul hepatopatiilor însă poate fi utilă în diagnosticul hepatomegaliei, atrofiei hepatice, dilatația vezicii biliare, tumori hepatice sau alte afecțiuni

secundare sau cauzale ale hepatopatiilor: ascită, afecțiuni cardiorespiratorii, tumori abdominale, etc.

Examenul ecografic reprezintă metoda standard neinvazivă de evaluare a ficatului, reprezentând de multe ori primul pas în diagnosticul afecțiunilor hepatice.

Cu ajutorul examenului ecografic se apreciază mărimea, forma, vascularizația și arhitectura parenchimală, prezența și cantitatea fluidelor peritoneale. Pentru acuratețea examenului ecografic al ficatului animalul se va plasa în decubit dorsal. Abordarea ecografică a ficatului se realizează folosind o fereastră acustică la nivelul apendicelui xifodian, orientând sonda cranio-dorsal și prin mișcări de pivotare în toate cele patru planuri se obțin imagini complete asupra ecostructurii hepatice. Ecogenitatea ficatului va fi comparată cu cea a organelor vecine: splina și rinichiul drept. Ficatul normal este hiperecogen sau izoecogen în raport cu cortexul renal și hipoecogen în raport cu splina (Codreanu, 2000) (tabel 2.1).

Tabel 2.1/Table 2.1.

Semnele ecografice în leziunile hepatice la câine și pisică

Ultrasound signs in liver injuries in dogs and cats

(după Codreanu, 2000/after Codreanu, 2000)

Aspect ecografic (ecogenitatea)	Leziunea hepatică
Anecogen	Chiști, hematoame, abcese, necroze, hiperplazie medulară
Hipoecogen	Hematom, abces, chist, tumori primitive sau metastaze, hiperplazie nodală, limfosarcom, hepatită, congestie pasivă, amiloidoză, torsiunea lobului hepatic
Hiperecogen	Tumori primitive sau metastazice, abcese, hematoame organizate, corpi străini, hepatopatii iatrogene (cu steroizi), steatoză, ciroză, hepatită vacuolară, fibroză
Mixt	Tumori primitive, metastaze, hiperplazie nodală, abcese, hematoame, hepatita steroidă hiperplazică, necroză, amiloidoză

Ultrasonografia este indicată practic în toate afecțiunile hepatice, atât difuze (steatoză hepatică, hepatită cronică, ciroză hepatică), cât și circumscrise (chisturi hepatice, hiperplazie nodulară focală, adenoame, hepatocarcinom, metastaze hepatice) (Pop, 1998). Este utilă și în stabilirea etiologiei sindroamelor icterice, diferențiind icterul parenchimos (căi biliare intrahepatice nedilate), de cel obstructiv (calea biliară principală și căile biliare intrahepatice apar dilatate).

Rezultatele examinării ecografice trebuie corelate cu informațiile obținute în urma anamnezei, examenului obiectiv și a datelor testelor funcționale hepatice (Codreanu, 2000).

b. Biopsia hepatică (BH) și evaluarea histopatologică sunt proceduri medicale invazive utile în stabilirea diagnosticului cert, cu precizarea exactă a gradului și tipului de afecțiune hepatocelulă, instituirea protocolului terapeutic și evaluarea răspunsului la tratament. Din punct de vedere tehnic, biopsiile se pot efectua transcutanat sau chirurgical, „orb” sau ecoghidat.

În ciuda dezvoltării metodelor serologice și imagistice de evaluare a bolilor ficatului, biopsia hepatică este considerată „standardul de aur” în stabilirea etiologiei și stadializarea hepatopatiilor cronice. Indicațiile pentru BH sunt pentru evaluarea inflamației, steatozei și fibrozei în hepatitele cronice cu implicații terapeutice și prognostice. Complicația majoră a biopsiei hepatice o constituie hemoragia hepatică, astfel încât se fac în prealabil teste de coagulare a sângelui și se administrează subcutanat vitamina K1 (0,5 – 1,0 mg/kg) (Nelson and Couto, 2009). Biopsia hepatică are limite în sensul că o singură puncție (mai ales „oarbă”) poate preleva material dintr-o zonă sănătoasă, iar un lumen al acului de dimensiuni mici determină obținerea unor fragmente de țesut nesemnificativ din punct de vedere clinic.

Evaluarea histopatologică a țesutului prelevat se poate realiza prin metodele de histologie clasică unde celulele sunt vizualizate la microscopul optic pe baza proprietăților tinctoriale; tehnici histochemice care permit identificarea la microscop a diferiților constituenți chimici celulari cu păstrarea integrității structurii tisulare și analiza electronmicroscopică care pune în lumină informații despre ultrastructura și funcția intimă a celulelor (Hayat, 2000).

b. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) și tomografia computerizată (CT) reprezintă cele mai importante progrese recente în diagnosticul imagistic în hepatologia animalelor mici. Comparativ cu ecografia abdominală, aceste tehnici au îmbunătățit precizia în diagnosticul neoplaziei hepatice la om (Sun and Song, 2015). În literatura veterinară există date limitate care evaluează performanța lor de diagnosticare. Un studiu a demonstrat că precizia diagnosticului CT pentru detectarea masei hepatice nu a fost diferită de cea a ecografiei abdominale la câini (Irausquin *et al.*, 2008). Într-un alt studiu, RMN a avut o sensibilitate de 100% și o specificitate de 86% pentru diferențierea leziunilor hepatice benigne de cele maligne la câini (Clifford *et al.*, 2004).

Utilizarea agenților de contrast utilizați în imagistica prin rezonanță magnetică, cum ar fi acidul gadoxic sau gadobenat de dimeglumina, care se acumulează în mod specific în hepatocite, pot ajuta la fel ca la om, la îmbunătățirea capacității RMN-ului de diferențiere a leziunilor neoplazice de leziunile focale benigne (Sun and Song, 2015; Louvet and Duconseille, 2015; Bratton *et al.*, 2015).

Recent a fost efectuată la pisicile cu colangită și pancreatită cholangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (RMN a pancreasul și tractul biliar). Anomaliile biliare detectate la nouă din zece pisici au fost îngroșarea și

intensificarea contrastului peretelui vezical biliar și/sau *sludge* biliar. Aceste constatări sugerează că RMN poate fi o modalitate imagistică fezabilă și utilă pentru evaluarea colangitei și a altor tulburări ale tractului biliar la pisici (Marolf *et al.*, 2013).

Tomografia computerizată (CT) este o tehnologie imagistică rapidă pentru diagnosticarea și caracterizarea anomaliilor vasculare porto-sistemice la câini și pisici. Detaliile vasculare furnizate de angiografia tomografică computerizată sunt deosebit de utile în planificarea remedierii unui SPSC (Zwingenberger *et al.*, 2005).

Dezavantajele acestor modalități imagistice comparativ cu examinarea ecografică abdominală sunt costul crescut, disponibilitatea mai redusă și necesitatea sedării sau anesteziei (Lidbury and Suchodolski, 2016).

CAPITOLUL 3
CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND TERAPIA
MEDICAMENTOASĂ CLASICĂ A AFECȚIUNILOR
HEPATICE LA CÂINI ȘI PISICI

CHAPTER 3
GENERAL CONSIDERATIONS ABOUT CLASSICAL
MEDICAL THERAPY OF HEPATIC AFFECTIONS IN DOGS
AND CATS

3.1. Managementul terapeutic al afecțiunilor hepatice

Terapia clasică a bolilor hepatice este instituită adesea înainte de obținerea rezultatelor testelor de laborator în scopul stabilizării statusul clinic al pacientului.

Deoarece terapia specifică și transplantul hepatic nu sunt disponibile în medicina veterinară, managementul terapeutic se axează atât pe restabilirea funcțiilor hepatice compromise cât și a tuturor disfuncțiilor de organ asociate. Prin urmare, se urmărește corectarea deficiențelor prin furnizarea unor substanțe care nu mai sunt sintetizate de către ficat, cum ar fi glucoza, albumina și factori de coagulare, sau diminuarea producției de toxine, precum amoniacul. În același timp, prin managementul disfuncției metabolismului hidro-electrolitic și acido-bazic se dorește identificarea și prevenirea apariției altor disfuncții multiple de organe.

Obiectivele terapeutice în boala hepatică vizează:

- suportul și monitorizarea disfuncției altor organe/sisteme
- tratamentul specific în raport cu etiologia,
- tratamentul și regimul dietetic al complicațiilor hepatice specifice (encefalopatia hepatică, ascita, coagulopatia, sindromul de icter) (Brăteanu și colab., 2018).

3.1.1. Suportul și monitorizarea disfuncției altor organe/sisteme

Succesul managementului terapeutic la pacienții canini și felini cu disfuncție hepatică, în oricare din variantele sale, depinde în mare măsură de calitatea măsurilor de suport, cât și de prevenirea și tratamentul oricăror complicații apărute. În practica clinică veterinară, indiferent de cauza bolii, în cazul unui pacient critic, se monitorizează și se tratează patru sisteme principale de organe: cardiovascular, respirator, renal și neurologic (Hughes and King, 1995; Thawley, 2017).

Tratamentul dezechilibrelor hemodinamice, respiratorii, renale și neurologice are o importanță fundamentală în îngrijirea complexă a insuficienței hepatice. La câinii și pisicile cu variate hepatopatii și agresiuni hepatogene acute,

cronice, infecțioase, congenitale, toxice, ischemice sau neoplazice, poate surveni decompensarea și/sau șocul datorită hemoragiilor, hipovolemiei cauzată de pierderile de fluide, scăderii presiunii oncotice sau sepsisului.

Ficatul are un rol esențial în protecția organismului, anomaliile funcționale de la nivelul sistemului reticuloendotelial contribuie la inițierea și progresarea sepsisului încât este necesară administrarea parenterală sau enterală profilactică a antibioticelor pentru reducerea incidențelor infecțiilor, cu riscul apariției microorganismelor rezistente la tratament (Hughes and King, 1995).

a. Sistemul cardiovascular

Monitorizarea sistemului cardiovascular trebuie să urmărească evaluarea frecvenței și ritmului cardiac, a calității și frecvenței pulsului, tensiunii arteriale, culoarea mucoaselor aparente și a timpului de reumplere capilară. La pacienții cu insuficiență hepatică acută se produc modificări ai indicilor hemodinamicii: creșterea presiunii portale, hipotensiune arterială, creșterea compensatorie a debitului cardiac, fapt ce necesita menținerea volumului circulant cu coloizi/plasmă. Doza de soluție cristaloïdă izotonă (ser fiziologic, soluție Ringer) la un pacient aflat în șoc circulator este de 15-25 ml/kg (câine) și de 10-15 ml/kg (pisică), administrată rapid în bolus, cu reevaluarea ulterioară a pacientului (Davis *et al.*, 2013). Cristaloidele izotone care conțin lactat trebuie evitate, ficatul acestor pacienți fiind incapabil să metabolizeze eficient lactatul în bicarbonat (Silverstein and Santoro-Beer, 2015; Weingarten and Sande, 2015).

În cazul pacienților cu hipoalbumemie se poate administra un coloid sintetic – hidroxiethylamidon (HES) în doză de 3 până la 5 ml/kg (Davis *et al.*, 2013), însă, literatura de specialitate raportează asocierea acestei soluții cu apariția coagulopatiei și a insuficienței renale acute (Hayes *et al.*, 2016). Pacienților aflați în șoc hemoragic, coagulopatie sau hemoragie li se recomandă înlocuitori de plasmă (Thawley, 2017). Când tratamentul infuzional nu restabilește o ameliorare hemodinamică, se recomandă vasopresoare precum norepinefrina (Hughes and King, 1995; Silverstein and Santoro-Beer, 2015). Avantajul norepinefrinei constă în creșterea semnificativă a presiunii de perfuzie cerebrală la pacienții cu hipotensiune severă (Weingarten and Sande, 2015). Nu este recomandabilă vasopresina și analogii acesteia deoarece pot induce vasodilatație cerebrală și exacerbară hipertensiunii intracerebrale (Shawcross *et al.*, 2004).

b. Sistemul respirator

Manifestarea insuficienței respiratorii acute poate să apară în variate afecțiuni hepatice, fiind cel mai adesea asociată cu bronhopneumonia de aspirație și atelectazia. Alte cauze posibile ale insuficienței respiratorii la câinii și pisicile cu insuficiență hepatică acută includ hemoragia pulmonară, leziuni pulmonare acute asociate cu sepsis, tromboembolism și edem pulmonar cauzate de presiunea

oncotică scăzută sau de edem cardiogenic concomitent (Hughes and King, 1995; Thawley, 2017). Funcția respiratorie trebuie monitorizată prin ascultații pulmonare frecvente și observarea modelului respirator. Culoarea mucoaselor aparente ar trebui evaluată, fiind un indicator al gradului de hipoxemie. În mod ideal, se recomandă analiza gazelor arteriale și/sau pulsoximetria pentru monitorizarea funcției respiratorii și a gradului de hipoxie. Radiografiile toracelui trebuie obținute la începutul perioadei de spitalizare și repetate dacă este necesar (Thawley, 2017).

c. Sistemul renal

Apariția insuficienței renale poate să urmeze insuficienței hepatice acute ca urmare a hipovolemiei, endotoxiemiei, coagulării intravasculare diseminate sau efectului nefrototoxic al medicamentelor. Sindromul hepatorenal este o formă de insuficiență renală funcțională observată la pacienții umani cu insuficiență hepatică fulminantă, nefiind raportată în literatura de specialitate la animalele de companie.

Oliguria poate apărea ca consecință a creșterii presiunii intraabdominale asociată cu ascita severă (Fauci *et al.*, 2003). Funcția renală poate fi evaluată cel mai bine prin monitorizarea precisă a producției de urină prin plasarea unei sonde intrauretrale conectate la un sistem de colectare închis. Protecția renală constă în menținerea indicilor hemodinamici la valori normale, evitarea medicamentelor cu acțiune nefrotoxică, identificarea și tratamentul prompt al infecțiilor. Producția necorespunzătoare de urină (< 1 ml/kg /oră) necesită acordarea unei atenții deosebite fluidoterapiei și tensiunii arteriale, diureticelor osmotice cum ar fi manitolul (0,25-1 g/kg administrat lent i.v.), vasodilatatoarelor renale - dopamina (2-3 μ g/kg /minut în perfuzie continuă) și diureticelor de ansă - furosemidul. Dacă perfuzia sau funcția renală este dezechilibrată, se evită administrarea antibioticelor aminoglicozidice din cauza nefrotoxicității lor (Hughes and King, 1995).

d. Sistemul nervos

Majoritatea pacienților canini și felini cu necroză hepatică acută suferă de un anumit grad de compromis al funcției neurologice. Deși fiziopatologia multifactorială nu este pe deplin elucidată, hiperamonemia este probabil cel mai important mediator al disfuncției neurologice din boala hepatică avansată. Alți factori considerați cu un rol important în dezvoltarea encefalopatiei hepatice sunt substanțele toxice cum ar fi mercaptani, acizii grași cu catenă scurtă și fenolii (Washabau and Day, 2013; Saldago and Cortes, 2013).

Edemul cerebral și hipertensiunea intracraniană sunt cele mai importante complicații ale insuficienței hepatice acute care pot contribui la leziunea hipoxică și ischemică a creierului. La pacienții umani, edemul cerebral secundar insuficienței hepatice fulminante, reprezintă cea mai frecventă cauză a decesului.

Această patologie apare ca rezultat al acțiunii toxinelor asupra celulelor nervoase (edem intracelular citotoxic) sau asupra barierei hematoencefalice (edem vasogenic) (Hughes and King, 1995; Lamb, 1998).

Hipertensiunea intracraniană și edemul cerebral pot fi controlate prin ridicarea capului și a trunchiului la un unghi de 15-30°, evitarea presiunii asupra venelor jugulare, administrarea intravenoasă de manitol 20% (0,5-1,5 g/perfuzie lentă, timp de 10-20 minute, în primele 8 ore), hipertonică saline 7,5% (3-5 ml/kg, timp de 15 minute) și hiperventilația temporară prin scăderea carbodioxidului arterial (Hughes and King, 1995; Mpabanzi and Jalan, 2012; Salgado and Cortes, 2013).

Hipoglicemia cauzată de diminuarea gluconeogenezei și scăderea metabolismului insulinei la nivel hepatic poate afecta grav funcția cerebrală, fiind ușor de diagnosticat și de tratat, prin infuzie intravenoasă continuă de glucoză 5% cu monitorizarea orară a concentrației serice (Weingarten and Sande, 2015).

3.1.2. Tratamentul specific raportat cu etiologia

Lezarea hepatică poate apărea în infecții virale, bacteriene, parazitare sau în urma agresiunii unor micotoxine; ingestiei sau administrării parenterale unor agenți toxici sau medicamentoși. Oricărui pacient care prezintă icter sau valori ale transaminazelor modificate, trebuie să i se realizeze o anamneză riguroasă în legătură cu expunerea la diferite toxice, medicamentele prescrise sau administrate, statusul vaccinal sau dieta. În general s-au recunoscut două tipuri majore de hepatotoxicitate chimică: tipul toxic direct și tipul idiosincrazic. Agenții care produc hepatită toxică sunt în general otrăvuri sistemice sau sunt transformate în ficat în metaboliți toxici. Hepatita toxică directă are loc cu o regularitate previzibilă la indivizii expuși la agentul agresor și este dependentă de doză. Perioada de latență între expunere și lezarea hepatică este de obicei scurtă (adesea câteva ore), deși manifestările clinice pot fi întârziate cu 24-48 de ore (Fauci *et al.*, 2003).

Tratamentul afecțiunilor hepatice toxice și induse medicamentos este în principal de susținere, ca și în cazul hepatitei virale acute; cu excepția hepatotoxicității acetaminofenului. Se indică îndepărtarea agentului suspectat la primul semn de reacție adversă. În cazul toxinelor directe, afectarea hepatică nu trebuie să distragă atenția de la afectarea rinichiului sau a altor organe care pot amenința supraviețuirea.

Acetaminofenul poate duce la o lezare hepatică după o singură supradoză sau la doze subterapeutice repetate. Doza mai mare de 100 mg/kg a determinat hepatotoxicitate la câini, pisicile la doze de 10 mg/kg au prezentat semne de intoxicație, ficatul felinelor având o capacitate redusă de a metaboliza acetaminofenul din cauza deficitului de glucuroniltransferază. Tabloul clinicopatologic al insuficienței hepatice acute la câini și pisici se dezvoltă frecvent în decurs de 24 până la 36 de ore de la ingestie, acetaminofenul cauzând

methemoglobinemie, anemie, creșterea activității alanin aminotransferazei serice și hiperbilirubinemie (Richardson, 2000; Wallace *et al.*, 2002).

Hepatotoxicitatea acetaminofenului (paracetamolului) se datorează unui metabolit reactiv toxic format din compusul inițial prin intermediul sistemului oxidazei cu funcție mixtă din citocromul P450 din hepatocit. Acest metabolit este detoxifiat prin legarea de glutatation. Când se formează cantități excesive de metabolit, nivelurile glutatationului hepatic scad și metabolitul este legat covalent de macromolecule nucleofilice hepatocitare. Se consideră că acest proces conduce la necroza hepatocitului (Richardson, 2000).

Tratamentul intoxicației cu acetoaminofen include spălături gastrice, măsuri de susținere și administrarea orală de cărbune (1-3 mg/kg) pentru a preveni absorbția medicamentului rezidual. Nici unul dintre acești din urmă agenți nu pare a fi eficace dacă este administrat la mai mult de 30 de minute după ingestia de acetaminofen; administrarea de compuși sulfhidrilici (de exemplu cisteină sau *N*-acetilcisteină) pare să reducă severitatea necrozei hepatice. S-a constatat că acești agenți acționează prin oferirea unui rezervor de grupări sulfhidril pentru legarea metaboliților toxici sau prin stimularea sintezei și refacerii glutatationului hepatic.

Terapia trebuie începută în primele 8 ore de la ingestie, dar s-a demonstrat că poate fi eficientă chiar dacă este administrată la 24-36 de ore după supradoză. Mai târziu, administrarea de compuși sulfhidrilici este de valoare îndoielnică. Când este administrată oral, *N*-acetilcisteina este diluată pentru a se obține o soluție de 5%. Intravenos, *N*-acetilcisteina (soluție 10%) se administrează diluată 1:2 sau mai mult în soluție salină printr-un filtru non-pirogenic de 0,25 μ m în doză de atac de 140 mg/kg pe o perioadă de 20 până la 30 de minute. Doza de întreținere de 70 mg/kg este administrată i.v sau p.o. la fiecare 6 ore până la 7 doze (Weingarten and Sande, 2015; Richardson, 2000). Tratamentul se sistează atunci când nivelurile plasmatică ale acetaminofenului indică scăderea riscului de lezare hepatică.

3.1.3. Tratamentul complicațiilor hepatice specifice (encefalopatia hepatică, ascita, coagulopatia, sindromul de icter)

a. Tratamentul encefalopatiei hepatice

Encefalopatia hepatică (EH) este un sindrom neurologic ce apare ca urmare a reducerii funcției hepatice de detoxifiere, deficitului unor enzime din ciclul ureei sau a șuntului portosistemic. Clinic se observă în hepatitele cronice, ciroză, hipoplazia venei portale, hepatita lobulară disecantă și tromboza venei portale.

Pisicile datorită dependenței față de unii aminoacizi esențiali (arginina), pot manifesta encefalopatie hepatică fără șunt portosistemic în formele severe ale lipidozei hepatice (Center *et al.*, 1993; Little, 2012).

Tratamentul encefalopatiei hepatice este bazat pe mecanismele patogenetice prezentate mai sus, multe din măsurile terapeutice la pacienții canini

și felini cu afecțiuni hepatice avansate fiind preluate și adoptate din medicina umană (tabelul 3.1).

Tabel 3.1./Table 3.1.

Terapia medicamentoasă a encefalopatiei hepatice la câini și pisici
Drug therapy of hepatic encephalopathy in dogs and cats
(după/after Saldago and Cortes, 2013)

Medicație	Doza	Efecte adverse
<i>Encefalopatie acută</i>		
Manitol	0,5-1,5 g/kg timp de 10-20 min Se poate repeta la 6-8 ore	Hiponatremie Hiperosmolaritate (>320mOsm/L)
<i>Encefalopatie cronică</i>		
Dizaharide nonabsorbabile		
Lactuloză	1-3 ml/10 kg p.o. la 6-8 ore Se ajutează doza pentru a se obține 2-3 scaune moi/zi Intrarectal: 5-15 ml lactuloză diluată 1:3 în apă, la 8 ore	Diaree osmotică Distensie abdominală Crampe abdominale
Lactitol	0,5- 0,75 g/kg p.o. la 12 ore	
Antibiotice orale		
Neomicină	20 mg/kg la 12 ore 15 mg/kg, diluat în apă la 6 ore după clismă	Nefrotoxicitate și ototoxicitate după consumul cronic
Metronidazol	7,5 mg/kg p.o la 6-12 ore	Sindrom vestibular central la doze crescute
<i>Suplimente nutriționale</i>		
Zinc	Câini: 1-3 mg/kg/zi Pisici: 7-8 mg/zi	Vomă Anemie hemolitică cu toxicitate
Levocarnitină	Pisicile cu lipidoză hepatică 250 mg/zi p.o.	
<i>Managementul acut al encefalopatiei cronice</i>		
<i>Agenți terapeutici care influențiază neurotransmisia cerebrală</i>		
Flumazemil	0,02 mg/kg i.v.	Vomă, vasodilatație periferică, vertij, ataxie, teratogen
Sarmazemil	3 mg/kg i.v.	

Protocolul terapeutic din medicina veterinară care se adresează encefalopatiei hepatice cuprinde următoarele măsuri:

- a) modificări dietetice;
- b) identificarea și eliminarea factorilor precipitanți;
- c) reducerea producerii de amoniu și eliminarea compușilor azotați de la nivelul intestinului;
- d) modificarea neurotransmisiei cerebrale.

➤ *Modificări dietetice*

Primul deziderat care trebuie aplicat în tratamentul encefalopatiei hepatice este managementul alimentar (Duarte and Ushikoshi, 2005). Malnutriția protein-calorică este întâlnită la majoritatea pacienților cu boală hepatică avansată.

O balanță azotată pozitivă ameliorează encefalopatia hepatică, stimulând regenerarea ficatului și creșterea capacității musculare de detoxifiere a amoniului.

Restricția proteică în encefalopatia hepatică trebuie descurajată, dieta ideală ar trebui să se bazeze în principal pe carbohidrați, utilizarea proteinelor cu valoare biologică ridicată, bazată pe proteine vegetale și derivate din caseină; cu conținut scăzut de aminoacizi aromatici cu catenă ramificată și arginină, vitamine și suplimente cu potasiu, calciu și zinc (Nelson and Couto, 2014).

În cazul pacienților cu intoleranță proteică severă, se recomandă restricția tranzitorie de proteine în dietă la 2,1 g proteine/kg/zi la câine și de 4,0 g/kg/ zi la pisică (Saldago and Cortes, 2013).

➤ *Identificarea și eliminarea factorilor precipitanți* este esențială pentru prognosticul pacienților cu encefalopatie hepatică. Corecția dezechilibrelor hidroelectrolitice, antibioticoterapia, controlul hemoragiei digestive și eliminarea sângelui din tubul digestiv pot preveni sau ameliora manifestările encefalopatiei hepatice (Saldago and Cortes, 2013).

➤ *Reducerea producerii de amoniu și eliminarea compușilor azotați de la nivelul intestinului*

Dizaharidele non-absorbabile (lactuloza, lactilolul) sunt considerate startul tratamentului în encefalopatia hepatică. Lactuloza (1,4- β -galactozidfructoza) nu este metabolizată la nivel intestinal deoarece acesta nu conține dizaharidaza specifică. Ea ajunge intactă în colon unde bacteriile colonice o metabolizează cu producere de acizi acetic, butiric, propionic și lactic. Acidifierea mediului intestinal inhibă pasajul amoniului în circulația portă și determină un efect catarctic (Maddison *et al.*, 2013).

Doza de lactuloză este de aproximativ 2,5-25 ml la câini și de 2,5-5 ml la pisici, administrată de 2-3 ori pe zi în vederea obținerii a 2-3 scaune moi pe zi. O ameliorare evidentă se remarcă după 48-72 de ore. La pacienții comatoși, lactuloza se poate administra în clismă (5-15 ml de lactuloză diluată 1:3 în apă). Reacțiile adverse constau în flatulență, crampe abdominale, diaree, gust dulce indezirabil, deshidratare și pierdere de electroliți (Duarte and Ushikoshi, 2005).

În caz de diaree, administrarea trebuie oprită temporar și reluată după remiterea diareei. Lactilolul (β -galactosidosorbitol) are eficiență similară, este mai plăcut la gust și are acțiune mai rapidă (Maddison *et al.*, 2013).

Antibiotice non-resorbabile ca neomicina, metronidazolul, inhibă producerea de amoniu și alte neurotoxine de către flora aerobă intestinală (Birchard

and Sherding, 2006; Nelson and Couto, 2014). Există puține efecte adverse datorate utilizării prelungite a neomicinei, deși au fost raportate la pacienții umani nefrotoxicitate, selecție de tulpini multirezistente și malabsorbție (Maddison *et al.*, 2013).

Tratamentul pe termen lung necesită monitorizarea funcției renale și auditive, deși numai cantități foarte mici de neomicină sunt absorbite de la nivelul tractului gastrointestinal (Saldago and Cortes, 2013). Combinația lactuloză plus neomicină are o eficiență superioară, neomicina inhibând flora aerobă amonioformatoare, în timp ce lactuloza acidifică conținutul colonic și inhibă absorbția amoniului (Saldago and Cortes, 2013). Metronidazolul stopează creșterea bacteriilor formatoare de amoniu, fiind administrat în doze mici (7,5 mg/kg p.o. la 8-12 ore) pentru a se preveni neurotoxicitatea ca efect potențial advers al excreției hepatice întârziate (Gulfort *et al.*, 2000).

În medicina umană în tratamentul encefalopatiei hepatice, rifaximina, un derivat sintetic al rifamicinei, și-a dovedit eficiența ca terapie de primă linie în asociere cu lactuloza. Doza de 1200 mg/zi este superioară dozelor mai mici iar reacții adverse sunt slabe datorită absorbției minime digestive (Saldago and Cortes, 2013).

Un rol similar în scăderea producerii de amoniu și de neurotoxine are administrarea de probiotice (specii de *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*) și fibre alimentare (Wynn, 2009).

Zincul - un cofactor al ciclului ureogenetic, este deficitar la pacienții cu hepatopatie avansată ca urmare a malnutriției și creșterii excreției renale.

Administrarea de suplimente de zinc în doză de 1-3 mg/kg/zi la câini și de 7-8 mg/zi la pisici, este recomandată pacienților cu encefalopatie hepatică din șuntul porto-sistemic sau la pacienții cu concentrații anormale tisulare de zinc (Center, 1998). Suplimentele cu zinc pot provoca vomă și anemie hemolitică (Saldago and Cortes, 2013).

➤ *Modificarea neurotransmisiei cerebrale*

Agenții care influențiază neurotransmisia cerebrală precum flumazenilul (0,02 mg/kg i.v.) și sarmazenil (3 mg/kg, i.v.) au un efect semnificativ „de trezire”, însă cu o eficiență tranzitorie și limitată, fapt demonstrat în mai multe studii clinice. Astfel, flumazenilul nu poate fi recomandat în managementul encefalopatiei cronice, dar poate fi util în controlul și diagnosticul în cazul pacienților comatoși (Saldago and Cortes, 2013).

b. Tratamentul/controlul ascitei

Ascita este o manifestare clinică cu prognostic negativ la câinii diagnosticați cu hepatite cronice, caracterizată prin acumularea în cavitatea abdominală a unui lichid neinflamator datorită hipoalbuminemiei, hipertensiunii

venoase portale și stazei limfatice. Creșterea presiunii intraabdominale generează o creștere a presiunii venoase portale, care poate genera sângerări gastrointestinale, hipoproteinemie, enteropatie, steatoree, azotemie și disfuncție cardiacă din cauza efectului negativ asupra hemodinamicii (Raffan *et al.*, 2009; Solcan și colab., 2005; Sporea și Goldiș, 2012; Nelson and Couto, 2014).

Tratamentul ascitei are ca obiective reducerea disconfortului pacientului precum și creșterea supraviețuirii acestuia.

Prima măsură care trebuie luată în managementul ascitei este inducerea unei balanțe negative a sodiului. Aceasta se realizează prin reducerea aportului de sodiu din dietă și eliminarea renală a sodiului prin administrarea de diuretice.

Reducerea sodiului ar trebui să se facă treptat, până când nivelurile acestuia vor atinge valorile de 0,1% și 0,3% (Nelson and Couto, 2014). O dietă cu restricție totală de sodiu trebuie evitată deoarece duce la hiponatremie, hipovolemie, reducerea perfuziei renale și azotemie (Bichard and Sherding, 2006).

1. *Tratamentul diuretic*

Diureticele utilizate pentru tratamentul ascitei sunt diuretice distale (care acționează la nivelul tubului contort distal) și diuretice de ansă (care acționează la nivelul ansei lui Henle). Ele blochează reabsorbția sodiului la diferite nivele ale nefronului, crescând excreția renală de sodiu și excreția pasivă a apei. Tratamentul cu diuretice trebuie inițiat la 5-7 zile după modificarea dietei.

Prima alegere este spironolactona (1-2 mg/kg la 12 ore), un diuretic distal care economisește potasiul și induce natriureza prin canalele de sodiu aldosteron-dependente de la nivelul tubului contort distal și tubilor colectori (Nelson and Couto, 2014). Doza de spironolactonă poate fi dublată dacă doza inițială este inefficientă sau poate fi administrată combinat cu un diuretic de ansă cum ar fi furosemidul (2-4 mg/kg, la 12 ore). Diureticele pot fi utilizate zilnic și întrerupte imediat după ce ascita dispare, fiind utilizate cu precauție deoarece acestea pot provoca deshidratare, hipovolemie, hipokaliemie, alcaloza și azotemie (în principal, furosemidul) care pot duce la semne clinice de encefalopatie hepatică (Nelson and Couto, 2009). Administrarea intravenoasă a diureticelor trebuie evitată deoarece scade rata de filtrare glomerulară. Administrarea de inhibitori prostaglandinici (antiinflamatorii nonsteroidiene) trebuie evitată la pacienții cu ciroză hepatică și ascită deoarece aceștia inhibă diureza și precipită insuficiența renală (Gulford *et al.*, 2007).

2. *Paracenteza terapeutică*

Paracenteza este rezervată pacienților cu ascită refractară la regimul dietetic și acțiunea diureticelor sau cu ascită voluminoasă în tensiune, fiind mai ales folosită pentru ameliorarea distensiei abdominale atunci când cauzează un important disconfort respirator, digestiv sau cardiovascular (dispnee, sațietate

precoce, imposibilitatea de a se alimenta, aritmii etc.) (Ettinger and Feldman, 2006).

Paracenteza trebuie evitată ori de câte ori este posibil, deoarece poate provoca complicații cum ar fi deshidratarea, hipoproteinemie și peritonită.

Paracentezele fără substituție de albumină (de ex. 2-5 ml/kg de gelofusin) sunt urmate de scăderea volumului sanguin circulant, a indexului cardiac, a presiunii venoase centrale, a presiunii capilare pulmonare, a concentrației în aldosteron, alterarea marcantă a funcției renale și hiponatremie de diluție (Gulford *et al.*, 2007).

c. Tratamentul tulburărilor de coagulare

Ficatul este responsabil pentru sinteza mai multor factori de coagulare (I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII), pacienții cu insuficiență hepatică au un risc crescut de declanșare a hemoragiilor și coagulopatiilor (Nelson and Couto, 2009).

Bolile hepatice asociate cu colestață cronică și obstrucție biliară pot induce deficit de vitamina K datorită absorbției intestinale scăzute a vitaminelor liposolubile și instalarea coagulopatiei, vitamina K având un rol la sinteza factorilor II, VII, IX și X (Ettinger and Feldman, 2006). Câinii și pisicile cu timp de coagulare crescut asociat unei boli hepatice cronice, răspund pozitiv la administrarea parenterală de vitamina K (fitomenadion) în doză de 0,5-2 mg/kg cu 12 ore înainte de biopsie și repetare timp de 3 zile (Ettinger and Feldman, 2006).

La animalele cu coagulopatii sau hemoragii este necesară transfuzia de sânge integral proaspăt sau plasmă proaspătă pentru înlocuirea factorilor de coagulare sau în tratamentul adjuvant în caz de coagulare intravasculară diseminată (CID) (Ettinger and Feldman, 2006). Terapia cu heparină (50-200 UI/kg, i.v sau s.c la 8 ore) este indicată când se suspectează CID, însă trebuie administrată cu discreție în special la animalele care prezintă deficit al factorilor de coagulare (datorită riscului de producere de hemoragii necontrolabile).

d. Icterul

Icterul necesită un tratament igieno-dietetic și medicamentos, ca și tratamentul insuficienței hepatice clinice, la care se adaugă tratamentul etiotrop al bolilor primare care au produs sindromul de icter (hepatită toxică, virală, etc) (Boghian și Solcan, 2012).

3.1.4. Tratamente auxiliare în hepatopatii

a.Tratamentul antifibrotic

Fibroza hepatică este un proces cronic de pierdere a arhitecturii parenchimale și reducere a funcției hepatice. Apariția fibrozei este legată de creșterea depunerii de collagen în hepatocite datorită creșterii sintezei collagenului și a deficienței degradării acestuia (Gulford *et al.*, 2007). Cel mai frecvent

medicament utilizat este colchicina, un inhibitor al sintezei de collagen și activator al collagenazei, cu rezultate pozitive în remiterea semnelor clinice și creșterea supraviețuirii la pacienții umani cu ciroză hepatică, dar fără studii mai ample în medicina veterinară. Efectele adverse observate au fost vărsături, diaree, disconfort abdominal și rareori leziuni renale, miopatie și neuropatie (Bichard and Sherding, 2006).

Corticosteroizii au un efect antifibrotic, antiinflamator și coleretic și pot contribui la îmbunătățirea stării clinice a pacientului dar pot declanșa efecte secundare grave fapt ce le limitează utilizarea. Principalii corticosteroizi utilizați în terapia antifibrotică sunt prednisonul și prednisolonul (Andrade, 2002).

Pentru pacienții care au contraindicații pentru corticosteroizi, a doua opțiune de tratament este pentoxifilina (PTX), un derivat al teobrominei de metilxantină. Pentoxifilina este utilizată în tratamentul insuficienței circulatorii periferice, arteriolare și venoase și a tulburărilor circulatorii cerebrale și retiniene.

Mecanismul de acțiune al PTX este inhibarea fosfodiesterazei și creșterea nivelurilor intracelulare de adenzin monofosfat ciclic (AMPC). De asemenea, pentoxifilina reduce nivelurile factorului de necroză tumorală- α (TNF- α), responsabil de inducerea stresului oxidativ, în condiții cum ar fi șocul septic (Windmeier and Gresser, 1997). Studiile clinice au arătat că PTX preîntâmpină progresarea steatozei hepatice nonalcoolice cu regresia simptomelor clinice și modificărilor morfologice, inhibă proliferarea celulelor stelate hepatice și sinteza de collagen în vitro, scade semnificativ valorile transaminazelor hepatice și ameliorează indicele de rezistență la insulină (Duman *et al.*, 2007).

PTX, prin ameliorarea microcirculației, acțiunea antioxidantă, reducerea activității proliferative a celulelor stelate și a sintezei collagenului, poate contribui la preîntâmpinarea progresiei fibrozei.

b. Terapia cu antioxidanți

➤ S-adenozilmetionina (SAME)

SAME este o substanță naturală găsită în hepatocite care generează glutatión (prin conjugarea anumitor metaboliți pentru a-și crește excreția), elimină radicalii liberi de oxigen și protejează celulele hepatice de deteriorarea indusă de acizii biliari (Nelson and Couto, 2009). S-a observat că este mai eficientă în hepatotoxicoza acută, cum ar fi intoxicația cu acetaminofen, dar a fost în general utilizată în hepatopatii datorită efectului său antioxidant.

Doza recomandată de SAME în hepatotoxicoza indusă de acetaminofen este de 20 mg/kg/zi, administrată pe stomacul gol (Weingarten and Sande, 2015). Protocolul terapeutic recomandat la pisicile cu IHA cauzată de intoxicația cu acetaminofen este de 180 mg SAME la 12 ore, timp de 3 zile consecutive, apoi câte 90 mg SAME la 12 ore, timp de 11 zile (Webb *et al.*, 2003).

Pentru câinii cu IHA indusă de acetaminofen, se administrează o doză de 40 mg/kg SAME p.o., urmată de 20 mg/kg p.o. la 24 ore, timp de 7 zile. Efectele secundare sunt mai puțin frecvente, dar pot include scăderea poftei de mâncare sau greață (Wallace *et al.*, 2002).

S-a demonstrat că SAME are efecte benefice hepatoprotectoare la persoanele cu afecțiuni hepatice cronice, cu toate acestea, în medicina veterinară, nu există suficiente studii care să demonstreze eficacitatea ei reală (Bichard and Sherding, 2006).

➤ *Vitamina E (alfa tocoferol)*

Vitamina E este cel mai important antioxidant liposolubil, fiind cunoscute cel puțin opt forme chimice cu activități biologice foarte diferite (Bjorneboe *et al.*, 1990). Datorită structurii sale lipofile, vitamina E tinde să se acumuleze în lipoproteinele circulante, la nivelul membranelor celulare și a depozitelor de grăsime unde reacționează cu oxigenul molecular și radicalii liberi (Bjorneboe *et al.*, 1990). Aceasta acționează ca un captator de radicali liberi, incluzând enzimele superoxid dismutaza, catalaza și glutatión peroxidaza (Packer, 1991).

Vitamina E nu trebuie utilizată la pacienții cu coagulopatie deoarece poate concura cu vitamina K (Weingarten and Sande, 2015).

Există mai multe scheme de dozare pentru vitamina E, ce variază de la 10 μg/kg/zi până la 100-400 UI p.o., de 2 ori/ zi, pentru câini și între 30-50 UI, p.o./zi pentru pisică (Weingarten and Sande, 2015).

➤ *Acidul ursodeoxicolic*

Acidul ursodeoxicolic este un medicament cunoscut pentru efectele sale pozitive în bolile hepatice. Mecanismele lui de acțiune sunt de citoprotecție, imunomodulatoare și coleretice, fiind folosit în mod uzual la pacienții cu ciroză biliară primară și colangită sclerozantă primară.

În cazul colestazei, acidul ursodeoxicolic stimulează exocitoza în hepatocite prin mecanismul activării proteinkinazei Ca^{2+} - dependente, reduce concentrația acizilor biliari toxici din hepatocite, inhibă absorbția intestinală a acizilor biliari lipofili; induce colereza (efect coleretic), mărin pasajul bilei și eliminarea acizilor biliari toxici prin intestin, reduce concentrația colesterolului în bilă prin micșorarea absorbției lui intestinale, reduce indicele litogen al bilei, dizolvă parțial sau total calculii colesterolici biliari și previne formarea cristalelor noi (Webster and Cooper, 2009).

Doza terapeutică pentru câini și pisici a fost extrapolată din medicina umană, fiind de 10-15 mg/kg/zi, timp de cel puțin 2-3 luni (Nicholson *et al.*, 1996).

➤ *L-Carnitina*

L-Carnitina este un cofactor esențial care mediază transferul de acizi grași cu catenă lungă în interiorul membranei mitocondriale pentru oxidarea ulterioară prin formarea de fragmente de acetil coenzima A. L-carnitina este sintetizată în ficat, iar deficitul de carnitină poate duce la acumularea de metaboliți toxici ai acetil coenzimei A cu efect negativ asupra funcției mitocondriale. L-Carnitina poate îmbunătăți eliminarea amoniacului și s-a dovedit experimental că poate preveni encefalopatia asociată cu amoniac. La om, modificările metabolismului carnitinei se produc în boala hepatobiliară, în special ciroză. Carnitina a fost recomandată pentru pisicile cu lipidoză hepatică, deși nu s-a constatat că concentrațiile de carnitină hepatică sunt scăzute la pisicile cu această afecțiune.

Indicațiile privind tratamentul cu L-carnitină includ encefalopatia hepatică și lipidoza hepatică. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua eficacitatea suplimentelor profilactice de carnitină în encefalopatie la câini și pisici. Efectele secundare la om și la animale sunt minime, în schimb L-carnitina este costisitoare.

D-carnitina trebuie evitată deoarece poate inhiba în mod competitiv absorbția de L-carnitină, rezultând o deficiență funcțională de carnitină (Sartor and Trepanier, 2003).

CAPITOLUL 4

CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND FITOTERAPIA AFECȚIUNILOR HEPATOBILIARE LA CÂINI ȘI PISICI

CHAPTER 4

GENERAL CONSIDERATIONS ABOUT PHYTOTHERAPY OF BILIARY AND HEPATIC AFFECTIONS IN DOGS AND CATS

4.1. Fitoterapia afecțiunilor hepato-biliare

Medicația (exclusivă sau adjuvantă) fitoterapeutică are un rol simptomatic și nu cauzal, administrarea unor fitopreparate hepatoprotectoare vizând ameliorarea unor simptome, reducerea duratei de boală și a mortalității. Remedierea unor tulburări organice funcționale reprezintă un aspect important în managementul bolii hepatice, prin ameliorarea stării clinice se potențează calitatea vieții pacientului. În schimb, pentru aprecierea obiectivă a acțiunii terapeutice a unui preparat medicamentos, reducerea simptomatologiei nu este sinonimă cu o influențare în bine a procesului în sine, deoarece evoluția bolilor hepatice este imprevizibilă, variind în funcție de starea clinică particulară a fiecărui individ.

Prin fitoterapie se poate realiza contracararea unor simptome, precum lipsa poftei de mâncare, balonările, constipația, icterul; îmbunătățirea unor parametrii biochimici ai funcției hepatice, creșterea duratei de supraviețuire a pacienților cu ciroză, la care chimioterapia sau administrarea corticoizilor este contraindicată deoarece acestea reduc capacitatea de apărare a organismului (Stănescu și colab., 2002).

Fitopreparatele utilizate în tratamentul hepatopatiilor au acțiune lipolitică, imunostimulatoare, antiinflamatoare, susținând și îmbunătățind metabolismul și regenerarea ficatului (prin stimularea sintezei proteice la nivelul parenchimului hepatic încă neafectat), protejează membrana hepatocitară, captează radicalii liberi de oxigen, reduc producția unor toxine hepatice și echilibrează dereglările biliare și intestinale (Stănescu și colab., 2002). Fitopreparatele sunt indicate ca adjuvant în tratamentul următoarelor afecțiuni hepatice: modificări ale parenchimului hepatic (determinate de către medicamente, toxice, etc.), infecții hepatice de natură virală, bacteriană sau parazitară, tulburări funcționale (ciroză compensată), ciroză biliară primară, hiperlipidemie și hipercolesterolemie.

Ca regulă generală, nu se asociază mai multe hepatoprotectoare în același fitopreparat, motiv pentru care medicamentele realizate industrial sunt monopreparate. Există însă asocieri frecvente ale unui hepatoprotector cu produse (sau extracte) vegetale coleretic-colecistokinetice deoarece mobilizarea fluxului biliar este favorabilă în cazul unei colestaze prehepatice, intrahepatice sau posthepatice (indicată prin parametrii biochimici) (Stănescu și colab., 2002).

Între stomac, duoden, pancreas, ficat, vezica și căile biliare există o legătură topografică și funcțională importantă, organele influențându-se și manifestând simultan anumite simptome. Astfel, administrarea unor medicamente în tratamentul unei afecțiuni biliare poate influența favorabil o serie de simptome ce apar la nivel hepatic, gastric, intestinal (Stănescu și colab., 2002).

Fitopreparatele administrate în afecțiunile biliare trebuie să prezinte următoarele acțiuni farmacologice: coleretică (de stimulare a secreției de bilă la nivel hepatic), colekinetică (care stimulează mecanismele biliare extrahepatice și deversarea bilei), sedativă, analgezică, antiinflamatoare, antibacteriană.

Principalele afecțiuni biliare tratabile cu fitopreparate sunt: diskineziile biliare, litiaza biliară, colecistita acută și cronică. Nu se vor aplica tratamente cu fitopreparate în: ocluzii ale căilor biliare, ileus, emfizemul vezicii biliare, tulburări hepatice grave, infecții și inflamații grave ale vezicii sau căilor biliare. Prin tratamentul fitoterapeutic al afecțiunilor hepatobiliare se urmărește asocierea: unor coleretic-colecistokinetice și a unui spasmolitic (Stănescu și colab., 2002).

4.2. Prezentare generală a plantelor luate în studiu în terapia hepatobiliară la câini și pisici

4.2.1. Armurariul (*Silybum marianum*)

Silimarina este un extract standardizat din semințele de armurariu (*Silybum marianum*) care conține un complex de cel puțin 7 flavonoliganți (silibină, silidianină, silicristină, isosilicristină, silibinină și izosilibinină) și 1 flavonoid (taxifolina) (Hackett *et al.*, 2013) (fig. 4.1).



Fig. 4.1. Armurariu (*Silybum marianum*) - planta și semințe/Milk twistle – plant and seeds
(sursa/source: <https://www.flickr.com/photos/klasseimgarten/2769125638/>)

Deși extractele de armurariu au fost folosite de secole ca tonic hepatic, abia recent au început să fie înțelese mecanismele sale hepatoprotectoare. Cercetările moderne au demonstrat că fitocomplexele de substanțe active extrase din *Silybum marianum* au efecte antioxidante importante, asigurând un scut împotriva peroxidării lipidice și acțiunii radicalilor liberi hidrosolubili, protejează integritatea membranei hepatocelulare prin blocarea receptorilor pentru xenobiotice și contribuie la refacerea porțiunilor membranare lizate (Hackett *et al.*, 2013).

Acțiunea hepatoprotectoare silimarinei la câini și pisici a fost demonstrată prin mai multe modele experimentale de inducere a leziunii hepatice prin toxice (tetraclorura de carbon (CCl₄), liofilizant din *Amanita phalloides*) și medicamente hepatotoxice (mebendazol, tetraciclină, acetaminofen) (tabelul 4.1).

S-a constatat în intoxicația cu ciuperci o hepatoprotecție totală dacă silimarina este administrată înainte cu cel mult 60 de minute sau în maximum 10 minute de la administrarea toxicului. Administrarea după 24 de ore a silimarinei reduce semnificativ leziunile hepatice și contribuie la creșterea șanselor de supraviețuire. Silimarina stimulează ARN-polimeraza ribozomală și sinteza proteică, determinând regenerarea țesutului hepatic.

Silimarina este folosită în terapia mai multor afecțiuni caracterizate de necroze degenerative și insuficiență funcțională: hepatopatii cronice, ciroza, hepatită indusă de chimicale, reduce riscul dezvoltării calculilor biliari și favorizează digestia, fluidifică și elimină bila (Bhattacharya, 2011). S-a demonstrat că silimarina încetinește fenomenul de fibrozare hepatică prin reducerea conversiei celulelor stelate în miofibroblaste (Trappoliere, 2009).

Silimarina are efecte antiinflamatoare prin stoparea sintezei de leukotriene, prostaglandine, inhibă macrofagele hepatice și migrarea neutrofilelor (Dixit *et al.*, 2007). S-au realizat studii de toxicitate acută a silimarinei prin perfuzia intravenoasă la șoareci, iepuri și câini. Valorile DL50 au fost de 400 mg/kg la șoareci, 385 mg/kg la șobolani și de 140 mg/kg la iepuri și câini. Valorile diferă în funcție de rata perfuziei. Astfel, în cadrul perfuziei lente (peste 2-3 ore), DL50 a fost de 2 g/kg la șobolani și 10 g/kg după administrarea per os. La câinii Beagle, iepuri, șobolani Wistar și șoareci NMRI s-au realizat studii de intoxicație acută cu silimarină sub formă de săruri de hemisuccinat de sodiu în bolus intravenos. DL50 a fost de 1050 mg/kg la șoarecii adulți, 970 mg/kg la șoricioaice, 825 mg/kg la șobolanii masculi, 920 mg/kg la șobolănițe și de 300 mg/kg la iepuri și câini. Aceste date sugerează că toxicitatea acută și cronică a silimarinei este foarte mică (Dixit *et al.*, 2007).

În literatura de specialitate doza de silimarină recomandată pentru câini variază între 50-250 mg/zi până la 20-50 mg/zi (Webb and Twedt, 2008; Weingarten and Sande, 2015).

Tabel 4.1/Table 4.1

Sinteza studiilor clinice privind eficacitatea silimarinei la animalele de companie/Synthesis of clinical trials on the efficacy of silymarin in pets

Toxic și doza administrată	Doza de silimarină	Rezultate	Sursa
Faloidină la câine	15 mg/kg 60 minute înaintea administrării i.v. a toxicului	Protecție hepatică totală	Desplaces <i>et al.</i> , 1975
Faloidină la câine	15 mg/kg 10 minute după administrarea i.v. a toxicului	Protecție hepatică totală	Desplaces <i>et al.</i> , 1975
85 mg/kg de liofilizat din <i>Amanita phalloides</i> la câine	50 mg/kg la 5 h apoi 30 mg/kg la 24 h după administrarea i.v. a toxicului	Nicio creștere a enzimelor hepatice comparativ cu grupul control	Floersheim <i>et al.</i> , 1978
85 mg/kg de liofilizat din <i>Amanita phalloides</i> p.o la câine	50 mg/kg la 5 h apoi la 24 h după administrarea i.v. a toxicului	Mortalitate 0 în grupul tratat cu silimarină, grad de hepatonecroză semnificativ mai mic	Vogel <i>et al.</i> , 1983
0,35 ml de CCl ₄ p.o la câine	100 mg/kg de 2X/zi de 4 zile anterior intoxicației p.o	AST, ALT scăzut semnificativ față de grupul de control Ușoare leziuni histologice	Paulová <i>et al.</i> , 1990
150 mg/kg mebendazol p.o la câine	30 mg/kg – p.o	AST, ALT, ALP, LDH nemodificate la animalele care primesc silimarină simultan sau la 2 h după administrarea de mebendazol	Mosallanejad <i>et al.</i> , 2013
200 mg/kg mebendazol p.o la pisică	30 mg/kg – p.o	Hepatoprotecție la pisicile care au primit silimarină simultan sau la 2 h după administrarea de mebendazol	Mosallanejad <i>et al.</i> , 2012
120 mg/kg tetraciclină p.o la pisică	30 mg/kg – p.o	Hepatoprotecție la pisicile care au primit silimarină simultan sau la 4 h după tetraciclină	Mosallanejad <i>et al.</i> , 2012

4.2.2. Cătina (*Hippophae rhamnoides*)

Cătina (*Hippophae rhamnoides*) reprezintă un adevărat depozit natural de compuși biologici activi cu proprietăți farmacologice remarcante fapt pentru care a intrat în atenția multor studii de cercetare interne și internaționale (fig. 4.2).



Fig. 4.2. Fructe de cătina (*Hippophae rhamnoides*)/ Sea buckthorn fruits (original)

Cătina este valorificată ca antioxidant, cardioprotector, radioprotector, antiaterogen, antidiabetic, hepatoprotector, antitumoral, imunostimulator, antiviral, antibacterian, antiinflamator și vasodilatator. De asemenea, stopează evoluția ulcerelor gastrice, ajută la vindecarea rănilor, accelerează tratamentul dermatopatiilor, reduce durerea, acționează cu brio în bolile pulmonare, astm și previne agregarea plachetară (tabelul 4.2) (Michel *et al.*, 2012).

Toate părțile structurale ale plantei sunt o sursă bogată de compuși bioactivi.

Fructele de cătina conțin o cantitate mare de vitamina C, vitamine ale complexului B, în special tiamina și riboflavina, vitaminele liposolubile - E, A și K, caroteinozi - beta caroten, lycopen, luteină și zeaxantină, tocoferoli, steroli, flavonoide, fenoli, lipide, acid citric și mai mult de 15 microelemente printre care Fe, Mn, Al, K, Ti, etc.

Uleiurile din fructele sau semințele de cătina sunt bogate în acizi grași omega -3, -6, -7 și -9 (Solcan și colab., 2013).

Numeroase studii au demonstrat rolul deosebit al cătinei în protecția și terapia bolii hepatice. Hepatotoxicele precum etanolul, tetraclorura de carbon, acetaminofenul, aflatoxinele, cauzează distrucții, degenerări și moarte celulară (Michel *et al.*, 2012; Solcan și colab., 2013). Acizii grași nesaturați, α tocoferol sau β carotenul din cătina protejează celulele de acțiunea hepatotoxinelor.

Într - un studiu, Maheshwari *et al.* au indentificat în fracția îmbogățită cu fenoli prin cromatografia lichidă de înaltă de înaltă performanță, o parte dintre compușii fenolici din cătina - acid galic, mircetina, quercetina, kaempferol și

isorhamnetina. Administrarea per os la șobolani a fracției îmbogățite cu fenoli în doză de 25-75 mg/kg greutate corporală a protejat de intoxicația cu CCl₄, determinând scăderea nivelurilor AST, ALT, GGT și de bilirubină serică.

Tabel 4.2/Table 4.2

Componenți majori ai cătinii și principalele efecte terapeutice
Major components of Sea buckthorn and the main therapeutic effects
(Michel *et al.*, 2012)

Compuși	Efect terapeutic
Tocoferoli	Activitate antioxidantă, limitarea oxidării lipidelor, limitarea durerii
Carotenoizi	Activitate antioxidantă Contribuie la sinteza de collagen și a creșterii epiteliale
Vitamina K	Antihemoragic, tratarea rănilor, efect pozitiv împotriva ulcerărilor
Vitamina C	Activitate antioxidantă, menține integritatea membranei celulare
Complexul B	Stimularea regenerării celulare și a țesutului nervos
Fitosteroli	Îmbunătățesc microcirculația la nivelul pielii, efect anticarcinogen, antiaterogen, previn ulcerările și reglează procesul inflamator
Acizi grași polinesaturați	Imunomodulatori, neuroprotectivi, anticarcinogen
Acizi organici	Reduc riscul infarctului miocardic, suport în tratamentul rănilor, efect anticarcinogen, scade riscul artritelor
Cumarine și terpene	Stimulează apetitul, memoria și capacitatea de învățare
Zinc	Îmbunătățește fluxul sangvin, crește utilizarea vitaminei A, cofactor enzimatic

4.2.3. Turmericul (*Curcuma longa* rhizoma, *Curcuma xanthorrhizae* rhizoma)

Curcumina este principiul activ din *Curcuma longa* (turmeric), un rizom galben folosit în medicina chineză și indiană de peste 5000 de ani, folosit în general ca aromatizant și colorant alimentar (fig. 4.3). În Europa medievală, turmericul a devenit cunoscut ca șofranul indian, fiind utilizat inițial ca și condiment, considerat apoi un stimulent aromatic și folosit pentru buna funcționare a digestiei și sănătatea ficatului (Chirilă, 2017).

Ambele produse vegetale (*Curcuma domestica* = *C. longa* L., *Curcuma xanthorrhiza*/Zingiberaceae) conțin în cantități diferite curcuminoide cu acțiune antibacteriană, antiinflamatoare, stomahică și carminativă, precum și ulei volatil bogat în derivați sescviterpenici care stimulează secreția biliară.

Numeroase studii științifice au raportat eficacitatea farmacologică preventivă a acestei plante asupra majorității bolilor cronice și inflamatorii cum ar fi lipidoza

hepatică, sindromul metabolic, obezitatea, astmul bronșic, sindromul intestinului inflamator, inclusiv acțiunea hepatoprotectoare, antidiabetică, antioxidantă și antitumorală, fără generarea unui efect advers semnificativ (Stănescu și colab., 2002; Rahimi *et al.*, 2015).

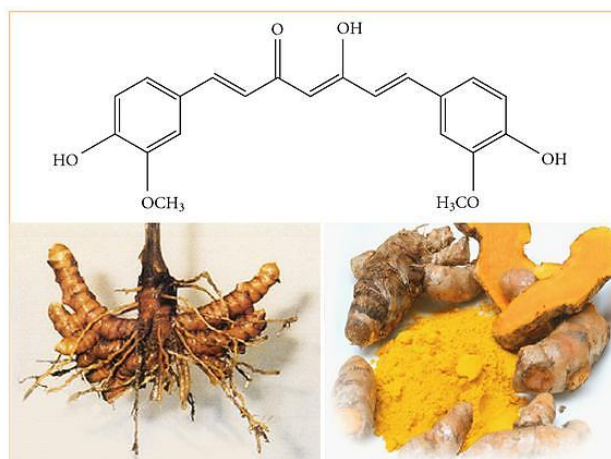


Fig. 4.3. Rizomii plantei *Curcuma longa* și structura chimică polifenolică din curcumină (după Zehib *et al.*, 2010)/Rhizomes of *Curcuma longa* plant and chemical structure of polyphenolic curcumin compound (after Zehib *et al.*, 2010)

Curcumina a demonstrat că protejează ficatul împotriva leziunilor hepatice și fibrozei prin suprimarea inflamației hepatice, atenuarea stresului oxidativ și creșterea expresiei enzimelor xenobiotice de detoxifiere. Activitatea hepatoprotectoare a curcuminei se datorează activității sale antioxidante comparabile cu vitaminele C și E precum și de reducere a formării citokinelor proinflamatorii (Manikandan *et al.*, 2004).

S-a demonstrat capacitatea curcuminei de neutralizare a efectelor negative a unor variate specii reactive de oxigen, inclusiv oxigenul singlet, anionul superoxid, peroxidul de hidrogen, radicalii de dioxid de azot, etc (Das and Das, 2002). Curcumina a prezentat o activitate inhibitoare puternică împotriva citocromului P450 în ficatul de șobolan (Oetari *et al.*, 1996) și s-a constatat că unul dintre metaboliții săi, tetrahidrocurcumina, are un efect protector semnificativ mai bun comparativ cu silimarina (Pari *et al.*, 2008). Studii pe diferite modele de animale au demonstrat efectele hepatoprotectoare ale turmericului față de acțiunea diverșilor factori hepatotoxici precum tetraclorura de carbon (CCl₄), galactozamina, acetaminofenul (paracetamolul) și aflatoxina din *Aspergillus*. La șobolani cu leziuni hepatice acute și subacute induse de CCl₄, administrarea de curcumină a redus semnificativ leziunea hepatică la animalele de test, comparativ cu martorii. Administrarea de extract de curcumină la rațe infectate cu *Aspergillus parasiticus* a dus la suprimarea cu 90% a aflatoxinei și a redus hiperplazia biliară, modificările grase și necroza indusă de aflatoxină (Soni *et al.*, 1992).

Curcuminatul de sodiu, o sare de curcumină, exercită efecte coleretice prin creșterea excreției biliare a sărurilor biliare, colesterolului și bilirubinei, precum și creșterea solubilității biliare, prevenind și tratând colelitiaza (Akram *et al.*, 2010). S-a observat că extractul de curcumină are o biodisponibilitate redusă, acesta absorbindu-se rapid în ficat și peretele intestinal, astfel încât mai multe echipe de cercetare prin studii, atât pe șobolani cât și pe voluntari sănătoși, au demonstrat că piperina sporește în mod semnificativ biodisponibilitatea curcuminei cu un procent de 2000% (Goel *et al.*, 2008).

În industria farmaceutică se utilizează extractele care intră în compoziția unor fitopreparate complexe care se prescriu în tratamentul formelor cronice de colangită și colecistită. În dozele administrate efectul farmacologic este în primul rând coleretic și colecistokinetic, stomahic, carminativ și antiinflamator pentru inflamațiile căilor și vezicii biliare. Acțiunea antiinflamatoare se datorește, mai ales, curcuminei care inhibă formarea leucotrienei B4 (Stănescu și colab., 2002).

4.2.4. Anghinarea (*Cynara scolymus*)

Anghinarea este o plantă de cultură de la care se recoltează în scop medicinal frunzele (fig. 4.4).

Produsul vegetal conține 3 grupe importante de principii active: depside, flavonoide, lactone sescviterpenice de tip guaianolid; în plus, mai conține taninuri, triterpene, steroli (taraxasterol, stigmasterol, etc.), mucilagii, pectine. Acțiunea fitocomplexului se manifestă în primul rând la nivel hepatobiliar, dar acționează și la nivelul celorlalte structuri ale organismului datorită acțiunii antioxidante și antimicrobiene a acizilor clorogenici, cinarinei și flavonoidelor (Vamanu *et al.*, 2011).



Fig. 4.4. Anghinare (*Cynara scolymus*)/Artichoke (original)

Pe baza a numeroase studii clinice și experimentele, medicina recunoaște următoarele acțiuni pentru *Cynara scolymus*:

a) efect hepatoprotector și hepatoregenerator datorat stimulării regenerării și irigării țesutului hepatic, creșterii numărului de hepatocite binucleate și stimularea mitozei;

b) efectul antioxidant, prin creșterea nivelului de glutatation intracelular, neutralizarea radicalilor liberi de oxigen și inhibarea pătrunderii Ca^{2+} în celule;

c) reglarea metabolismului hepatic, mai ales cel lipidic prin stimularea eliminării biliare și inhibarea sintezei de novo a colesterolului;

d) influențarea colerezei: reduce concentrația intrahepatică a colesterolului, stimulează secreția biliară, fluidifică bila și acționează anticolstatic (Stănescu și colab., 2002; Asadi-Samani *et al.*, 2015).

Extracțele standardizate se prescriu pacienților care suferă de afecțiuni hepatice, în colecistopatii, diskinezii biliare, balonări. Administrate în icter, duc la o creștere a eliminării urinare cu dispariția sărurilor și pigmentilor biliari din urină, fecale și piele (flavonoidele au și acțiune diuretică). Se găsește în farmacii sub forma de extracțe uscate („Anghirol”, „Hepatobil”) (Ciulei și colab., 1993).

**PARTEA A II-A
CERCETĂRI PROPRII**

**PART II
PERSONAL RESEARCHES**

MOTIVAȚIA, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRILOR

THE MOTIVATION, AIM AND OBJECTIVES OF THE RESEARCH

În ultimii ani, numeroase rapoarte medicale au notificat efectele toxice induse asupra ficatului de către anumite medicamente, precum antiinflamatoarele nesteroidiene, hipoglicemiantele, antifungicele, antiepilepticele, corticocorticoizii tip retard, imunosupresivele sau antibioticele cu spectru larg, fapt pentru care cercetarea științifică s-a orientat spre redescoperirea unor mijloace terapeutice mai puțin nocive care vin în completarea medicației alopatiche și contracarează efectele de hepatotoxicitate.

Numeroase studii randomizate și controlate au demonstrat și promis prin rezultate semnificativ pozitive, o vindecare totală sau cel puțin o îmbunătățire a unor simptome prin utilizarea unor fitoterapeutice ținută în managementul complementar al bolii hepatice.

În general, fitopreparatele sunt considerate o cale alternativă spre vindecare, fiind adesea percepute mai puțin nocive și iatrogenice decât medicamentele chimice. Fitopreparatele nu sunt medicamente de urgență, ci au un scop terapeutic preventiv, pur simptomatic și de restabilire a dezechilibrului organic indus de acțiunea unor factori agresivi variați.

În acest context se înscrie și alegerea temei acestei teze de doctorat, motivată de dorința de redescoperire a fitoterapiei, o disciplină pe cât de ancestrală, pe atât de nouă care pune la dispoziție perspective terapeutice nebănuite, interesul crescut pentru utilizarea fitoterapiei ca metodă complementară de prevenire, ameliorare sau de vindecare a unor suferințe ale ficatului, etiologia multifactorială și complexitatea din punct de vedere fiziopatologic a bolii hepatice.

Scopul acestei teze de doctorat a fost de a evalua eficacitatea unor antioxidanți naturali obținuți din plante în terapia diferitelor hepatopatii la câini și pisici.

În vederea atingerii scopului s-au creionat următoarele obiective:

- Evidențierea complexității etiopatologiei hepatice în populația luată în studiu;
- Precizarea diagnosticului clinic și paraclinic al hepatopatiilor la animalele de companie;
- Stabilirea unui protocol terapeutic în funcție de etiologie;
- Contribuții la îmbunătățirea terapiei clasice a hepatopatiilor prin metode complementare, respectiv fitoterapia.

CAPITOLUL 5

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE BOLILOR HEPATICE LA CÂINI ȘI PISICI

CHAPTER 5

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF LIVER DISEASES IN DOGS AND CATS

5.1. Obiectiv

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea retrospectivă a incidenței și etiopatogenezei bolilor hepatice la pacienții canini și felini prezentați în perioada octombrie 2014-ianuarie 2018 în cadrul Clinicii Medicale a Facultății de Medicină Veterinară din Iași.

5.2. Materiale și metode

Cercetările privind epidemiologia afecțiunilor hepatice la câini și pisici au fost efectuate pe baza analizei cazurilor consemnate în registrul electronic Marasoft și a registrelor de consultație și tratamente ale pacienților prezentați în Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară din Iași, în perioada octombrie 2014 - ianuarie 2018.

Pacienților cu simptomatologia specifică de evoluție a unui proces maladiv hepatobiliar li s-au întocmit o fișă individuală de observație clinică (anexa 3) care a cuprins următoarele date:

- identificarea animalului: specie, rasă, sex și integritatea reproductivă,
- anamneza,
- identificarea unor factori de risc de afectare hepatobiliară,
- date clinice obiective: sindrom de icter, ascita, coagulopatii (peteșii, echimoze), manifestări de compromitere neurologică specifice encefalopatiei hepatice;
- rezultatele investigațiilor paraclinice: hematologice, biochimice și imagistice: ecografii abdominale și radiografii,
- tratamentul administrat,
- evoluția statusului clinic post terapie.

Consultul clinic a fost urmat la o parte dintre pacienți de investigații imagistice ecografice și/sau radiografice, recoltarea de probe biologice sangvine și de lichid ascitic.

Imaginile ecografice abdominale au fost colectate cu ajutorul ecografului aflat în dotarea Clinicii Medicale a F.M.V. din Iași - Aquila Pro Vet echipat cu sonde sectoriale de 5 și 7,5 MHz cu ajutorul căruia s-au pus în evidență

modificările de mărime, contur, ecostructură și de ecogenitate ale ficatului, prezența afecțiunilor biliare și a fluidelor intraperitoneale.

În aprecierea acestor modificări s-a ținut seama de localizarea anatomică (parenchim, structuri vasculare și biliare) și de distribuția lor în arhitectura țesutului.

Recoltarea de sânge în cantitate de 3 până la 5 ml s-a realizat din vena cefalică, safena interioară sau jugulară și repartizat în vacutainere cu EDTA pentru determinări hematologice ale sângelui integral și în tuburi pentru biochimie cu activator de coagulare.

Realizarea și interpretarea hemoleucogramei și a citologiei au fost realizate în cadrul Laboratorului Clinic al Catedrei de Fiziologie și Fiziopatologie a F.M.V. Iași cu ajutorul analizatorului hematologic A.B.C. Vet și a microscopului optic din dotarea laboratorului.

Hemoleucograma a urmărit numărul de leucocite (WBC), eritrocite (RBC) și trombocite (PLT), concentrația de hemoglobină (HGB), procentul de globule roșii - hematocrit (HCT), constantele eritrocitare derivate: volumul eritrocitar mediu (VEM), hemoglobina eritocitară medie (HEM), concentrația medie de hemoglobină (CHEM). Pentru stabilirea formulei leucocitare s-au realizat frotiuri colorate prin metoda *May-Grumwald-Giemsa*.

Aprecierea biochimică a gradului de afectare hepatică s-a realizat cu ajutorul analizatorului automat Accent 2000 Cormay din dotarea laboratorului Clinicii de Medicală a facultății, prevăzut cu chituri specifice care reflectă sindroamele hepatice de bază. Cei mai uzuali parametrii biochimici folosiți în evaluarea citolizei hepatocelulare au fost aminotransferazele: alanin – aminotransferaza (ALT) și aspartat - aminotransferaza (AST). În determinarea gradului de colestază s-au apreciat nivelurile de gama-glutamyltransferază (GGT), bilirubină totală (BT) și fosfatază alcalină (ALP). Investigarea gradului de disfuncție hepatică s-a realizat prin examinarea valorilor serice a proteinelor totale (PT) (albumina și globulinele), ureei (BUN) și glicemiei (GLU).

Fiecare pacient a primit terapia specifică etiologiei bolii hepatice diagnosticate.

Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul programului Microsoft Excel, 2013.

5.3. Rezultate și discuții

În perioada octombrie 2014 - ianuarie 2018 în Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară din Iași au fost examinate și diagnosticate cu diferite patologii 3842 de animale, respectiv 2637 câini și 1205 pisici.

Din totalul pacienților înregistrați pe parcursul perioadei de studiu, 198 (5%) au exprimat diferite forme de suferință hepatico-biliară, prevalența cazurilor

la specia canină - 154 (80%) fiind semnificativ crescută față de cea felină - 44 (20%) (tabelul 5.1).

Tabel 5.1/Table 5.1

Prevalența afecțiunilor hepatice la câini și pisici în perioada octombrie 2014 - ianuarie 2018/Prevalence of liver disease in dogs and cats between October 2014 and January 2018

<i>Perioada de studiu epidemiologic</i>	<i>octombrie 2014 – ianuarie 2018</i>
Total câini	154 (80%)
Total pisici	44 (20%)
Total pacienți cu hepatopatii	198 (5%)
Total animale examinate	3842

Figura 5.1. pune în lumină gradul relativ scăzut al prezenței hepatopatiilor față de alte patologii diagnosticate în perioada studiată, fapt explicat de caracteristica evolutivă trenantă a bolilor ficatului, capacitatea acestuia morfo - funcțională regenerativă și prezentarea tardivă la consult a animalelor de către aparținători în momentul când semnele specifice de hepatopatie se agravează.

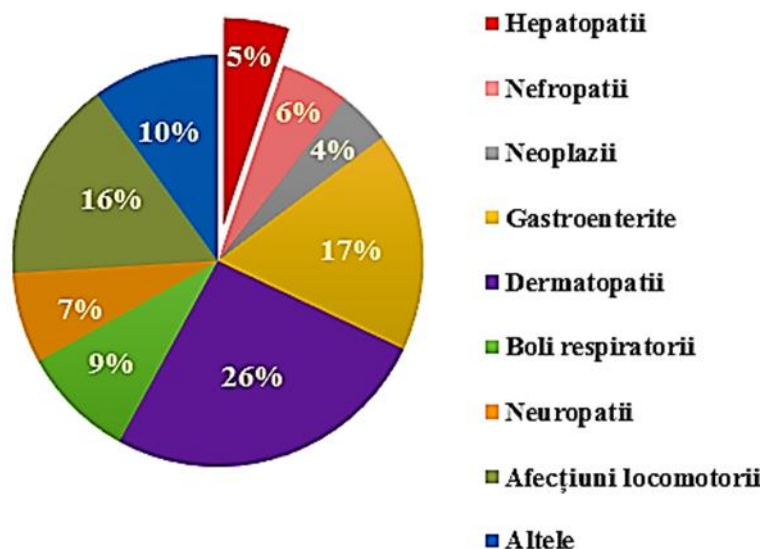


Fig. 5.1.

Procentajul hepatopatiilor la câini și pisici în raport cu alte entități patologice diagnosticate în Clinica de Medicală a Facultății de Medicină Veterinară din Iași în perioada octombrie 2014 - ianuarie 2018
Percentage of liver diseases in dogs and cats in relation to other pathological entities diagnosed in the Medical Clinic of the Faculty of Veterinary Medicine in Iași during October 2014 - January 2018
(original)

Pacienții au fost repartizați în două grupe de vârstă, prima categorie fiind cei cu vârsta mai mică sau egală de cinci ani și al doilea grup al celor peste cinci ani. Vârsta animalelor diagnosticate cu diverse boli ale ficatului a fost cuprinsă între 4 luni și 17 ani la câini și de 2 luni și 23 de ani la pisici. S-a constatat frecvența ușor crescută a suferinței hepatice la animalele până în 5 ani (fig. 5.2).

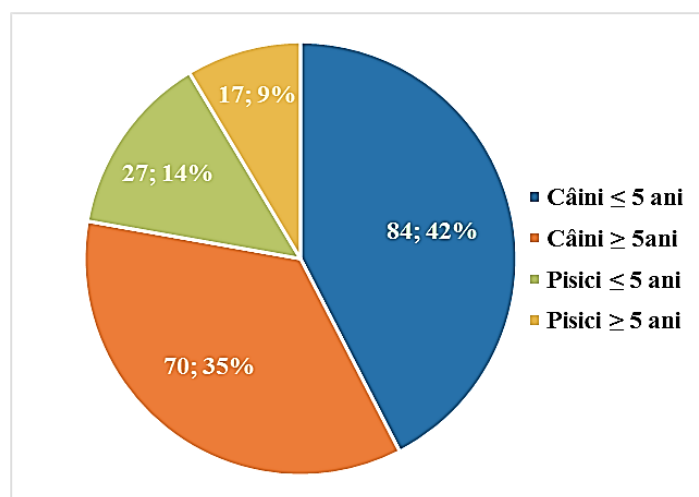


Fig. 5.2. Proporția pacienților cu afecțiuni hepatobiliare în funcție de vârstă
Proportion of patients with hepatobiliary disease by age (original)

În ceea ce privește criteriile de sex, s-a observat preponderența crescută a suferinței hepatice la sexul masculin canin (56%) față de cel feminin (21%).

Același lucru s-a notificat și în cazul felinelor dar într-o proporție mai diminuată: 12% motani/cotoi și 11% pisici (fig. 5.3).

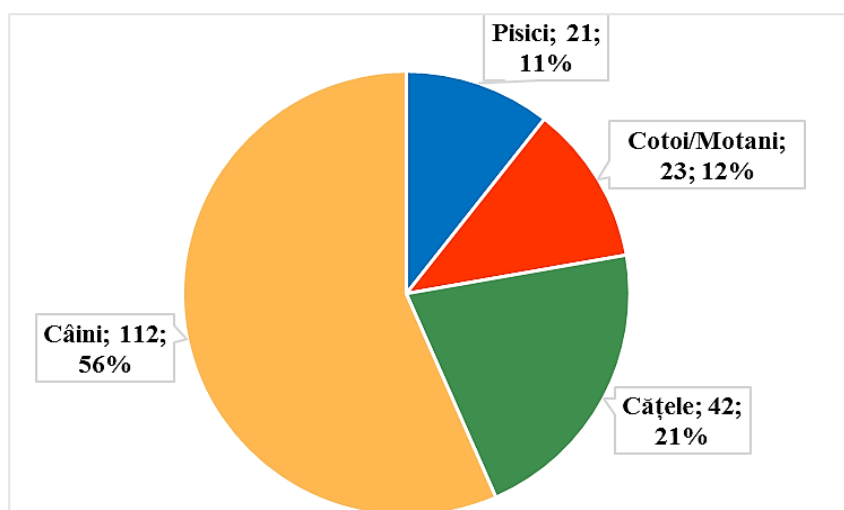


Fig. 5.3. Repartiția în funcție de sex a pacienților cu afecțiuni hepatobiliare
Gender distribution of patients with hepatobiliary disorders (original)

Evoluția afecțiunilor hepato-biliare a fost evidentă la 45 câini din rasa comună (29%), urmați de 29 metiși (19%), 21 Ciobănești german (14%), 13 Bichoni (8%) și 10 din rasa Rotweiler (6%). Cele mai puține cazuri au fost înregistrate la reprezentanții raselor Cocker (9 cazuri, respectiv, 6%), Schnauzer (7 cazuri, respectiv, 5%) și Ciobănesc mioritic (5 cazuri, respectiv, 3%). Alte rase (5%) au fost reprezentate de 1 Dog de Bourdeaux, 1 Amstaff, 1 Pit bull Terrier, 1 Shih Tzu, 1 Westie și 2 Yorkshire Terrier (fig. 5.4).

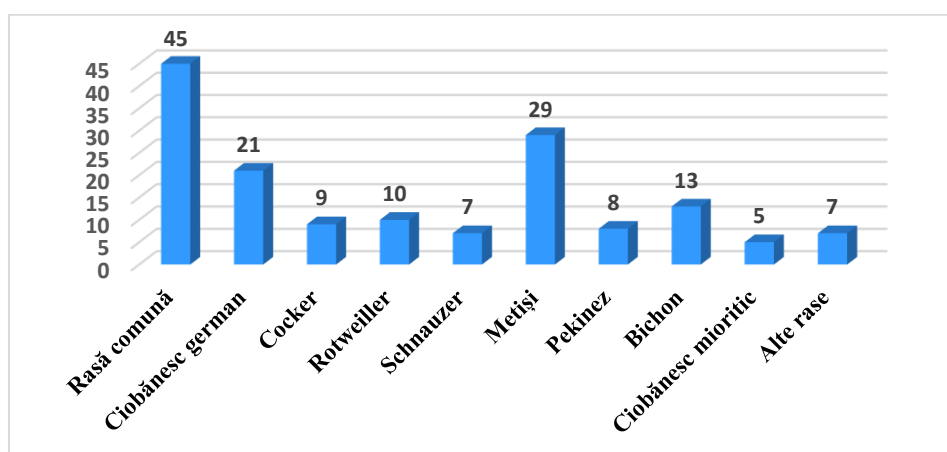


Fig. 5.4. Incidența bolilor hepatice la câini în funcție de rasă.
Incidence of liver disease in dogs by breed (original)

Cele mai multe leziuni hepato-biliare au fost diagnosticate la 27 pisici din rasa europeană (61%) și 8 din rasa Birmaneză (18%). Felinele din rasa Persană (2) și Siameză (2) au fost cel mai puțin afectate (5%). Alte rase au fost reprezentate de 1 British Shorthair, 1 Albastru de Rusia, 1 American Shorthair, 1 Scottish Fold, 1 metis de Siberiană (fig. 5.5).

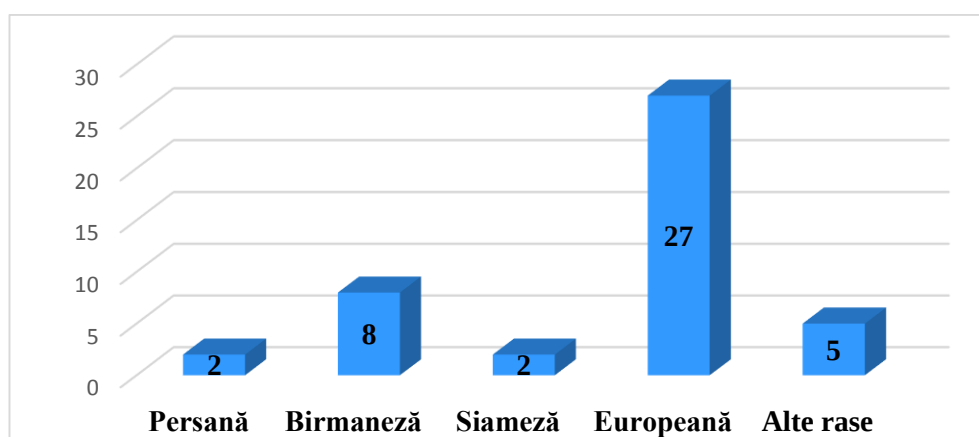


Fig. 5.5. Repartiția în funcție de rasă a pacienților felini cu afecțiuni hepato-biliare
Race distribution of feline patients with hepato-biliary disorders (original)

Circumstanțele etiopatogenice care au declanșat apariția simptomatologiei unei hepatopatii la câini au fost de natură infecțioasă parazitară: babesioza și dirofilarioza (57 de cazuri); intoxicații medicamentoase (antiinflamatoare nesteroidiene, tratamentul îndelungat cu antiepileptice - fenobarbital, supradozaje cu antiparazitare interne și externe) (21 de cazuri); neoplazii (32 de cazuri) și disfuncții hepatocitare asociate evoluției unei pancreatite, traumatism, diabetului zaharat, insuficienței cardiace drepte sau renale (44 de cazuri) (fig. 5.6).

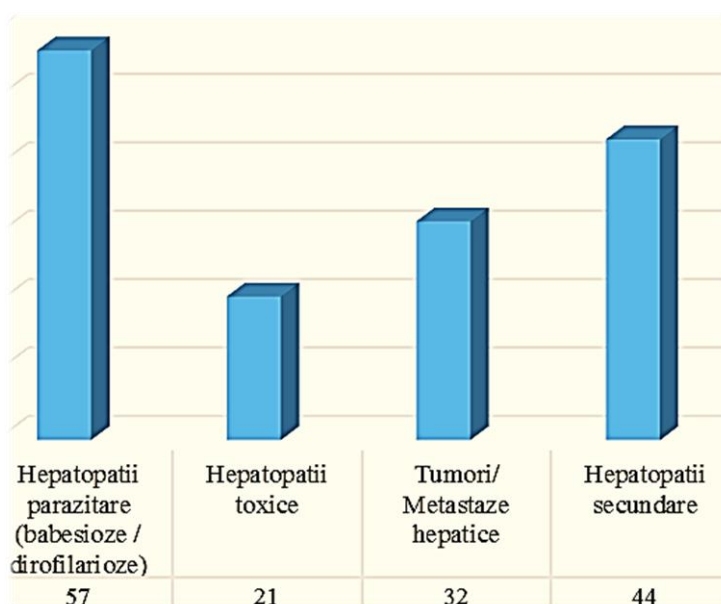


Fig. 5.6. Etiologia hepatopatiilor la specia canină
Etiology of hepatopathy in the canine species (original)

La pisici, etiologia bolii ficatului au fost de origine parazitară - micoplasmoza hemotrofică felină, virală – peritonita infecțioasă , neoplazii metastatice, xenobiotice medicamentoase (supradozare de antiparazitare interne) și secundară evoluției unor patologii primare (diabet zaharat, colangite, triadite) sau a unor factori declanșatori ambientali precum modul de viață, dieta - supraalimentația sau consumul de alimente alterate și variați factori stresori (fig. 5.7).

În medicina umană cele mai comune cauze ale bolii hepatice sunt de natură virală, idiosincraziile la medicamente, supradozele medicamentoase (acetaminofen), dezechilibrele metabolice (sindromul Reye, boala Wilson), hepatitele autoimune și alcoolul.

La carnivorele de companie, etiologia hepatopatiilor (funcționale, inflamatorii, circulatorii, distrofice și tumorale) este plurifactorială, intervenind în primul rând dezechilibrele alimentare, factori metabolici, hepatotoxici, infecțioși,

endocrini, genetici, tumorali, insuficiențe multiple de organ, autoimunopatiile (Atillasoy and Berk, 1995; Gill and Sterling, 2001; Sauciuc, 2006).

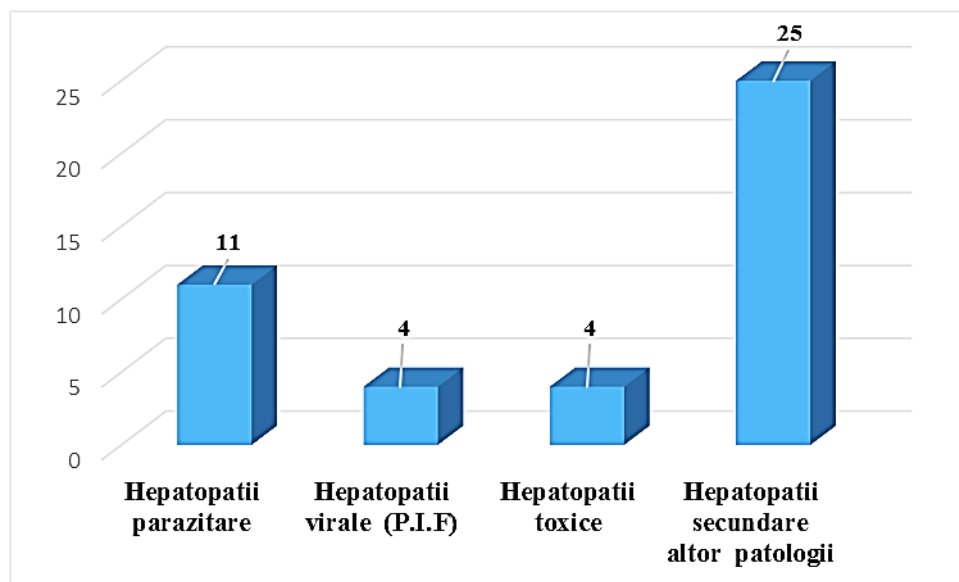


Fig. 5.7. Etiologia hepatopatiilor la specia felină
Etiology of hepatopathies in felines (original)

Dintre factorii declanșatori ai dezechilibrului funcțional hepatic, literatura de specialitate menționează:

a) agenți infecțioși virali: hepatita infecțioasă canină (*Adenovirus canin tip I*), herpesvirusuri canine și feline neonatale, *Coronavirus* (peritonita infecțioasă felină), *Calicivirus* felin (forma virulentă); bacterieni: infecții extrahepatice, septicemie și endotoxiemie, colangite, *Clostridium piliforme* (boala Tyzzer), *Helicobacter canis* (câine), *Leptospira spp.*, abcese hepatice (organisme aerobe și anaerobe); miceti: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, etc; protozoare: *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Sarcocystis canis*, *Babesia spp.*, *Cytauxzoon felis*; ricketzii: *Ehrlichia spp.*; parazitari: viermi cu tropism hepatic, *Dirofilaria immitis* (sindrom caval);

b) agenți hepatotoxici: biologici: aflatoxine, *Amanita* (ciuperci), alge verzi – albastre, venin de *hymenoptere*; alcaloizi vegetali; chimici: tetraclorura de carbon, dimetilnitrosamină, dinitrofenol, ulei de pin, metale (cupru, fier, zinc, fosfor), pesticide organoclorurate, fenoli, etc; medicamente (anticonvulsivante și sedative: diazepam (pisică), fenobarbital (câine), primidon (câine); antiinfecțioase și antiparazitare: dietilcarbamazină (câine), doxiciclină (câine), griseofulvină (pisică), itraconazol, ketoconazol, mebendazol (câine), oxibendazol (câine), sulfonamidă (câine), terbinafină (câine), tetraciclină; anestezice (halotan, metoxifluran - câine); altele: azatioprină, danazol, mitramicină, fenazopiridină

(câine), glipizidă, metimazol, stanazol (pisică); aditivi alimentari: xilitol (câine), ierburi și suplimente alimentare: acid α - Lipoic, tătăneasă, ierburi medicinale chinezești; endointoxicațiile: uremia, anaerobiozele, etc;

c) dezechilibre metabolice: pancreatita acută, anemia hemolitică și CID, acumularea intrahepatică de cupru, enterite, amiloidoza, diabet, sindromul Cushing, lipidoza hepatică felină, etc;

d) neoplazii: carcinom (biliar, pancreatic), limfom, histiocitoză malignă;

e) ischemie/hipoxie: șoc, torsiunea lobului hepatic, boala tromboembolică, insuficiență cardiacă congestivă;

f) alte cauze: factori traumatici externi și interni, accident vascular cerebral de căldură (Washabau and Day, 2013; Falcă și colab., 2011)

Hepatitele infecțioase și toxice pot fi acute sau cronice, afectând câinii și pisicile de toate vârstele. Consumul sau expunerea la toxice pot fi de multe ori neobservate, necroza hepatică severă determină degradarea rapidă a stării generale, moartea survenind în 3 - 4 zile. Substanțele toxice ajung la ficat prin vena portă și acționează asupra nucleului, ribozomilor sau a membranei celulare prin stres oxidativ. În funcție de natura toxicului, intensitatea și durata de acțiune a acestuia, au loc diverse procese patologice intracelulare care duc treptat la decompensarea parenchimatousă și vasculară a ficatului (Sauciuc, 2006). Răspunsul adaptativ la agresiunea patogenă cauzează perturbarea echilibrului hepatic funcțional, cu posibilitatea de compensare a funcțiilor compromise de către alte țesuturi și organe vitale (pancreas, glande endocrine, rinichi), fapt ce explică debutul clinic nespecific al celor mai multe hepatopatii (Solcan și col., 2005; Sauciuc, 2006).

Tumorile hepatice primare cât și metastazele hepatice (mult mai numeroase decât cele primare) au avut o pondere 21% la specia canină, la pisici consemnându-se doar 2 din 44 de cazuri. Potrivit studiilor necropsice din literatura de specialitate, tumorile hepatice au o prelevanță de 0,6-2,6% la câine și de 1,5-2,3% la pisici.

Neoplaziile sunt mult mai rare la animalele de companie decât la om, acest fapt datorându-se particularităților acestor specii: lipsa hepatitei virale și a deficitului de inhibitor alfa-feto protează (Hall *et al.*, 2005). La câine neoplasmele cele mai des diagnosticate sunt de tip metastatic (organul primar fiind pancreasul, splina sau tractul gastrointestinal). La pisică, tumorile benigne sunt mai frecvente decât cele maligne, carcinomul biliar fiind neoplazia cel mai des diagnosticată (Scherk and Center, 2005). Tumorile hepatice primare se întâlnesc mai frecvent la carnivorele în vârstă peste 10 ani, tumorile vezicii biliare fiind extrem de rare (Codreanu, 2000).

Consecințele fiziopatologice ale insuficienței hepatice sunt reprezentate de apariția disfuncțiilor metabolice (proteice, glucidice, lipidice), tulburărilor acido-bazice și hidroelectrolitice, hepatocitolizei, icterului și encefalopatiei portale. Alte complicații prezente în stadiul final includ ulcerările gastrointestinale, sepsis

bacterian, disfuncții cardio-pulmonare, edem cerebral și ascita (Washabau and Day, 2013; Gill and Sterling, 2001; Ettinger and Feldman, 2006).

5.4. Concluzii parțiale

În funcție de etiopatogeneză, cele mai diagnosticate boli hepato-biliare la câinii și pisicile consultate în Clinica Medicală a F.M.V. Iași în perioada octombrie 2014 - ianuarie 2018, au fost cele provocate de factori infecțioși de natură parazitară și virală, hepatoze toxice și ecouri patologice secundare unor afecțiuni multisistemice funcționale, metabolice sau neoplazice.

Un rol important în declanșarea unei insuficiențe hepatice l-au avut factorii de viață și dieta.

Din păcate, numărul cazurilor diagnosticate la animalele de companie nu reflectă incidența reală a bolii hepatice, majoritatea proprietarilor refuzând din motive financiare investigații mai aprofundate care ar putea indica evoluția unor hepatopatii oculte, mulți optând pentru inițierea unui tratament simptomatic.

Cunoașterea factorilor catalizatori ai suferinței hepatice are un rol capital în profilaxia hepato-biliară și inițierea terapiei specifice.

CAPITOLUL 6

CERCETĂRI PRIVIND DIAGNOSTICUL CLINIC AL HEPATOPATIILOR LA CÂINI ȘI PISICI

CHAPTER 6

RESEARCH ON THE CLINICAL DIAGNOSIS OF HEPATOPATHIES IN DOGS AND CATS

6.1. Obiectiv

Obiectivul acestui studiu este evidențierea, în funcție de factorii etiopatogenetici observați, a semnelor clinice caracteristice instalării unei afecțiuni cu impact hepato-biliar, evoluția acestora de la cele mai nesemnificative semne de boală până la complicațiile rezultate în urma decompensării funcțiilor hepatice.

6.2. Materiale și metode

Studiul s-a realizat în perioada octombrie 2014 - septembrie 2017 în cadrul Clinicii Medicale a Facultății de Medicină Veterinară din Iași, în cercetare fiind incluși 146 de pacienți cu manifestări asociate unei afectări hepato-biliare de etiologie variată și în stadii diferite de boală, dintre care 104 au fost câini și 42 pisici. Vârsta animalelor a variat între 4 luni și 17 ani la câini și între 2 luni și 23 de ani la pisici, vârsta medie pentru întreaga populație fiind de 11,5 ani.

Pacienții au fost selectați pe baza criteriilor clinice, de laborator și imagistice de atestare a evoluției unei patologii ale ficatului.

Evaluarea clinică a fiecărui pacient a implicat întocmirea unei fișe individuale de diagnostic clinic (anexa 3) în care s-au menționat pe lângă informațiile legate de istoricul bolii (aparitia primelor semne de boală, existența unor afecțiuni premergătoare sau coexistente, tratamente cu potențial hepatotoxic, statusul vaccinal, dieta, mediul de viață, etc); datele obținute cu ajutorul metodelor generale semiologice care au pus în evidență starea animalului în momentul consultației și rezultatele investigațiilor biologice (hematologice, biochimice) și imagistice (ecografia).

În aprecierea clinică a pacienților cu boală hepatică s-a ținut seama de prezența atât a simptomelor specifice exprimate prin icter, ascită, coagulopatie și encefalopatie hepatică, cât și a semnelor extrahepatice: dispepsii (vomă glerobilioasă, meteorism, diaree/constipație), febră/hipotermie, sindrom de slăbire și astenovegetativ (slăbiciune fizică, cahexie/sarcopenie, dereglări ale somnului).

Probele hematologice, biochimia serului și citologia efuziunilor intraperitoneale au fost prelucrate cu ajutorul aparaturii din dotarea laboratoarelor Clinicii de Medicală și a Catedrei de Fiziologie și Fiziopatologie a facultății.

Diagnosticul ecografic s-a realizat cu ecograful Aquila Pro Vet, din dotarea Clinicii de Medicală, echipat cu sonde sectoriale de 5 și 7,5 MHz cu ajutorul căruia s-au pus în evidență modificările de mărime, contur, ecostructură și de ecogenitate ale ficatului. În aprecierea acestor modificări s-a ținut seama de localizarea anatomică (parenchim, structuri vasculare și biliare) și de distribuția lor în arhitectura țesutului.

6.3. Rezultate și discuții

Caracteristica clinică asociată insuficienței hepatice întâlnite la pacienții canini și felini studiați este ilustrată în fig. 6.1.

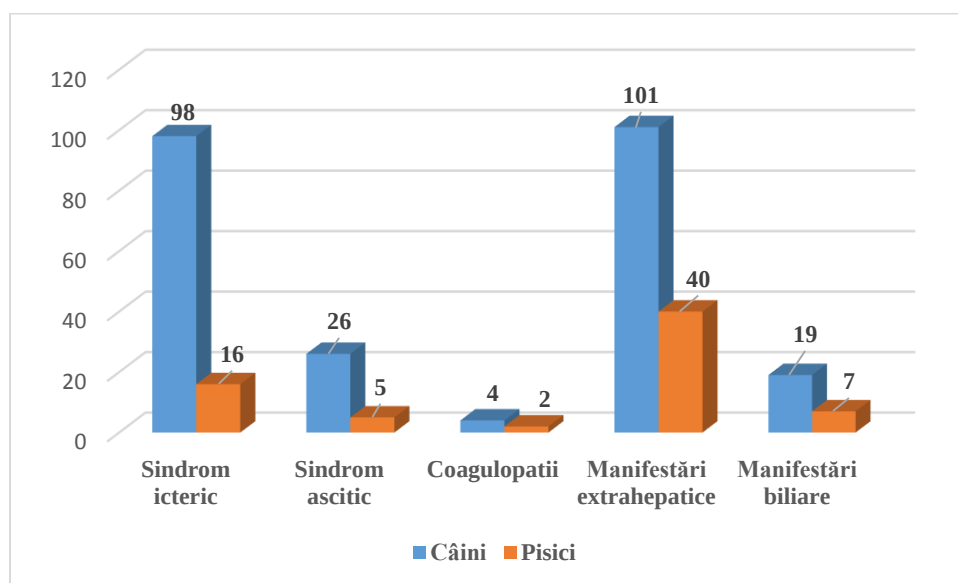


Fig. 6.1. Manifestările clinice la pacienții canini și felini studiați
Clinical manifestations in the studied canine and feline patients (original)

Din analiza cumulului de simptome specifice bolii hepatice s-a decelat evoluția ridicată a sindromului icteric la 78,08% (114 pacienți), urmat de sindromul ascitic la 21,23% din cazuri (31 pacienți), semnele de coagulopatie fiind notificate la doar 6 pacienți - 4,10 % din totalul cazurilor analizate.

Manifestările clinice secundare, nespecifice, au evoluat în paralel cu semnele caracteristice bolii hepatice, având o incidență destul de ridicată în lotul studiat de 96,57% (141 pacienți). Semnele clinice de afectare biliară au avut o pondere de 17,80% (26 pacienți).

În funcție de etiopatogeneză, afecțiunile hepatice diagnosticate la animalele studiate au fost cele cu etiologie infecțioasă, virală, tumori metastatice hepatice și hepatite toxice ca urmare a tratamentelor antiparazitare sau medicamentoase.

La cele mai multe dintre cazuri, diagnosticarea unei afecțiuni hepatice a putut fi dedusă din rezultatele testelor paraclinice coroborate cu cele imagistice.

Instalarea și manifestarea simptomelor clinice specifice precum icterul, ascita, a tulburărilor de coagulabilitate ale sângelui și a deprimării severe a activității neurologice, au reflectat consumarea rezervelor funcționale și blocarea capacității de regenerare ale ficatului.

Anamneza și examenul clinic au pus în evidență, în marea majoritate a cazurilor, debutul clinic nespecific al bolii hepatice exteriorizat prin apariția unui sindrom dispeptic exprimat prin stări de inapetență, vomități incoercibile glerobilioase, meteorism, diaree sau constipație, colici abdominale, diferite grade de deshidratare, pierderi de greutate discretă până la severă în decurs de câteva săptămâni, poliurie/polidipsie, urini hipercrome, apatie până la stări comatoase, insuficiență multiplă de organe și apariția simptomelor caracteristice gradului avansat de boală hepatică precum ascita, icterul, coagulopatii (echimoze, peteșii) și encefalopatia hepatică.

Simptomatologia timpurie a bolii hepatice precum anorexia, voma, letargia, scăderea din greutate, poliuria/polidipsia este asemănătoare cu cea a altor entități patologice (diabet zaharat, nefropatii, insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă, hipercalcemie, hipoglicemie, hiperadrenocorticism, anemii, hipoproteinemii, etc.) (Sherding, 1995; Ettinger and Feldman, 2006; Falcă și colab., 2011; Villiers and Blackwood, 2005).

Sindromul ascitic - unul din semnele caracteristice hepatopatiei avansate - a fost exprimat la 26 de câini (25%), ca rezultat al cirozei hepatice (9), insuficienței cardiace drepte (4) sau a proceselor neoplazice (13). La 4 pisici (9,5%), ascita a fost manifestarea clinică a peritonitei infecțioase feline și simptomul paraneoplazic a unui mezoteliom (1).

Ascita a avut un prognostic extrem de rezervat la pisicile cu PIF și câinii diagnosticați cu hepatite cronice sau neoplazii. În faza preascitică s-a constatat un sindrom dispeptic, astenie, slabire, anemie, meteorism ca apoi în faza ascitică să apară distensia abdominală, polidipsia/poliuria ca urmare a hipoalbuminemiei, hipertensiunii venoase portale și stazei limfatice (fig. 6.2) (Raffan *et al.*, 2009; Solcan și colab., 2005; Sporea și Goldiș, 2012).

Prezența ascitei, a predispus la apariția unor complicații printre care insuficiența respiratorie și dezechilibrul electrolitic (hipopotasemie, hipofosfatemie).



Fig. 6.2. Sindrom ascitic paraneoplazic la un câine, Ciobanesc german, 13 ani
Paraneoplastic ascites syndrome in a dog, German Shepherd, 13-years-old (original)

Sindromul icteric a avut valențe etiopatologice, fiind asociat hepatopatiilor de origine infecțioasă parazitară cu *Babesia spp.* la 57 câini (55%), micoplasmoza hemotropă la 11 pisici (26,1%) și infestația cu *Cytauxzoon felis* la o pisică (2,38%) (fig. 6.3), hepatitelor toxice la 4 pisici (9%) și 7 câini (6,7%), neoplaziilor metastatice hepatice la 32 câini (30,76%) și afecțiunilor biliare la 2 câini (1,9%).



Fig. 6.3. Icter generalizat la o pisică, rasă europeană de 6 ani, diagnosticată cu infestație cu *Cytauxzoon felis*/Generalized jaundice in a 6-year-old European cat diagnosed with *Cytauxzoon felis* infestation (original).

Expresia clinică a icterului au depins de caracteristica sa patologică (icter hemolitic, hepatocelular și obstructiv), fiind exprimat prin fenomene prodromale dispeptice (vărsături, inapetență), scăderi ponderale, tulburări algice în zona hipohondrului drept sau regiunea epigastrică, pigmentarea în diferite nuanțe de galben a mucoaselor, tegumentului și sclerei, febră (în angiocolite, colecistite, hepatite) sau hipotermie (hepatoze toxice), astenie, urini hipercrome (bilirubinurie), fecale pleiocromice/acolice.

La pacienții cu babesioză și micoplasmoză hemotropă felină cauzată de *Mycoplasma haemofelis* (fosta *Haemobartonella felis*), debutul icterului prehepatic (hemolitic) a fost acut, pigmentarea în galben a mucoaselor sclero-palpebrale, bucale, vaginale sau peniene și a tegumentului fiind discretă sau subicterică (fig. 6.4), sindromul fiind acompaniat de stări de anorexie, febră, slăbiciune, hematurie iar în formele grave de semne neurologice diagnosticate în urma examinării EEG a activității cerebrale sub forma de descărcări de tip epileptiform (Brăteanu și colab., 2015).

În icterul prehepatic, rata crescută de distrucție eritrocitară și consecutiv a catabolismului hemoglobinei determină creșterea producției de bilirubină (Codreanu, 2012).

Babesioza canină este o boală parazitară cauzată de diferite specii de *Babesia*, fiind larg răspândită la nivel mondial. Gravitatea bolii depinde de specia de *Babesia*, prezența infecțiilor concurente, vârsta și statusul imun al gazdei (Irwin, 2009).

Cele mai severe manifestări în babesioza canină sunt caracterizate de anemie hemolitică imun mediată, anomalii acido-bazice severe, sindrom hemoragipar (fig. 6.5), insuficiență multiplă de organe și complicații funcționale cum ar fi hipoglicemie, sindrom de insuficiență respiratorie acută, gastroenterită și encefalopatie (Leisewitz *et al.*, 2001; Keller *et al.*, 2004; Jacobson, 2006).



Fig. 6.4. Sindrom icteric în babesioză la un câine de 5 ani, rasa comună
Jaundice syndrome in babesiosis in a 5-years-old dog, common breed (original)



Fig. 6.5. Sindrom hemoragipar. Peteșii la nivelul mucoasei bucale (a.) și hematurie (b.) la un câine, Dog de Bordeaux, 3 ani, diagnosticat cu babesioză
Hemorrhagic syndrome. Petechiae in the oral mucosa (a.) and hematuria (b.) in a dog, Dog de Bordeaux, 3-years-old, diagnosed with babesiosis (original)

Icterul hepatic s-a decelat în hepatita toxică xenobiotică (supradozajul cu substanțe medicamentoase, antiparazitare interne și externe) (fig. 6.6) sau în hepatitele cronice ca urmare a proceselor de deteriorare a funcției hepatocitare în preluarea, conjugarea și excreția bilirubinei.



Fig. 6.6. Icter hepatocelular la pisică, metis, 2 luni, intoxicație cu antiparazitar intern
Hepatocellular jaundice in cat, half-breed, 2 months, intoxication with antiparasitic drug (original)

Tabloul clinic al acestui tip de icter a mimat semnele afectării bolii hepatice generale, sindromul icteric fiind expresia severă și fatală de distrucție hepatocelulară.

Sindromul de icter paraneoplazic a fost prezent la 30% din câini, a avut un caracter obstructiv și a fost însoțit în majoritatea cazurilor de ascita cu aspect sero-hemoragic. Debutul clinic al acestui tip de icter fost insidios, progresiv, apiretic, la care s-au asociat treptat manifestările împregnării neoplazice ilustrate prin alterarea

stării generale a pacientului, cahexie/sarcopenie, constipație cu scaune acolice sau melenice, dezvoltarea hepatomegaliei și bradicardie.

Sindromul de *sarcopenie* (atrofie severă a musculaturii scheletice) a fost complicația frecventă a pacienților cu ciroză hepatică și metastaze hepatice, cu un impact negativ asupra calității vieții și ratei de supraviețuire (fig. 6.7).

În general, musculatura scheletică este menținută printr-un echilibru dintre sinteza și degradarea proteinelor. Rezervele de glicogen ale pacienților cu insuficiență hepatică sunt insuficiente datorită deteriorării funcției metabolice hepatice, astfel încât crește consumul de aminoacizi ca sursă de energie și se instalează decompensarea musculară. Studii recente au incriminat hiperamonemia ca factor declanșator al sarcopeniei (Nishikawa and Yukio, 2015).



Fig. 6.7. Sindrom de sarcopenie la o cățea, Boxer, 8 ani, diagnosticată cu carcinom hepatobiliar
Sarcopenia syndrome in a bitch, Boxer, 8-years-old, diagnosed with hepatobiliary carcinoma
(original)

Coagulopatiile, ca rezultat al trombocitopeniei, au însoțit boala hepatică aflată în stadiul terminal, fiind manifestate clinic prin epistaxis, gingivoragii, peteșii, echimoze, hemoragii digestive, melenă și hematurie (fig. 6.6 și 6.8).

Patru pacienți canini au fost prezentați la consultație într-o stare gravă, extrapolată prin semne ale encefalopatiei hepatice. În urma evaluării clinice a acestora s-a stabilit un prognostic rezervat, nefiind șanse de recuperare, singura soluție umană recomandată fiind eutanasia.



Fig. 6.8. Sindrom de coagulopatie. Peteșii la nivel abdominal la un câine, metis, 8 ani, diagnosticat cu insuficiență hepatică cronică (a.). Melenă, la un câine, Bichon Maltez, 5 ani, diagnosticat cu encefalopatie hepatică (b.)

Coagulopathy syndrome. Abdominal petechiae in a dog, half breed, 8 years old, diagnosed with chronic liver failure (a.). Melena, in a dog, Maltese Bichon, 5-years-old, diagnosed with hepatic encephalopathy (b.) (original)

Angiocolecistita și *sludgeul* biliar au fost observate la atât la pacienții adulți cât și geriatrici - 18 câini și 7 pisici, fiind exprimate prin modificări de ordin funcțional, cu predominanța la 80% din cazuri a vomei incoercibile de tip glerobilos și a semnelor generale precum letargie, subicter, febră, colică abdominală, hepatomegalie, sensibilitate la palpate și examinare cu sonda ecografică în zona de proiecție topografică a ficatului. S-a diagnosticat un singur caz de carcinom biliar, la un câine de 13 ani din rasa comună.

6.4. Concluzii parțiale

În funcție de etiopatogeneză, în cadrul Clinicii Medicale a FMV Iași cele mai diagnosticate afecțiuni cu lezare hepato-biliară la câinii și pisicile studiate au fost cele cu etiologie infecțioasă, metastazele hepatice și angiocolecistitele.

Pacienții au manifestat un cumul de semne clinice nespecifice și specifice, dependente de timpul scurs de la instalarea maladiei până la stabilirea diagnosticului cert de boală hepatică.

Cele mai frecvente semne nespecifice din cadrul unei boli hepatice au fost cele care inclus inapetența, voma și pierderi în greutate.

Icterul (hemolitic, hepatic și obstructiv), ascita și manifestările nervoase au fost simptomele caracteristice unui grad avansat de decompensare hepatică.

Semnele nespecifice, oculte ale bolii hepatice nu reflectă de cele mai multe ori existența unei morbidități, diagnosticul cert de boală hepatică fiind pus în urma investigațiilor paraclinice, fiind de cele mai multe ori tardiv încât instituirea protocolului terapeutic corespunzător susținerii capacității de regenerare funcțională a hepatocitului este fără succes.

CAPITOLUL 7

CERCETĂRI PRIVIND DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL HEPATOPATIILOR LA CÂINI ȘI PISICI

CHAPTER 7

RESEARCH ON PARACLINICAL DIAGNOSIS OF HEPATOPATHIES IN DOGS AND CATS

7.1. Obiectiv

Stabilirea diagnosticului clinic de boală hepatică la câini și pisici este relativ facil când sunt prezente una sau mai multe dintre sindroamele caracteristice insuficienței hepatice (ascita, icterul, coagulopatia sau encefalopatia hepatică), aspecte clinice care traduc cel mai adesea consumarea capacităților vicariante ale funcțiilor ficatului. Debutul bolii hepatice este de cele mai multe ori intricat, astfel încât stabilirea unui diagnostic precoce constituie obiectivul major pentru inițierea unui protocol terapeutic eficient.

Obiectivul acestui studiu a fost evidențierea și coroborarea semnalmentelor clinice cu aspectele de ordin biochimic, hematologic și ultrasonografic la pacienții canini și felini investigați.

7.2. Materiale și metode

Studiul s-a realizat în perioada anilor 2015 - 2017 în Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară din Iași. Au fost evaluați 28 de pacienți cu semne asociate unei afectări hepato-biliare dintre care 23 au fost câini și 5 pisici de vârste și rase diferite (tabelul 7.1). Pacienții au fost selectați pe criterii clinice, de laborator și imagistice. Fiecărui pacient implicat în studiu i s-a întocmit o fișă individuală de diagnostic clinic (anexa 3), în care s-au menționat pe lângă datele legate de istoricul și etiologia bolii, starea prezentă a animalului în momentul consultației obținută cu ajutorul metodelor semiologice generale, caracteristica simptomelor clinice, rezultatele investigațiilor hematologice, biochimia serică, citologia lichidului de puncție și concluziile explorărilor ecografice.

Recoltarea de sânge în cantitate de 3 până la 5 ml s-a realizat preponderent din vena cefalică și repartizat în tuburi cu EDTA pentru determinări hematologice ale sângelui integral și în tuburi cu activator de coagulare pentru biochimia serului.

Hemoleucograma a fost prelucrată în cadrul Laboratorului Clinic al Catedrei de Fiziologie și Fiziopatologie a facultății la analizatorului hematologic ABC Vet și a urmărit numărul de leucocite (WBC), eritrocite (RBC) și trombocite (PLT), proporția de limfocite, granulocite, bazofile, monocite, eozinofile și reticulocite, concentrația de hemoglobină (HGB), procentul de globule roșii -

hematocrit (HCT), constantele eritrocitare derivate: volumul eritocitar mediu (VEM), hemoglobina eritocitară medie (HEM), concentrația medie de hemoglobină (CHEM).

Biochimia serică a fost realizată cu ajutorul analizatorului automat Accent 2000 Cormay din dotarea laboratorului Clinicii de Medicală a facultății, prevăzut cu chituri specifice care reflectă sindroamele hepatice de bază.

Parametrii biochimici analizați pentru evaluarea gradului de citoliză și colestază hepatică au fost aminotransferazele: alanin – aminotransferaza (ALT), aspartat - aminotransferaza (AST), gama-glutamyltransferaza (GGT) și fosfataza alcalină (ALP). În testarea capacității de sinteză a ficatului s-au studiat nivelurile serice ale proteinelor totale, bilirubinei totale, ureei și glicemiei.

Puncția abdomenului (paracenteza exploratorie) s-a realizat cu catetere de 18G și 20G în funcție de talia animalului examinat, locul de elecție fiind situat în punctul decliv abdominal, la jumătatea distanței dintre ombilic și graset, lateral de linia albă (fig. 7.1). După recoltare în vacutainer tip EDTA, lichidul de puncție a fost examinat macroscopic (s-au apreciat cantitatea, culoarea, vâscozitatea) și microscopic (citologie, diferențierea exsudatului de transudat).



Fig. 7.1. Paracenteza exploratorie la o cățea de 1,3 ani, Amstaff, diagnosticată cu sindrom ascitic post traumatic/Exploratory paracentesis in a 1.3-year-old bitch, Amstaff, diagnosed with post-traumatic ascitic syndrome (original)

Aprecierea gradului de afectare hepatică a fost completată cu examenul imagistic realizat cu ecograful Aquila Pro Vet echipat cu sonde sectoriale de 5 și 7,5 MHz cu ajutorul cărora s-au pus în evidență modificările de mărime, contur,

ecostructură și de ecogenitate ale ficatului în raport cu structurile vasculare, biliare și a organelor adiacente (splină, stomac, intestin) (fig. 7.2).



Fig. 7.2. Ascită gravă la o cățea, Amstaff, 1,3 ani.

Lobi hepatici cu margini rotunjite și ecostructură omogenă. Canalele biliare îngroșate

Severe ascites in a bitch, Amstaff, 1,3- year-old.

Liver lobes with rounded edges and homogeneous ecostructure. Thickened bile ducts (original)

Studiul privind monitorizarea și evaluarea activității bioelectrice cerebrale la 6 câinii diagnosticați cu babesioză s-a realizat cu ajutorul aparatului Neurofax S device (MEB 9400K Nihon Kohden) cu o durată de minim 30 minute (fig. 7.3).



Fig. 7.3. Aparatul pentru electrodiagnostic Neurofax S, MEB 9400K (NIHON KOHDEN)
Neurofax S Electrodiagnostic Device, MEB 9400K (NIHON KOHDEN) (original)

Electroencefalografia este un test de diagnostic neinvaziv care evaluează impactul diferitelor anomalii neurologice asupra activității electrice a creierului.

La fiecare câine s-au folosit 5 electrozi, sub formă de ac, care au fost introduși subcutanat, având grijă ca aceștia să nu pătrundă în musculatura adiacentă. Poziționarea electrozilor s-a realizat conform modelului descris de Redding (1978), electrodul de referință fiind plasat la nivelul rădăcinii nasului (fig. 7.4).

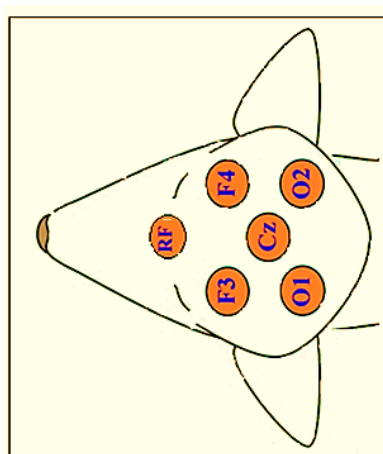


Fig. 7.4. Electrozii poziționați conform modelului Redding (1978). F3 - stânga frontală, F4 - dreapta frontală, Cz - vertex, O1 - stânga occipitală, O2 - dreapta occipitală, Rf –rădăcina nasului, între ochi
The electrodes positioned according to Redding model (1978). F3 - frontal left, F4 –frontal right, Cz- vertex, O1 – occipital left, O2 – occipital right, Rf-nose, between the eyes

La înregistrarea EEG s-au folosit următorii parametri: sensibilitatea 30 $\mu\text{V/mm}$; time constant 0,3 s; filtru trece-sus 30 Hz; impedanța electrozilor $\leq 5\Omega$.

7.3. Rezultate și discuții

La majoritatea cazurilor prezentate în clinică, anamneza și examenul clinic au relevat faptul că boala hepatică în faza prodromală mimează o varietate de semne clinice nespecifice precum cele ale sindromului dispeptic, grade diferite de deshidratare, pierderi de greutate discretă până la severă în decurs de câteva săptămâni, poliurie/polidipsie, urini hipercrome, hematemă, melenă, hematurie, apatie până la stări comatoase, insuficiență multiplă de organe cât și instalarea simptomelor caracteristice bolii hepatice grave: ascita (6/27), icterul (10/27), coagulopatii (4/27), encefalopatia hepatică (2/27).

Diagnosticarea unei afecțiuni hepatice cronicizate s-a dedus din rezultatele testelor paraclinice coroborate cu cele imagistice.

Rezultatele analizei principalilor parametri biochimici hepatici și ale hemoleucogramei au precizat fidel afectarea morfologică și funcțională de la nivel hepatic (tabelul 7.1).

Tabel 7.1/Table 7.1

**Rezultatele analizei principalilor parametrii biochimici hepatici
și ale hemoleucogramei**
**The results of the analysis of the main hepatic biochemical parameters
and hemoleukogram**

Nr. crt.	Pacient (specia, rasa, sex, vârsta)	Diagnostic	Rezultatele analizei parametrilor biochimici	Rezultate HLG
1.	2.	3.	4.	5.
1.	Câine, Akita Inu, ♂, 11 ani	Hepatită cronică Ascită Icter	ALT = 396 U/L AST = 134 U/L ALP = 686 U/L GGT = 104 U/L BT = 6,65 mg/dL BUN = 18,1 mg/dL ALB = 2,4 g/dL CRTN = 0,51 mg/dL	Trombocitopenie Deviere stânga a indiceului nuclear neutrofilic Eozinopenie
2.	Câine, Ciobănesc german, ♂, 7 ani	Carcinom hepatic Ascită	ALT = 36 U/L AST = 47 U/L ALP = 25 U/L GGT = 5 U/L BD = 0,08 mg/dL BUN = 35,4 mg/dL CRTN = 0,76 mg/dL	Hemoconcentrație Trombocitopenie Deviere stânga a indiceului nuclear neutrofilic Limfopenie
3.	Câine, Metis, ♀, 5 ani	Hepatită virală Sindrom icteric	ALT = 3253 U/L AST = 1314 U/L ALP = 662 U/L GGT = 6 U/L	Anemie normocitară normocromă hiperregenerativă Leucocitoză, Neutrofilie Eozinopenie Monocitoză VSH ↑
4.	Câine, Metis, ♀, 12 ani	Insuficiență hepatică Sindrom icteric Poliradiculo- neurită	ALT = 39 U/L ALP = 110 U/L GGT = 12 U/L BT = 0,15 mg/dL BUN = 35,7 mg/dL	Hipocromie eritrocitară Deviere stânga a indiceului nuclear neutrofilic Eozinopenie
5.	Câine, Metis, ♂, 11 ani	Hepatită virală Sindrom icteric	ALT = 949 U/L AST = 296 U/L ALP = 990 U/L GGT = 83,5 U/L BT = 12,0 mg/dL BUN = 53,1 mg/dL CRTN = 1,20 mg/dL	Leucocitoză Deviere stânga a indiceului nuclear neutrofilic Monocitoză Limfopenie relativă

Tabel 7.1/Table 7.1 (continuare/sequel)

1.	2.	3.	4.	5.
6.	Câine, Metis, ♀, 11 ani	Carcinom hepatic	ALT = 242 U/L AST = 238 U/L GLU = 27 mg d/L BUN = 120 mg/dL CRTN = 2,24 mg/dL	Leucocitoza Deviere stânga a indicielui nuclear neutrofilic Eozinopenie Monocitoza Trombocitopenie
7.	Câine, Ciobănesc alsacian, ♂, 10 ani	Intoxicație cu raticide	ALT = 21 U/L AST = 50 U/L ALP = 128 U/L BUN = 48,5 mg/dL	Anemie microcitară hipocromă hiperregenerativă Leucocitoză Deviere stânga a indicielui nuclear neutrofilic Monocitoză Limfopenie
8.	Câine, Metis, ♀, 7 ani	Carcinom (primar hepatic/ metastazat)	ALT = 172 U/L AST = 79U/L PT = 5,8 mg/dL BUN = 84,6 mg/dL CRTN = 1,45 mg/dL	Hipocromie eritrocitară Trombocitopenie Deviere stânga a indicielui nuclear neutrofilic
9.	Câine, Metis, ♂, 10 ani	Babesioză Dirofilarioză Sindrom icteric	ALT = 103 U/L AST = 27 U/L	Anemie microcitară, hipercromă regenerativă Neutrofilie Eozinopenie Monocitoză, Limfopenie
10.	Câine, Bichon Maltez, ♀, 4 ani	Angiocolită Colecistită Gastrită	ALT = 68 U/L AST = 167 U/L ALP = 323 U/L GGT = 15 U/L PT = 5,6 g/dL BT = 0,30 mg/dL BUN = 14,7 mg/dL CRTN = 0,37 mg/dL	Limfopenie, Deviere stânga a indicielui nuclear neutrofilic
11.	Câine, Pechinez, ♀, 9 ani	Steatoză hepatică Gastrită	ALT = 67 U/L ALP = 779 U/L GGT = 24 U/L BUN = 123,7 mg/dL CRTN = 1,03 mg/dL	

Tabel 7.1/Table 7.1 (continuare/sequel)

1.	2.	3.	4.	5.
12.	Câine, Bichon, ♂, 14 ani	ICC Hepatită toxică Hematurie	ALT = 30 U/L AST = 52 U/L GGT = 1 U/L PT = 4,7 g/dL BUN = 41,0 mg/dL	Anemie normocroma microcitară Neutrofilie Monocitoză Limfopenie Trombocitopenie
13.	Câine, Bichon, ♂, 5 ani	Gastroenterită hemoragică Hepatită toxică IRA Litiază urinară Prostatită	ALT = 65 U/L AST = 150 U/L BUN = 315,2 mg/dL CRTN = 3,84 mg/dL	
14.	Câine, Caniche, ♂, 7 ani	Colangiohepatită Sindrom icteric Babesioză	ALT = 92 U/L AST = 58 U/L ALP = 98 U/L GGT = 4 U/L BUN = 155,3 mg/dL CRTN = 0,58 mg/dL	Anemie normocitară normocromă Leucocitoză Neutrofilie Monocitoză
15.	Câine, Metis, ♂, 10 ani	Bronhopneum. Tumora hepatică	ALT = 537 U/L ALP = 897U/L GGT = 28 U/L	
16.	Câine, Pechinez, ♀, 11 ani	Gastrită Ciroză hepatică	ALT = 3206 U/L AST = 236U/L ALP = >14874 U/L PT = 6,2 g/dL BT = 18,83 mg/dL BUN = 33,6 mg/dL CRTN = 1,12 mg/dL GLU = 25 mg/dL	
17.	Câine, Bichon Maltez, ♂, 4,7 ani	Insuficiență hepatică Encefalopatie hepatică IRA Blocaj renal Sindrom hemorangipar	ALT = 170 U/L AST = 393U/L PAL = 430 U/L GGT = 32 U/L BT = 2,53 mg/dL BUN = 590,6 mg/dL CRTN = 13,50 mg/dL GLU = 235 mg/dL	
18.	Câine, Bichon, ♂, 8 ani	ICC Hepatomegalie Ascită	ALT = 25 U/L AST = 26U/L PAL = 79 U/L GGT = 16 U/L BUN = 41,6 mg/dL CRTN = 0,78 mg/dL	Leucocitoză Neutrofilie Monocitoză Limfocitoză

Tabel 7.1/Table 7.1 (continuare/sequel)

1.	2.	3.	4.	5.
19.	Câine, Akita Inu, ♂, 9 ani	Babesioză IHA Sindrom icteric IRA	ALT = 87 U/L AST = 329 u/L ALP = 157 u/L BT = 4,57 mg/dL	
20.	Câine, Dog argentinian, ♀, 6 ani	Hepatită Ascită	ALT = 144U/L AST = 75 U/L GGT = 13U/L PT = 4,7g/dL	Deviere stânga a indicielui nuclear neutrofilic
21.	Câine, Boxer, ♀, 14 ani	Carcinom hepatobiliar Ascită	ALT = 192U/L AST = 76 U/L ALP = 1345U/L GGT = 31U/L BUN = 19,2 mg/dL CRTN = 0,49 mg/dL PT = 5 g/dL	Anemie normocitara normocroma, regenerativa Leucocitoza Deviere stânga a indicielui nuclear neutrofilic Eozinopenie, Monocitoza
22.	Câine, Dog de Bordeaux, ♂, 3 ani	Babesioză IRA Coagulopatie IHA	ALT = 248 U/L PT = 5,7g/dL ALP = 208 U/L BT = 1,3 mg/dL BUN = 231,3 mg/dL CRTN = 3,06 mg/dL	Anemie normocitară normocromă Trombocitopenie Neutrofilie,mono- citoza, eozinopenie Limfopenie, VSH ↑
23.	Câine, Shih Tzu, ♀, 2 ani	Gastroenterită Spasm piloric Hepatită toxică	ALT = 215 U/L AST = 317 U/L ALP = 255 U/L PT = 5,9 g/dL BUN = 56,7 mg/dL CRTN = 0,38 mg/dL	
24.	Pisică, Europeană, ♀, 6 ani	IHA Sindrom icteric Gastrită PIF	ALT = 90 U/L AST = 80 U/L ALP = 127 U/L GGT = 6 U/L BT = 4,14 mg/dL BUN= 40,5 mg/dL CRTN = 0,41 mg/dL	Anemie normocitară normocromă, hiperregenerativă leucocitoză,neutrofilie eozinopenie, monocitoză, limfopenie, VSH ↑
25.	Pisică, Europeană, ♀, 1,4 ani	Hepatită Bronho-pneumonie Nefrită, PIF	ALT = 23 U/L GGT = 1 U/L PT= 7,5 mg/dL BUN = 34,7 mg/dL CRTN = 0,77 mg/dL	Neutrofilie, leucocitoză, limfopenie

Tabel 7.1/Table 7.1 (continuare/sequel)

1.	2.	3.	4.	5.
26.	Pisică, Europeană, ♂, 7 ani	Limfosarcom FeLV	ALT = 244 U/L AST = 210 U/L ALP = 165 U/L GGT = < 3 U/L PT = 6,1 mg/dL BUN = 148 mg/dL CRTN = 1,02 mg/dL	Anemie normocitară normocromă leucocitoză, trombocitopenie neutrofilie, eozinofilie, limfocitoză
27.	Pisică, Birmaneză, ♂, 6 ani	Sindrom ascitic Gastrită Metastaze hepatice	ALT = 16 U/L AST = 33 U/L GGT = 1 U/L PT = 4,8 mg/dL BUN = 93 mg/dL CRTN = 0,90 mg/dL	
28.	Pisică, Europeană, ♀, 7 ani	Sindrom icteric	ALT = 451 U/L ALP = 173 mg/dL BT = 9,9 mg/dL PT = 5,0 mg/dL	Reticulocitoza, leucocitoza, trombocitopenie, neutrofilie, monocitoza, limfopenie relativă. <i>Cytauxzoon felis</i> - prezent

Analiza rezultatelor principalilor parametri biochimici utilizați pentru aprecierea intensității, complexității și predominanței afectării morfo-funcționale hepatice precum leziuni hepatocelulare, leziuni infiltrative, de colestază intra sau extrahepatică și de alterare a funcției de sinteză hepatică, a pus în evidență creșteri semnificative ale valorilor medii peste limitele fiziologice (tabelul 7.2).

Activitatea transaminazelor hepatice ALT și AST a fost semnificativ crescută, de peste 10 ori față de valorile normale, în hepatite de origine virală sau ciroză hepatică. Valorile cele mai mari ale ALT - AST s-au înregistrat la un câine metis de 5 ani diagnosticat cu hepatită virală (ALT = 3253 U/L, AST = 1314 U/L) și la o cățea de 11 ani, pechinez, diagnosticată necropsic cu metastaze hepatice (ALT = 3206 U/L, AST = 236 U/L). În majoritatea cazurilor s-au notificat valori normale sau ușor ridicate (de 1-3 ori față de valoarea normală) în hepatoze toxice (5), colangiohepatite (3), viroze - PIF la pisici (2) sau în hepatomul primar (2).

Enzimele sindromului colestatic - ALP și GGT au înregistrat valori normale sau ușor modificate în toate hepatopatiile parenchimale (hepatita și ciroză) precum și în afecțiunile vezicii și căilor biliare - angiocolicistite.

Cele mai mari valori ale ALP, de peste 20 ori valoarea normală, au fost înregistrate la 2 câinii diagnosticați necropsic cu metastaze hepatice (1354 U/L respectiv peste 14874 U/L).

Tabel 7.2/Table 7.2

Valorile medii ale principalilor parametrii biochimici la câinii cu afecțiuni hepatice/Mean values of the main biochemical parameters in dogs with liver disease

Parametru biochimic	Nr. pacienți canini	Valori de referință*	Valori medii	Valori minime	Valori maxime	Deviația standard
ALT	23	8,2-57	450,3	21	3253	2285,4
AST	21	8,9-49	213,9	26	1314	910,7
ALP	18	10,6-101	1225,5	13	14874	10508,3
GGT	13	1,0-9,7	23,16	1	104	72,8
BT	8	0,1-0,6	5,79	0,15	18,83	13,2
PT	7	5,5-7,5	5,41	4,7	6,2	1,1
BUN	18	8,8-26	112,17	14,7	590,6	407,2

*The Merck Veterinary Manual, 1998

Creșteri importante ale bilirubinei totale au fost notificate în afecțiuni hepatice asociate sindromului de icter – hepatita, ciroza precum și în icterul cauzat de anemiile hemolitice de natură parazitară – babesioza. Hiperbilirubinemia poate avea o cauză prehepatică (hemoliza), posthepatică (în colestaza funcțională sau obstructivă) sau hepatică. În insuficiența hepatică, hiperbilirubinemia este cauzată de absorbția redusă a bilirubinei neconjugate și/sau scăderea capacității de excreție și de conjugare a hepatocitelor. De aceea, hiperbilirubinemia este asociată cu o insuficiență severă a funcției hepatice, fiind un indicator de prognostic negativ la câinii cu ciroză hepatică (Gómez Selgas *et al.*, 2014).

La 6/7 pacienți valorile serice ale proteinelor totale s-au încadrat între parametrii fiziologici normali, la un singur câine cu sindrom ascitic s-a înregistrat o scădere ușoară a acestora de 4,7 mg/dL.

Valori scăzute ale glucozei serice au fost decelate în stadiul final al cirozei sau în tumori hepatice. Hipoglicemia în boala hepatică severă apare datorită depozitelor scăzute de glicogen hepatic, răspunsului diminuat la glucagon, capacității scăzute de sinteză a glicogenului prin distrugerea extensivă a parenchimului sau poate fi o consecință a stimulării cronice a glicogenolizei.

Mecanisme propuse pentru hipoglicemia din neoplaziile hepatice includ consumul crescut a glucozei de către tumoră sau secreția unui factor de creștere

asemănător insulinei, care inhibă gluconeogeneza și promovează glicogenoliza (Webster, 2005).

Rezultatele examenului hematologic au evidențiat la toate hepatopatiile prezența anemiei normocitare normocrome, neutrofilie cu deviere stânga a indicelui neutrofilic, leucocitoza, monocitoză, eozinopenie, limfopenie, trombocitopenie și prezența unei parazitoze intraeritrocitar (fig. 7.5 - 7.7).

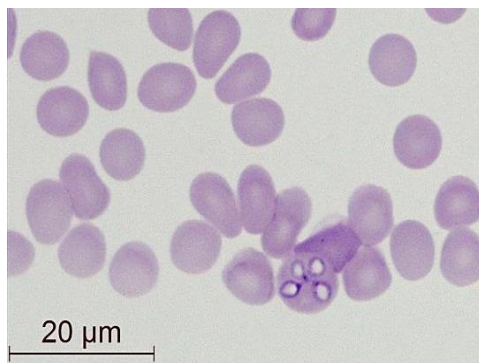


Fig. 7.5. Sânge câine (rasa comună, 5,6 ani, babesioză). Se evidențiază 4 merozoizi de *Babesia canis* intraeritrocitar
Dog blood (common breed, 5,6 -years-old, babesiosis). There are 4 intraerythrocytic merozoites of *Babesia canis*. Col.D-Qx 1000 (original)

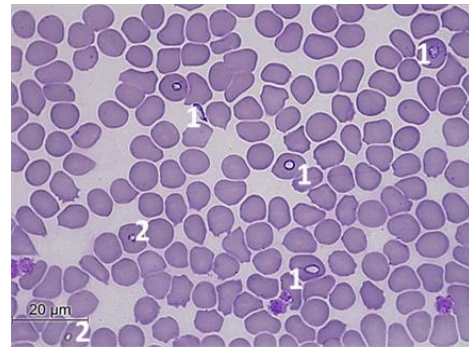
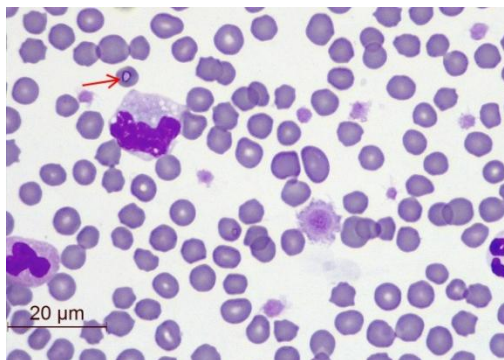
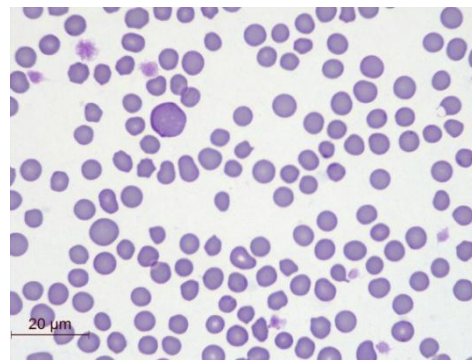


Fig. 7.6. Sânge câine (Dog de Bordeaux, 3 ani, babesioză). Infestație cu *Babesia canis* (1) și *Babesia gibsoni* (2)
Dog blood (Dog de Bordeaux, 3-years-old, babesiosis). Infestation with *Babesia canis* (1) and *Babesia gibsoni* (2). Col.D-Q, x 1000 (original)



a



b

Fig. 7.7. Sânge pisică (rasa europeană, 6 ani, sindrom icteric)
a. Se evidențiază *Cytauxzoon felis* intraeritrocitar (săgeata roșie), un monocit reactiv, megaplatelete.
b. Anizocitoza evidentă, macrocite policromatofile – anemie regenerativă
Cat blood (European breed, 6-years-old, jaundice syndrome)
a. Intraerythrocytic *Cytauxzoon felis* (red arrow), a reactive monocyte, megaplatelets.
b. Obvious anisocytosis, polychromatophilic macrocytes - regenerative anemia, Col.D-Q, x 1000 (original)

Potrivit studiilor de specialitate, cauzele apariției anemiei în insuficiența hepatică sunt sindromul hemolitic ca urmare a hipersplenismului și splenomegaliei, scăderea producției medulare de eritrocite prin scăderea elementelor necesare unei hematopoieze normale (vitamina B12, fier, proteine) consecința limitării absorbției intestinale și/sau a sindromului hemoragic (trombocitopenie, activarea fibrolizei patogene sau sângerări gastrointestinale).

Dintre modificările morfologice ale eritrocitelor (poikilocite), s-au observat la câinii diagnosticați cu boli hepatice cronice, prezența acantocitelor (celule neregulate cu prelungiri de lungime variabilă, fără zonă palidă centrală) și a hematiilor „în țintă” (codocite) (fig. 7.8). Se consideră că aceste modificări apar ca urmare a alterării metabolismului fosfolipidic membranal (O'Neill Emma, 2020).

Modificările trombocitare ar putea fi cauzate de hipersplenism și sindromul de hipertensiune portală (Webster, 2005; Gonzalez-Casas *et al.*, 2009).

S-a notificat o leucogramă inflamatorie în cazul proceselor neoplazice sau infecțioase (babesioza, PIF) (fig. 7.9).

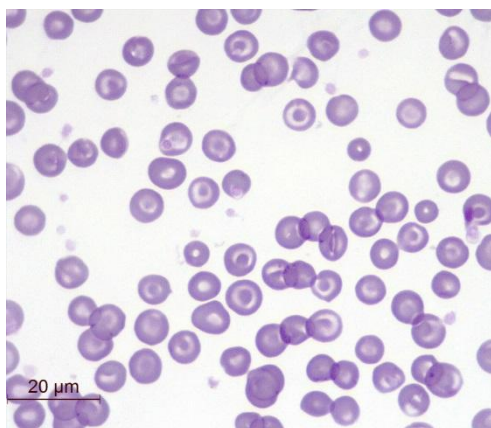


Fig. 7.8. Sânge câine (Metis, 12 ani, femelă, insuficiență hepatică cronică)
Se evidențiază numeroase hematii „în țintă”
Dog blood (Metis, 12-years-old, female, liver failure) Numerous „target” red blood cells are highlighted
Col.D-Q, x 1000 (original)



Fig. 7.9. Sânge câine (Metis,, 5 ani, icteric).
Leucocitoză neutrofilică (15-20 leucocite/câmp microscopic, de magnitudine 400, echivalează cu un nr. de leucocite de 20-30.000/ μ)
Dog blood (Metis, female, 5-years-old, jaundice)
Neutrophilic leukocytosis (15-20 leukocytes / microscopic field, magnitude 400, is equivalent to a leukocyte count of 20-30,000 / μ)
Col.D-Q, x 400 (original)

Analiza lichidului ascitic a relevat modificări de culoare care au variat în funcție de tipul de hepatopatie de la roz la galben pai, în procese de tip inflamator, până la sangvinolent, în procese de tip neoplazic cu inflamație asociată (fig. 7.10 - 7.11).

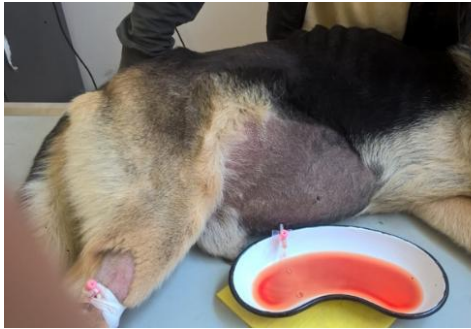


Fig. 7.10.
Paracenteza exploratorie la un câine de 7 ani,
Ciobănesc german. Carcinom hepatic
Exploratory paracentesis in a 7-years-old dog,
German Shepherd. Liver carcinoma
(original)



Fig. 7.11.
Abdominocenteză exploratorie la o cățea, Boxer,
14 ani, diagnosticată cu metastaze hepatice
Exploratory abdominocentesis in a bitch, Boxer,
14- years-old, diagnosed with liver metastases
(original)

Analiza lichidului ascitic de origine neoplazică a relevat prezența de hematii, neutrofile degenerate și macrofage intens vacuolizate, plancarde celulare epiteliale sau celule cu origine incertă și caracteristici de malignitate: anizocitoză, anizocarioză, nuclei multipli, macronucleoli, hiperchromazie nucleară, vacuolizare peri- și intranucleară și mitoze absente (fig. 7.12 - 7.15).

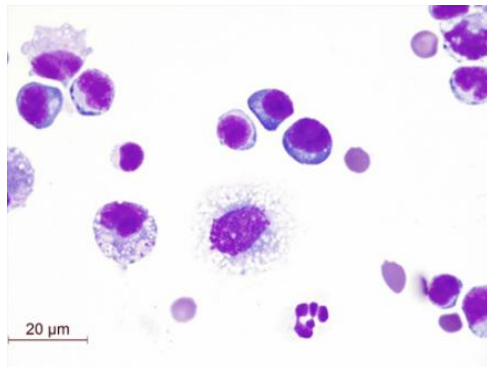


Fig. 7.12. Lichid ascitic câine (Metis, 12 ani,
hepatită cronică). Inflamație cronică
limfoplasmocitară. Se observă limfocite,
plasmocite, macrofage, rare neutrofile
Dog ascites fluid (Metis, 12-years-old, chronic
hepatitis) Chronic lymphoplasmacytic
inflammation. Lymphocytes, plasma cells,
macrophages, rare neutrophils are observed.
Col.D-Q, x 1000 (original)

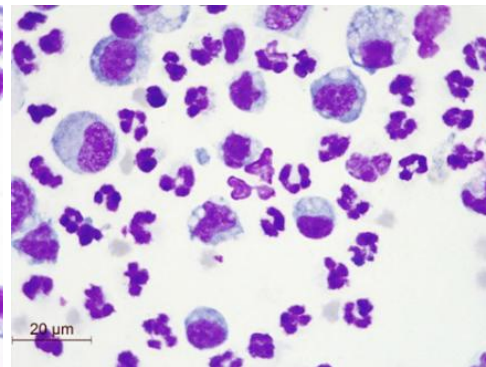
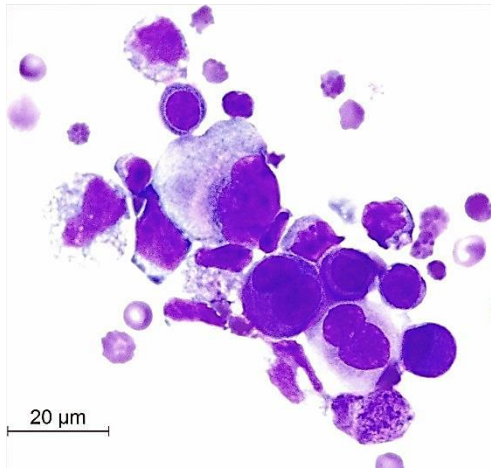
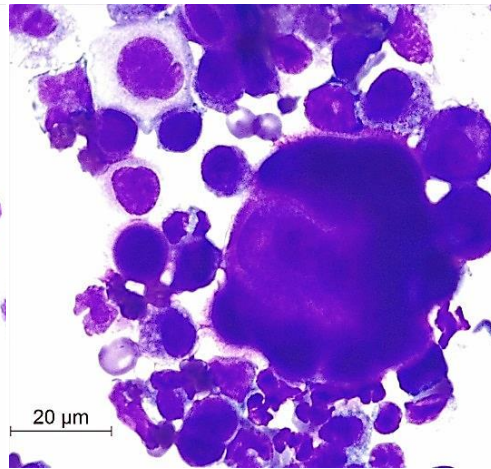


Fig. 7.13. Lichid ascitic câine (Metis, 11 ani,
Carcinom hepatic ascitogen). Inflamație
piogranulomatoasă: neutrofile nedegenerate și
degenerate, limfocite, macrofage
Dog ascites fluid (Metis, 11-years-old,
Ascitogenic liver carcinoma). Pyogranulomatous
inflammation: undegenerated and degenerated
neutrophils, lymphocytes, macrophages.
Col.D-Q, x 1000 (original)



a.

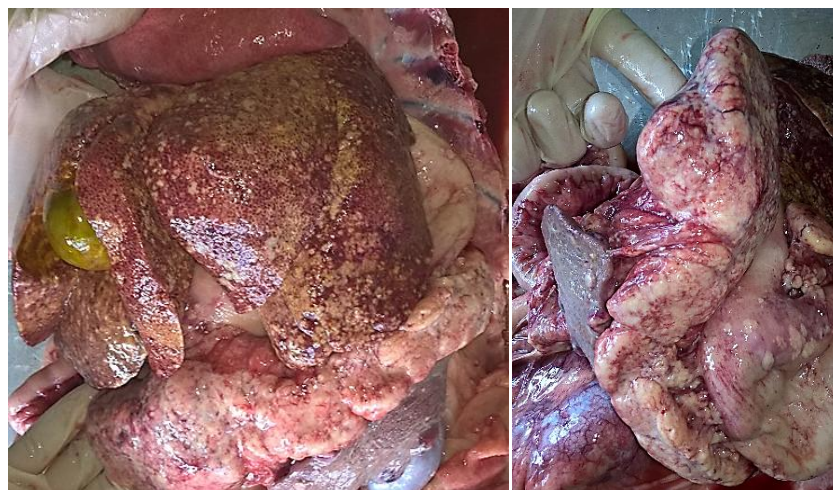
Fig. 7.14. Lichid ascitic câine (Ciobănesc german, 7 ani, carcinom hepatic). Lichid neoplazic. Celule bi- si multinucleate, pe fond hemoragic și reactivitate inflamatorie
Dog ascites fluid (German Shepherd, 7-years-old, liver carcinoma). Neoplastic fluid. Bi- and multinucleate cells, on a hemorrhagic background and inflammatory reactivity. Col.D-Q, x 1000 (original)



b.

Fig. 7.15. Lichid ascitic câine (Akita Inu, 11 ani, adenocarcinom). Placardă celulară cu nucleu indistinct hiperchromatic
Dog ascites fluid (Akita Inu, 11-years-old, adenocarcinoma). Cell plaque with indistinct hyperchromatic nucleus. Col.D-Q, x 1000 (original)

La câinii diagnosticați cu procese neoplazice, în urma examenului necropsic s-a constatat metastazarea la nivelului ficatului a tumorilor de cap de pancreas, stomac, intestin sau rinichi (fig. 7.16).



a.

b.

Fig. 7.16. Diagnostic necropsic la o cățea, Pekinez, 11 ani. Metastaze generalizate la nivel hepato-biliar (a.) și splină (b.) Necropsy diagnosis in a bitch, Pekingese, 11-years-old. Generalized metastases in the hepato-biliary (a.) and spleen (b.) (original)

Examenul citologic al lichidului ascitic din bolile virale (peritonita infecțioasă felină - PIF) a evidențiat în majoritatea cazurilor prezența celulelor inflamatorii: numeroase neutrofile degenerate, macrofage cu aspect spumos sau cu citofagocitoză, rare limfocite și plasmocite, hematii rare și eritrofagocitoză și un fond granular eozinofilic datorită abundenței de proteine (fig. 7.17).

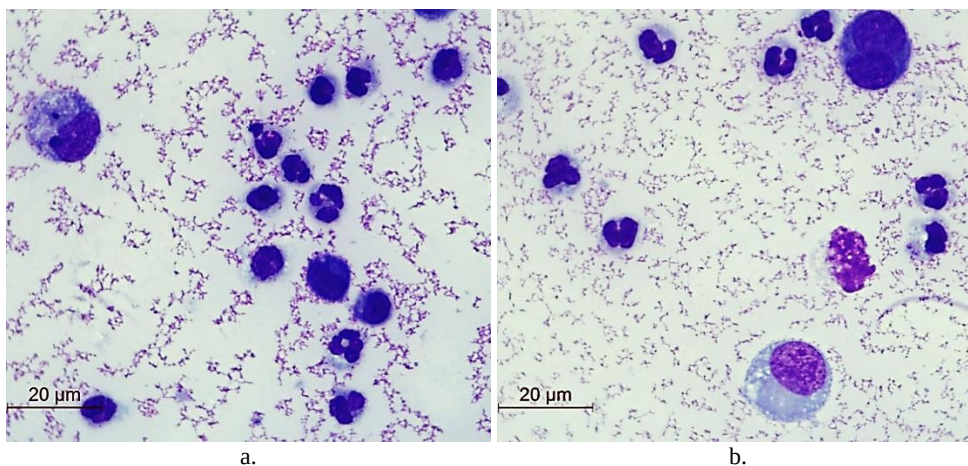


Fig. 7.17. Lichid ascitic, pisică rasa europeană, 1,4 ani, peritonită infecțioasă felină. Inflamație piogranulomatoasă: fond proteic granular, neutrofile nedegenerate și degenerate, limfocite, macrofage (a). Reactivitate mezotelială (b)

Ascitic fluid, European breed cat, 1,4-years-old, feline infectious peritonitis. Pyogranulomatous inflammation: granular protein background, undegenerated and degenerated neutrophils, lymphocytes, macrophages (a). Mesothelial reactivity. Col.D-Q, x 1000 (original)

Ultrasonografia ficatului pacienților luați în studiu a permis identificarea atât a modificărilor morfologice difuze care coroborate cu datele obținute de la celelalte categorii de teste au permis orientarea diagnosticului către evoluția unei hepatopatii, cât și a afectării evidente a organului în stadiile avansate de boală, prin identificarea unei palete largi de modificări fizice și funcționale.

Cele mai semnificative modificări au fost cele legate de dimensiune - hepatomegalie în cazul hipertensiunii portale, a hepatitelor de diferite etiologii (fig. 7.18 și 7.19) sau ciroză hepatică (fig. 7.23 și 7.24), ecostructură - pierderea structurii omogene în cazul afectărilor de ordin neoplazic (fig. 7.19., 7.25 și 7.26) ecogenitate – hipoecogenitate în cazul congestiei hepatice sau hiperecogenitate în cazul tumorilor metastazice (fig. 7.25), steatoză (fig. 7.20) și aspect heteroecogen în ciroză sau fibroză (fig. 7.23 - 7.24) și neoplazii hepatice (fig. 7.26).

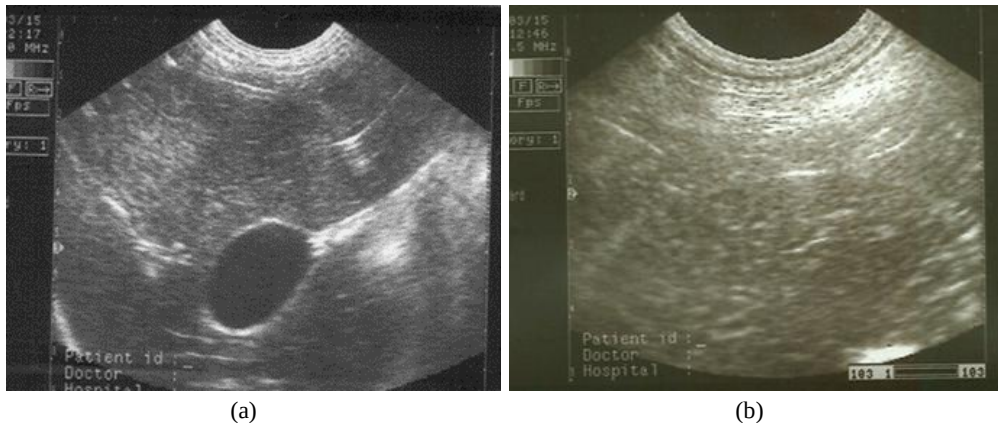


Fig. 7.18.

Imagini ecografice ale ficatului (a) și splinei (b) la câini cu babesioză.
 Angiocolită, colecistită și hiperecogenitatea parenchimului hepatic și splenic.
 Ultrasound images of the liver (a) and spleen (b) in dogs with babesiosis.
 Angiocolitis, cholecystitis and hyperechoicity of the hepatic and splenic parenchyma (original)



Fig. 7.19.

Carcinom hepatic.
 Cățea, rasă comună, 11 ani
 Liver carcinoma.
 Dog, female, common breed, 11-years-old
 (original)



Fig. 7.20.

Steatoză hepatică, colecistită.
 Cățea, 3,6 ani, pechinez
 Hepatic steatosis, cholecystitis.
 Dog, female, 3,6-years-old, Pekingese (original)

Imaginea hepatică heteroecogenă s-a observat la majoritatea cazurilor de ciroză hepatică ca urmare a fenomenelor de necroză, restructurare fibroasă și apariției nodulilor regenerativi în ficat (fig. 7.21). Un alt aspect remarcat în ciroza hepatică a fost litiaza biliară și îngroșarea peretelui vezicular, consecință a hipoalbumemiei, stazei limfatice și hipertensiunii portale (fig. 7.22) (Codreanu, 2012; Șirli și Sporea, 2016).



Fig. 7.21.

Hepatită cronică, colecistită.
Cățea, 5 ani, rasă comună.
Chronic hepatitis, cholecystitis.
Dog, female, 5-years-old, common breed
(original)



Fig. 7.22.

Hepatită, colecistită, angiocolită.
Pisică, rasa europeană, 6 ani
Hepatitis, cholecystitis, angiocolitis.
Cat, European breed, 6-years-old
(original)

Examenul ecografic a reprezentat un mijloc de diagnostic sensibil în relevarea sindromului ascitic, întâlnit la toți pacienții cu ciroză decompensată sau ca manifestare satelită a procesul tumoral, dovedindu-și utilitatea în evaluarea volumului ascitei și evoluția acesteia post terapiei cu diuretice.



Fig. 7.23.

Aspect ecografic în ciroză hepatică la o cățea,
Boxer, 14 ani.
Ultrasound in liver cirrhosis in a bitch, Boxer,
14-years-old (original)



Fig. 7.24.

Ciroză hepatică, ascită, colecistită cronică.
Cățea, 8 ani, Bichon
Cirrhosis of the liver, ascites, chronic cholecystitis.
Bitch, 8-years-old, Bichon (original)



Fig. 7.25.

Tumori hepatice hipoecogene.
Câine, Schauzer pitic, 14 ani
Hypoechoic liver tumors
Dog, Dwarf Schauzer, 14-years-old
(original)



Fig. 7.26.

Carcinom hepatic.
Câine, rasă comună, 7 ani
Liver carcinoma.
Dog, common breed, 7-years-old
(original)

Cele mai frecvente colecistopatii și colangiopatii diagnosticate ecografic au fost colecista, colelitiaza și angiolocolita. În colecistite și angiolocolite, semnele clinice cele mai frecvente au fost letargia, febra, subicter, greața, voma bilioasă, sensibilitatea la palpare și la examinarea cu sonda ecografului în zona de proiecție topografică a ficatului.

În cazul colecistitei, ecografic s-a observat vezica biliară cu un perete îngroșat, cu aspect edematos și cu halou parietal caracteristic, prezența noroiului biliar – „sludge” (fig. 7.22 și 7.27 – 7.28) și a calculilor puși în evidență printr-un aspect intravezical hiperecogen și con de umbră posterior (fig. 7.29).



Fig. 7.27.

Colecistită. Vezică biliară cu „noroi” biliar
Cholecystitis. Gallbladder with biliary "mud"
(original)



Fig. 7.28.

Angiolocolită. Vezică biliară destinsă și vase
biliare ectaziate
Angiolocolitis. Relaxed gallbladder and ectase
biliary vessels (original)

Noroiul biliar apare ca rezultat al dezechilibrului componentelor bilei și a tulburărilor de evacuare biliară, fiind considerat o stare prodromală a litiazei biliare.

Din punct de ecografic, apare ca un material ecogen mobil în colecist, fără umbră posterioară (Șirli și Sporea, 2016).



Fig. 7.29. Colelitiază. Calculi intravezicali cu aspect hiperecogen cu con de umbră posterior. Câine, Caniche, 7 ani/Cholelithiasis. Intravesical stones with a hyperechoic appearance with a posterior shadow cone. Dog, Poodle, 7-years-old (original)

În cadrul Clinicii de Medicală a F.M.V. Iași s-a realizat un studiu privind monitorizarea și evaluarea activității bioelectrice cerebrale la 6 câinii diagnosticați cu babesioză exprimată clinic prin manifestări neurologice precum pareze, paralizii, nistagmus, tremor muscular, sincopă, crize epileptiforme tonico-clonice, comă. Rezultatele au relevat la toți câinii o activitate de fond modificată a EEG, caracterizată prin prezența de unde teta și delta, în timp ce undele alfa și beta au fost mai puțin întâlnite.

La toți câinii au fost observate descărcările interictale, chiar dacă 2 câini nu au prezentat clinic crize epileptiforme. Vârfurile au fost prezente la 3 câini, la 2 pacienți fiind generalizate, iar într-un caz localizate la nivelul derivațiilor centrale (Cz) (fig. 7.30).

Polivârfurile au fost observate într-un caz, undele lente la 3 câini, iar complexe vârf-undă la 2 indivizi. La 2 câini EEG-ul a înregistrat perioada ictală (fig. 7.31).

La 2 câini care au murit, s-a observat atenuarea traseelor EEG pe parcursul înregistrărilor. În cazul acestora a fost înregistrată moartea cerebrală caracterizată prin prezența exclusivă a undelor cu amplitudini sub $2\mu V$ care semnifică lipsa activității cerebrale. Atenuarea generalizată a undelor sugerează o perturbare bilaterală a funcției cerebrale fiind frecvent întâlnită în encefalopatiile difuze.

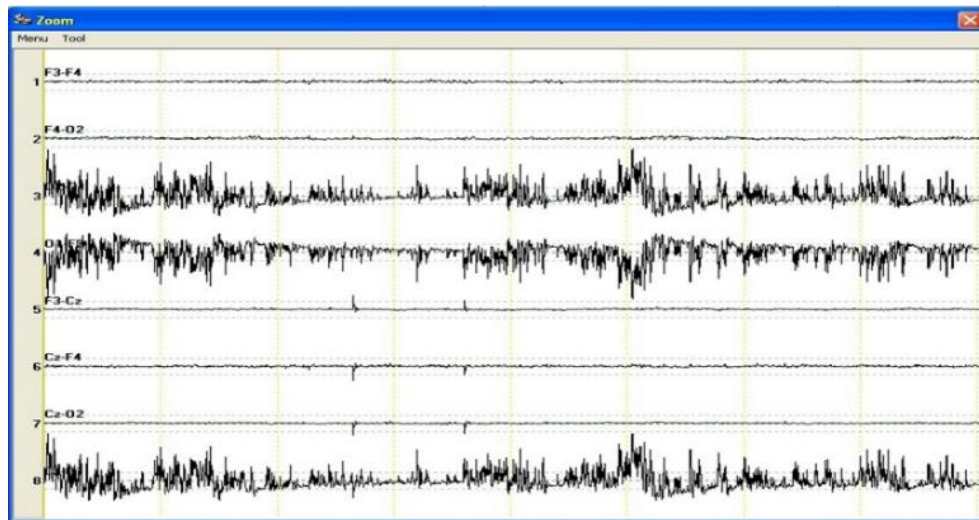


Fig. 7.30. EEG înregistrat la un câine din rasa Dog de Bordeaux, 3 ani.

Prezența vârfurilor la nivelul derivațiilor Cz și a undelor beta hipervoltate la nivelul derivațiilor O1.

Activitate de fond mult atenuată

EEG recorded in a dog, Dog de Bordeaux breed, 3-years-old.

Presence of peaks in Cz derivatives and hypervoluted beta waves in O1 derivatives.

Much attenuated background activity (original)

Atenuarea activității EEG nu poate stabili etiologia afecțiunii encefalice, dar este asociată cu reactivitatea scăzută la stimularea somatosenzorială (Tatum, 2014).

La un câine a fost observată o activitate EEG caracterizată prin descărcări ritmice cu voltaj crescut care alternează cu perioade de inactivitate cerebrală (*Burst-suppression*). Acest tip de activitate EEG poate să apară după administrarea unor doze mari de anestezice sau sedative, hipotermie și comă.

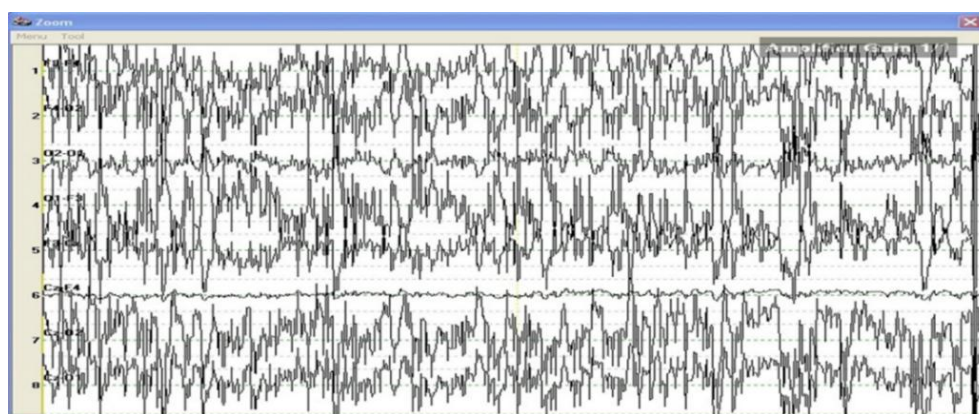


Fig. 7.31. EEG înregistrat la un Ciobănesc German, 3 ani. Criză tonico-clonică generalizată

EEG at a German Shepherd, 3-years-old. Generalized tonic-clonic crisis

(original)

Marea majoritate a semnelor clinice din babesioză sunt datorate atât hipoxiei tisulare cât și disfuncțiilor tisulare și metabolice multiple. Organele cele mai afectate de hipoxie tisulară sunt sistemul nervos central, rinichii și mușchii (Jacobson, 2006).

Hipoxia este considerată a fi mai importantă decât hemoglobinuria în deteriorarea rinichilor la câini cu babesioză (Lobetti, 1996; Mathe, 2007; Ayoob, 2010).

Prezența hipoxiei indică un prognostic grav (Niedermeyer, 2009; San-Juan *et al.*, 2009; Bauer, 2013). Printre cauzele cele mai importante ale hipoxiei se numără anemia, șocul hipotensiv, staza vasculară produsă prin aglutinarea eritrocitelor, producția endogenă excesivă a monoxidului de carbon, capacitatea scăzută a hemoglobinei de a transporta oxigenul la câinii parazițați (Ayoob *et al.*, 2010; Solano-Gallego and Baneth, 2011).

Complicațiile neurologice rezultă din aglutinarea eritrocitelor parazitare în paturile capilare ale SNC, însoțită de congestie și hemoragii macroscopice și microscopice. O altă cauză de apariție a semnelor neurologice este și hipoglicemia severă (Birkenheuer, 2014).

Astfel, luând în considerare cele afirmate anterior, în activitatea EEG la câinii cu babesioză apare o serie de modificări care se întâlnesc și în insuficiența hepatică sau renală, hipoxie, edem cerebral, hipoglicemie sau hemorgie cerebrală (Brăteanu și colab., 2015).

7.4. Concluzii parțiale

În perioada 2015-2017, 23 de câini și 5 pisici, de vârste și rase diferite, au făcut obiectul cercetării personale, majoritatea având semnele clinice specifice fazelor finale de evoluție unei patologii hepatice: icter, ascită, coagulopatii.

Modificările hematologice și biochimice, corelate cu gradul de manifestare clinică a hepatopatiei, și-au dovedit utilitatea în evaluarea gradului de distrucție hepatocitară și a dezechilibrului homeostaziei funcționale hepatice.

În insuficiența hepatică modificările hematologice specifice au fost date de prezența anemiei de etiologii diferite (hemoliză parazitară, trombocitopenie secundară hipersplenismului, sângerări de la nivelul tractului gastrointestinal, intoxicații).

Cele mai mari modificări biochimice ale sângelui au fost înregistrate de către enzimele sindromului hepatocitolic: alanin - aminotransferaza (cu valori de 50 de ori mai mari față de normal) și aspartat – aminotransferaza (cu valori ridicate de 20 ori față de normal). Bilirubina totală a avut valori patologice crescute de 30 de ori, hiperbilirubinemia fiind indice de prognostic negativ la pacienții icterici.

Fosfataza alcalină a avut valori de peste 100 de ori față de valoarea fiziologică, demonstrându-și eficacitatea de marker tumoral.

Analiza lichidului ascitic a decelat prezența procesului inflamator și neoplazic la pacienții cu ascită.

Examenul ecografic și-a dovedit eficiența în orientarea diagnosticului cert de boală hepato-biliară prin identificarea unei palete largi de modificări fizice și funcționale.

La toți la câinii cu babesioza care prezentau semne neurologice, examinarea EEG a activității cerebrale a aratat descărcări de tip epileptiform.

CAPITOLUL 8

STUDIU PRIVIND TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CLASICĂ A AFECȚIUNILOR HEPATICE LA CÂINI ȘI PISICI

CHAPTER 8

STUDY ON CLASSICAL DRUG THERAPY OF LIVER DISEASES IN DOGS AND CATS

8.1 Obiectiv

Obiectivul acestui studiu a fost aprecierea în funcție de modalitățile terapeutice utilizate a răspunsului clinic și paraclinic la pacienții cu hepatopatii diagnosticate și evaluarea eficienței tratamentului aplicat.

8.2 Materiale și metode

Studiul s-a realizat în perioada octombrie 2014 - septembrie 2017 în cadrul Clinicii Medicale a Facultății de Medicină Veterinară din Iași, în cercetare fiind incluși 27 de pacienți cu semne clinice și rezultate paraclinice asociate unei afectări hepato-biliare dintre care 23 au fost câini și 4 pisici de vârste și rase diferite (tabelul 8.1).

Pacienții au fost divizați în 3 loturi în ceea ce privește stadiul evolutiv al bolii (prezența sindroamelor specifice: icter, ascită, coagulopatie, coleastă) și tratamentul aplicat.

Pilonii diagnosticului de boală hepatică au fost anamneza minuțioasă, evaluarea clinică imediată prin aprecierea funcțiilor vitale (temperatură, frecvența respiratorie și cardiacă) și identificarea simptomelor clinice asociate bolii hepatice severe (icter, ascită, hemoragii, encefalopatie); evaluarea hemoleucogramei, a parametrilor biochimici hepato-renali, glicemia și concluziile examenului ecografic.

Tratamentul medicamentos al bolilor hepatice a depins de etiologie, intensitatea ecoului biochimic de citoliză și coleastă, incapacitatea funcțională hepatocitară precum și de prezența sau lipsa complicațiilor asociate bolii.

Căile de administrare a medicamentelor (intravenoasă, intramusculară, intrarectală și orală) au fost în funcție de starea pacientului (grad de deshidratare, vărsături, comă), biodisponibilitatea formelor farmaceutice și rapiditatea instalării efectului terapeutic.

Obiectivele terapeutice la pacienții canini și felini luați în studiu, au urmărit următoarele deziderate:

- tratamentul dezechilibrelor hidroelectrolitice și a hipoglicemiei prin administrarea de soluții izotone (ser fiziologic 0,9%, Ringer, glucoză 5%);

- corectarea coagulopatiei prin administrare de antihemoragice și hemostatice (fitomenadion, etamsilat), substituenți de volum plasmatic (Voluven, Gelofusine) și suprimarea sângerărilor gastrointestinale cu IPP: Controloc, Nexium;
- tratamentul ascitei cu diuretice (spironolactonă și furosemid);
- tratamentul complicațiilor infecțioase prin antibiotice cu spectru larg în formele complicate cu angiocolită, colecistită acută sau pancreatită (amoxicilină+acid clavulanic, metronidazol, enrofloxacină, cefalosporină de generația a III-a: ceftriaxonă);
- terapie antioxidantă cu rol antitoxic (acid ascorbic - vitamina C, tocoferol - vitamina E, N-acetilcisteină), vitamine din complexul B (tiamină - B1 și piridoxină - B6);
- administrarea de preparate hepatotrope de origine vegetală și minerală (silimarină, curcumină, cătină și zeolit) cu rol în stimularea regenerării hepatocitelor afectate;
- tratamentul tulburărilor digestive și spastice: antivomitive (metoclopramid, ondansetron), antisecretoarii gastrice (antagoniști ai receptorilor pentru histamină de tip H2: ranitidină, famotidină și inhibitori ai pompei protonice: pantoprazol), spasmolitice (drotaverină);
- terapie coleretică – colagogă în afecțiuni biliare (extract uscat de anghinare, acid ursodeoxicolic);
- controlul febrei cu antipiretice (metamizol) (tabelul 8.1).

Tabel 8.1/Table 8.1

Medicația folosită în tratamentul ambulatoriu/spitalicesc al hepatopatiilor la câini și pisici

Medication used in outpatient/hospital treatment of liver diseases in dogs and cats

Medicament	Indicații	Posologie, durata și peridocitatea tratamentului
1.	2.	3.
<i>Antibiotice</i>		
Amoxicilină-ac. clavulamic	Colangită Colecistită septică Prevenirea bacteriemiei	12,5 mg/kg, p.o./i.m. la 12 ore, 5-7 zile
Enrofloxacină		5-10 mg/kg, p.o./i.m. la 24 ore, 5-7 zile
Ceftriaxonă		30-60 mg/kg, i.m. la 12 ore, 5-7 zile
Metronidazol	Encefalită hepatică,olangită, colecistită septică, prevenirea bacteriemiei	7,5-10 mg/kg, p.o. la 12 ore

Tabel 8.1/Table 8.1 (continuare/sequel)

1.	2.	3.
Diuretice		
Spironolactonă	Prevenirea și controlul ascitei	1-2 mg/kg/p.o. la 12 ore
Furosemid		1-4 mg/kg/p.o. la 12 ore
Coleretice		
Acid ursodeoxicolic	Colestază Hepatită cronică	10-15 mg/kg/p.o. la 24 ore, timp îndelungat
Extract uscat din anghinare (Anghiol)	Colestază Tulburări dispeptice	1/2-1 cp/zi/p.o/7-14 zile
Vitamine		
Tiamină (B1) Piridoxină (B6)	Insuficiență hepatică de diferite etiologii Sindrom de malabsorbție	Doze terapeutice medii, 2-4 săptămâni, 2-3 ori/an
Antioxidanți		
Tocoferol (vit. E)	Hepatită cronică Lipidoză hepatică felină Hepatite toxice	40-400 UI/animal/zi
Acid ascorbic (vit. C)		Doze terapeutice medii, 2-4 săptămâni, 2-3 ori/an
N-acetilcisteină		50 mg/kg diluată 1:3 în 0,9% NaCl i.v., cu repetare la 6h, până la 7 administrări
Hepatoprotectoare de origine vegetală și minerală		
Silimarină/sibilină	Afecțiuni hepatice de diferite etiologii Colangită Colecistită	20-50 mg/kg /zi/p.o., 1-2 luni, 2-3 ori/an
Curcumină		300 mg/ animal/p.o., 1-2 luni, 2 ori/an
Cătină/Zeolit		600 mg/animal/zi/p.o, 3 luni
Antagoniști ai receptorilor H ₂ /Inhibitori ai pompei protonice		
Ranitidină	Leziuni eroziv- ulceroase ale mucoasei tubului digestiv Gastropatie portală	2 mg/kg/p.o., s.c.,i.v la 8-12 ore, 28 zile
Famotidină		0,5-1 mg/kg/p.o. la 12-24 ore, 28 zile
Pantoprazol		0,7-1 mg/kg i.v, la 12-24 ore
Spasmolitice/Antivomitive		
Drotaverină	Colangită Colecistită Enterite Colică abdominală Ulcere gastrice, etc.	10-40 mg/animal/i.m, s.c; 1-2 ori/zi
Metoclopramid	Tratamentul greței și vărsăturilor	0,2-0,4 mg/kg/s.c, i.m, i.v., p.o., la 6-8 ore, la nevoie
Odansetron		0,1-0,22 mg/kg/s.c, i.v. lent la 8 ore

Tabel 8.1/Table 8.1 (continuare/sequel)

1.	2.	3.
<i>Antihemoragice/Hemostatice</i>		
Fitomenadion (vit.K1)	Carența de vitamină K din insuficiența hepatică Icter obstructiv Malabsorbție Intoxicația cu cumarinice	0,5-1 mg/kg/s.c. la 12-24 ore, 2-3 doze
Etamsilat	Ciroză Hepatita cronică Hepatite toxice	5-10 mg/kg/s.c, i.m, i.v/zi, 2-3 zile
<i>Glucocorticoizi</i>		
Prednison Prednisolon	Colangită limfocitară felină Hepatită cronică	1-2 mg/kg/p.o., la 24 ore, 2-3 săptămâni după remisia clinică, cu scăderea treptată până la doza minimă necesară

8.3 Rezultate și discuții

În funcție de tratamentul aplicat, lotul de studiu a fost divizat în 3 grupuri:

1. Pacienți cu sindrom ascitic (8/23-câini și 3/4 pisici), ca rezultat al cirozei hepatice, insuficienței cardiace drepte, hepatitei virale sau a proceselor neoplazice
2. Pacienți cu sindrom icteric (15/23), ca urmare a unor hepatoze toxice, hepatite virale, bolilor parazitare (babesioza și dirofilarioza la câini, hemobartoneloza la pisici)
3. Pacienți cu colestatice (3/23) în angiocolecistite sau *sludge biliar*.

1) Sindromul ascitic

Ascita reprezintă o acumulare patologică de lichid în cavitatea peritoneală, fiind consecința decompensării vasculare (hipertensiunea portală) și/sau a dezechilibrului funcțional parenchimos din ciroza hepatică.

Ascita la pacienții prezentați în clinică s-a dezvoltat insidios sau brusc.

Prima cauză denotă o deteriorare progresivă a ficatului, apariția bruscă a sindromului putând rezulta fie din cauza alterării rapide a funcției ficatului ori ca urmare a instalării a unei hepatite acute de natură idiopatică (Rothuizen, 2006; Van den Ingh *et al.*, 2006; Nelson and Couto, 2014).

Sindromul ascitic a fost o manifestare clinică cu prognostic negativ la câinii diagnosticați cu hepatite cronice (5/23) sau cu sindrom paraneoplazic (5/23) și la pisicile cu peritonită infecțioasă felină (4/4).

Un pacient canin a prezentat mai multe cauze de formare a ascitei, așa numita ascită mixtă, ca rezultat al insuficienței cardiace drepte (ICC) și a unui proces neoplazic asociat.

Tratamentul medicamentos s-a inițiat în scopul îmbunătățirii funcției hepatice afectate, pentru a preveni și diminua dezvoltarea ascitei refractare.

Astfel, pe lângă tratamentul simptomatic al insuficienței hepatice s-a inițiat în toate cele 12 cazuri diagnosticate cu sindrom ascitic, *terapia diuretică* cu spironolactonă (0,5-1 mg/kg) și furosemid (1 mg/kg) la 12 ore, timp de o săptămână. În funcție de răspunsul la terapia cu diuretice, s-a constatat că procesul ascitogen nu a putut fi mobilizat sau prevenit prin terapie medicamentoasă.

În consecință, s-a recurs la paracenteza terapeutică la pacienții (6 câini și 4 pisici) cu ascită refractară la regimul dietetic și la acțiunea diureticelor sau cu ascită voluminoasă în tensiune cauzatoare de disconfort respirator, digestiv sau cardiovascular (dispnee, sațietate precoce, imposibilitatea de a se alimenta, aritmii etc). În ciuda unei ușoare îmbunătățiri a statusului clinic, în lotul studiat, durata medie de supraviețuire după dezvoltarea ascitei a fost în medie de 3 luni, cu excepția unui pacient canin (femelă Bichon, 8 ani), diagnosticat cu sindrom ascitic mixt, ca urmare a evoluției unui proces neoplazic în paralel cu ICC, la care s-a constatat la peste 2 luni de la inițierea tratamentului medicamentos pe bază de hepatoprotectoare de origine vegetală și minerală asociat cu paracenteze terapeutice repetate săptămânal, o ameliorare vădită a stării de sănătate, ameliorarea calității vieții, cu micșorarea în intensitate până la dispariție a ascitei.

2) Sindromul icteric

Sindromul de icter a fost manifestarea patologică care a reunit afecțiuni cu etiologie multiplă – hepatite toxice (3/27), ciroză hepatică (1/27), hepatite virale (3/23 câini și 3/4 pisici), neoplazii (5/27), boli parazitare (5/23), cu substrat lezional variabil. Diferitele forme de icter au fost exprimate prin pigmentarea galbenă a mucoaselor și tegumentelor, expresie clinică a depunerii pigmentilor biliari și a bilirubinemiei peste 2-3 mg/dL (35-50 μ mol/L), de 5-10 ori mai mult față de valoarea normală. În insuficiența hepatică, hiperbilirubinemia este cauzată de absorbția redusă a bilirubinei neconjugate și/sau scăderea capacității de excreție și de conjugare a hepatocitelor. În literatura de specialitate, hiperbilirubinemia a fost asociată cu o insuficiență severă a funcției hepatice, fiind un indicator de prognostic negativ la câinii cu ciroză hepatică (Gómez Selgas *et al.*, 2014).

În funcție de etiopatogeneza formelor de icter exprimate la pacienții prezenți în clinică, s-a recurs la tratamentul simptomatic și medicamentos, ca și tratamentul insuficienței hepatice clinice.

Conduita terapeutică abordată în terapia icterului cauzat de hemoliza intravasculară din babesioză a fost una complexă, având ca scop rezolvarea anemiei hemolitice, corectarea dezechilibrelor umorale induse de insuficiența multiplă de organe (renală, hepatică, cardiorespiratorie, vasculară), urmată de administrarea unui produs medicamentos cu rol babescid (tabelul 8.2).

Tabel 8.2/Table 8.2

Protocolul terapeutic în babesioza canină
Therapeutic protocol in canine babesiosis

Substanță medicamentoasă	Efect	Durată și mod de administrare
NaCl 0,9%	Rehidratare, corectarea balanței hidroelectrolitice	6-10 ml/kg i.v
Ringer lactat	Acidoză, uremie	6-10 ml/kg i.v
Vitamine	Antioxidant	Doze terapeutice
Drotaverina	Antispastic	20-40 mg s.c./i.m la 12-24 ore
Metoclopramid	Antivomitiv	0,2-0,5 mg/kg s.c/i.m. la 6-8 ore
Metamizol sodic	Antipiretic	4-6 mg/kg i.v/i.m
Silimarină	Hepatoprotector	70 mg, 2X/zi
Dipropionat de imidocarb	Babescid	6,6 mg/kg

Din cei 5 câini diagnosticați cu babesioză, 3 au murit din cauza disfuncțiilor organice și metabolice multiple iar 2 au răspuns pozitiv la terapia inițiată (antioxidanți, preparate hepatoprotectoare de origine vegetală, suplimente pe bază de fier, complex B, acid folic), atât din punct de vedere clinic, cu remiterea icterului după aproximativ 2 săptămâni, cât și paraclinic, cu ameliorarea tabloului biochimic al ficatului.

Icterul hepatocelular (parenchimos) s-a constatat în hepatopatii toxice (3/23), inflamatorii (7/27) și neoplazice (4/27), ca rezultat al alterării funcționale a hepatocitelor. Tratamentul hepatopatiilor generatoare de icter hepatocelular a avut drept obiectiv protejarea ficatului de solicitările funcționale mari, corectarea reacțiilor inflamatorii, sprijinirea regenerării celulei hepatice, prevenirea complicațiilor și a cronicizării bolii acute.

Regresia bolii a fost posibilă la câinii cu hepatită toxică medicamentoasă, prin măsuri care au vizat protecția celulei hepatice și a capacității de regenerare a ficatului cu ajutorul dietei, aportului de vitamine și a substanțelor hepatotrope.

Dieta a fost colerată cu toleranța digestivă și stadiul bolii.

Pentru corectarea unor simptome asociate bolii hepatice s-au administrat spasmolitice, antiemetice, antialgice, substanțe antiacide și antiselectorii gastrice. Au fost administrate antibiotice cu spectru larg pentru suprimarea florei proteolitice intestinale.

În formele severe de insuficiență hepatică cronică adiacente cirozei și proceselor neoplazice s-a procedat la asigurarea aportului caloric (soluții de glucoză, hidroelectrolitice și vitamine), corectarea tulburărilor neurologice prin metode de reducere a concentrației amoniacului (administrarea de amoxicilină cu

acid clavulamic, metronidazol, arginină, corectarea tulburărilor de coagulare cu fitomenadion, utilizarea de glucocorticoizi).

3) În *colecistite* și *angiocolite*, semnele cele mai frecvente au fost de ordin funcțional - greața și voma de tip glero-bilios. Semnele generale din colecistite au fost exprimate prin sindrom algic, letargie, febră, subicter.

În formele colestatice, s-au administrat spasmolitice, antialgice, antibiotice, hepatoprotectoare și coleretice.

Un rezultat terapeutic pozitiv în ceea ce privește regresul parametrilor enzimelor sindromului colestatic - ALP și GGT s-a obținut la 2 câini cărora s-a administrat acid ursodeoxicolic, în dozele terapeutice recomandate de către literatura de specialitate (10-15 mg/kg) și hepatoprotectoare de origine vegetală: silimarină, cătină și curcumină, în doze extrapolate din medicina umană, timp de 6 luni.

8.4 Concluzii parțiale

În perioada 2014 - 2017, 23 de câini și 4 pisici de vârste și rase diferite au făcut obiectul cercetării personale, majoritatea au manifestat semnele clinice specifice fazelor finale ale bolii hepatice: icter, ascită, coagulopatii.

Toți pacienții diagnosticați cu afecțiuni hepatice de etiologii variate au beneficiat de regim dietetic, aport de vitamine, substanțe hepatotrope și medicație simptomatică.

Tratamentul formelor agravante de boală a fost diferențiat în funcție de mecanismul de producere a acestora. În formele severe au fost aplicate măsuri terapeutice standard de monitorizare a pacienților gravi și simptomatice (antibioticoterapie, corectarea deshidratării, remedierea electrolitică și reechilibrarea glicemică cu soluții izotone de ser fiziologic 0,9%, Ringer și glucoză 5%, medicație diuretică, detoxifiantă și remediere a coagulopatiei cu fitomenadion).

Un rezultat terapeutic pozitiv s-a obținut după terapia cu antioxidanți de origine vegetală în formele ușoare și medii ale bolii hepatice.

În cazul patologiilor aflate în stadiul terminal (ciroză hepatică, neoplazie), terapia cu antioxidanți și hepatoprotectoare naturale a avut un caracter paliativ, cu îmbunătățirea temporară a calității vieții.

CAPITOLUL 9

CERCETĂRI PRIVIND FITOTERAPIA AUXILIARĂ A HEPATOPATIILOR LA CÂINI ȘI PISICI

CHAPTER 9

RESEARCH ON AUXILIARY PHYTOTHERAPY OF HEPATOPATHIES IN DOGS AND CATS

9.1. Estimarea rolului hepatoprotector a unor fitopreparate în diferite hepatopatii la câini și pisici

9.1.1. Obiectiv

Obiectivul acestui studiu a fost aplicarea terapeutică a unor fitopreparate din plante cu proprietăți antioxidante la pacienții diagnosticați cu diferite hepatopatii și investigarea potențialului lor hepatoprotector.

9.1.2. Materiale și metode

Studiul s-a realizat în perioada 2015 - 2017 în cadrul Clinicii Medicale a Facultății de Medicină Veterinară din Iași, în cercetare fiind incluși 33 de pacienți cu semne clinice și biologice asociate unei afectări hepatobiliare, dintre care 25 au fost câini și 8 pisici de vârste și rase diferite. Fiecare pacient au fost supus examenului clinic, de laborator și imagistic, datele obținute fiind centralizate în fișe individualizate (anexa 3). Conform cu protocolul stabilit, pacienții au primit tratamentul medicamentos de bază în asociere cu preparate hepatoprotectoare de origine vegetală și minerală, respectiv, silimarină, curcumină, cătină și zeolit.

Durata tratamentului s-a constituit într-un interval de la o lună până la 3 luni (tabelul 9.1). Terapia medicamentoasă clasică a hepatopatiilor a urmărit remedierea semnelor clinice generale și a simptomelor specifice care anunțau decompensarea funcțională hepatică.

În acest scop, protocolul terapeutic s-a orientat spre corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice și susținerea volemică prin intermediul fluidoterapiei cu soluții izotone (ser fiziologic 0,9%, Ringer, glucoză 5%); administrare de antioxidante cu rol antitoxic (acid ascorbic - vitamina C, tocoferol - vitamina E, *N*-acetilcisteină); vitamine (tiamină - B1, piridoxină - B6), spasmolitice (drotaverină), antivomitice (metoclopramid, ondansetron); antihemoragice, hemostatice (fitomenadion, etamsilat), diuretice (spironolactonă și furosemid), antisecretorii (antagoniști ai receptorilor H2: ranitidină, famotidină și inhibitori ai pompei protonice: pantoprazol), coleretice-colagoge (extract uscat de anghinare, acid ursodeoxicolic), prevenirea complicațiilor infecțioase prin antibioticoterapie

(amoxicilină+acid clavulanic, metronidazol, enrofloxacină, cefalosporină de generația a III-a: ceftriaxonă), antiinflamatoare - glucocorticoizi (prednison, metilprednisolon, dexametazonă) și controlul febrei (metamizol).

Tabel 9.1/Tabel 9.1

Medicația hepatoprotectoare vegetală și minerală folosită în tratamentul ambulatoriu/spitalicesc al hepatopatiilor la câini și pisici
Herbal and mineral hepatoprotective medication used in the outpatient / hospital treatment of liver diseases in dogs and cats

Produs vegetal/mineral substanța activă	Indicații	Posologie, durata și peridiocitatea tratamentului
Silimarină/sibilină	Afecțiuni hepatice de diferite etiologii, colangită, colecistită	20-50 mg/kg/zi/p.o., 1-2 luni, 2-3 ori/an
Curcumină		350 mg/zi/p.o., 1-3 luni
Anghinare		3,25 mg/p.o., 30 zile
Cătină		300 mg/animal/p.o., 1-2 luni, 2 ori/an
Zeolit		600 mg/animal/zi/p.o., 3 luni

9.1.3. Rezultate și discuții

Din cei 33 de pacienți diagnosticați cu diferite hepatopatii, 14, respectiv, 10 câini și 4 pisici de vârste și rase diferite au răspuns pozitiv din punct de vedere clinic și biochimic la terapia cu produse vegetale cu acțiune hepatoprotectoare. În ceea ce privește patologia hepatobiliară la pacienții care au urmat terapia adjuvantă cu principii activi din plante, au predominat hepatitele toxice medicamentoase (7/10 câini), sindrom ascitic secundar unei neoplazii sau insuficienței cardiace (2/10 câini); iar la pisici s-au decelat angiocolicistitele (2/4 pisici) și triaditele (2/4) (tabelul 9.2).

În funcție de tratamentul aplicat, lotul de studiu a fost divizat în 3 grupuri:

- Pacienții cu sindrom icteric indus de intoxicații medicamentoase sau hepatite parazitare (babesoză, dirofilarioză) au primit combinația silimarină+cătină (4 câini) și silimarină +curcumină (2 câini), timp de 30 de zile;
- Pacienților cu sindrom ascitic, ca urmare a insuficienței cardiace drepte sau a unui proces neoplazic (2 câini), li s-au administrat combinația silimarină+cătină+curcumină+zeolit, timp de 3 luni;
- Pacienții cu sindrom de colestază în angiocolite, colangite, triadite (2 câini și 4 pisici) au primit silimarină+cătină+anghinare, timp de 30 de zile.

Tabel 9.2/ Table 9.2

Efectul unor fitopreparate asupra parametrilor biochimici hepatici (valori înainte și după tratament)

la câinii și pisicile diagnosticate cu diferite hepatopatii

The effect of phytopreparations on hepatic biochemical parameters (values before and after treatment)

in dogs and cats diagnosed with various liver diseases

Nr. crt.	Pacient	Diagnostic	Tratament precedent	Medicația fitohepatoprotectoare	Modificări biochimice
1	2	3	4	5	6
1.	Câine, Shih Tzu, ♀, 2 ani, 3,6 kg	Gastroenterită, Spasm piloric Hepatită toxică	Imizol	Silimarină 150 mg/zi Cătină 300 mg, 2X/zi, 30 zile	AST 317→30 ALT 215→105 ALP 255→181 BUN 57→25
2.	Câine, Metis, ♀, 12 ani, 3 kg	Insuficiență hepatică Sindrom icteric Poliradiculoneurită	Antibiotice Imizol Fizioterapie	Silimarină 150 mg/zi Curcumină 350 mg/zi, 30 zile	ALT 77→39 AST 333→119 GGT 23→12 ALP 184→110
3.	Câine, Bichon, ♂, 5 ani, 8 kg	Gastroenterită hemoragică Hepatită toxică IRA Litiază urinară	Detartraj Uretrostoma	Silimarină 150 mg/2X/zi, Curcumină 350 mg/zi, 3 luni	AST 219→29 ALT 284→48 BUN 34→33,5

Tabel 9.2/ Table 9.2 (continuare/ sequel)

1	2	3	4	5	6
4.	Câine, Bichon, ♀, 8 ani, 8 kg	ICC Hepatomegalie Ascită	Paracenteză	Silimarină 150 mg, 2X/zi Cătină 300 mg/zi Curcumină 500 mg/zi, 3 luni Zeolit clinoptilolit, 600 mg/zi, 6 luni	ALT 73→25 AST 28→26 ALP 96→79 GGT 14→14 BUN 92→41
5.	Câine, Boxer, ♀, 14 ani, 10 kg	Carcinom hepatobiliar Ascită	Paracenteză	Silimarină 150 mg, 2X/zi Cătină 300 mg/2X/zi Curcumină 350 mg/zi Zeolit clinoptilolit 600 mg/zi, 3 luni	ALT 192→100 AST 76→55 ALP 1345→1200 GGT 31→24
6.	Câine, Akita Inu, ♂, 9 ani, 25 kg	Babesioză IHA Sindrom icteric IRA	Imizol	Silimarină 150 mg/2X/zi Cătină 300 mg/2X/zi, 30 zile	ALT 87→44 AST 329→117 ALP 157→103 BT 4,57→0,2
7.	Câine, Caniche, ♂, 7 ani, 20 kg	Colangiohepatită Sindrom icteric Babesioză	Imizol	Silimarină, 150 mg/2X/zi Cătină 300 mg/2X/zi, 30 zile	ALT 92 →45 AST 58 →11 ALP 98→97 GGT 4→nemodificat
8.	Câine, Westie, ♀, 15 ani, 6 kg	Poliradiculoneurită Colangiohepatită	Fizioterapie Ursolfalk 250 mg/zi	Curcumină 350 mg/zi Silimarină, 100 mg/zi Anghinare 3,25 mg/zi, 6 luni	ALT 167→30,3 AST 47,7→23,5 ALP 353→69,1 GGT 8,93→2,80

Tabel 9.2/ Table 9.2 (continuare/ sequel)

1	2	3	4	5	6
9.	Căine, Terrier, ♂, 7 ani, 7 kg	Artrită Colestază	AINS	Cătină 300 mg/2X/zi Silimarină 150 mg/zi Anghinare 3,25 mg/zi, 30 zile	ALP 1056→165 AST 365→102
10.	Căine, Rasă comună, ♂, 10 ani, 11 kg	Dirofilarioză Babesioză	Doxiciclină Imizol	Silimarină 250 mg/zi Cătină 300 mg/2X/zi, 30 zile	ALT 123→87 AST 56→25
11.	Pisică, Metis, ♀, 6 ani, 3,6 kg	Dispepsie alimentară Angiocolită Pancreatită	Antibiotice	Anghinare 3,25 mg/zi, 14 zile Silimarină 150 mg/zi Cătină 300 mg/zi, 3 luni	ALT 105→64 AST 174→19
12.	Pisică, Rasă europeană, ♂, 10 ani, 3 kg	IRC Pancreatită IHC	Fluidoterapie	Silimarină 150 mg/zi Cătină 300 mg/2X/zi, 30 zile	ALT 136→46 ALP 97→44
13.	Pisică, British Shorthair, ♀, 4 ani, 3,5 kg	Angiocolită Colangită	Antibiotice Antiemetice	Silimarină 150 mg/zi, 21 zile Anghinare 3,25 mg/zi, 14 zile	ALP 86→61 ALT 57→45 GGT 7 →nemodificat
14.	Pisică, Rasă europeană, ♀, 6 ani, 4 kg	Angiocolecistită	Antibiotice Antiemetice	Silimarină 150 mg/zi, 30 zile Cătină 300 mg/2X/zi, 30 zile Anghinare 3,25 mg/zi, 14 zile	Fără modificări biochimice

Din tabelul 9.3 se poate constata că la 14-30 de zile după tratamentul cu hepatoprotectoare s-a obținut o ameliorare semnificativă a transaminazelor hepatice și a indicilor de colestază - fosfataza alcalină și gama glutamiltransferaza.

Tabel 9.3/Table 9.3

Interpretarea statistică a parametrilor biochimici sanguini la pacienții cu hepatopatii/ Statistical interpretation of blood biochemical parameters in patients with liver disease

Parametru biochimic	UM	Valori fiziologice***	Valori înainte de tratament	Valori după tratament
ALT	U/L	8,2-57,0	134,0±68,3	56,5±26,7**
AST	U/L	8,9-49,0	182,1±134,8	50,6±41,4**
ALP	U/L	1,6-101,0	372,7±449,6	211,0±350,2*
GGT	U/L	1,0- 9,7	14,7±10,4	10,7±7,8*
BUN	mg/dL	8,8-26,0	61,0±29,2	33,0±8,0*

*semnificativ, $p < 0,05$

**foarte semnificativ, $p < 0,01$

***The Merck Veterinary Manual, 1998

La toți pacienții din loturile studiate s-a constatat o evoluție pozitivă a stării clinice după administrarea diferitelor combinații de substanțe active din plante.

S-a constatat ameliorarea sindromul astenic, dispeptic sau algic după circa 7-14 zile de la administrarea medicației adjuvante, iar sindromul icteric s-a remis după aproximativ o lună de la inițierea tratamentului.

Asocierea uleiului de cătină cu silimarina a contribuit la ameliorarea declinului greutății corporale ca urmare a stării de inapetență.

La o pacientă (femelă Bichon, 8 ani) diagnosticată cu sindrom ascitic mixt, ca urmare a evoluției unui proces neoplazic în paralel cu ICC, s-a constatat la peste 2 luni de la administrarea tratamentului medicamentos pe bază de hepatoprotectoare de origine vegetală și minerală (silimarină + cătină + curcumină + zeolit) asociat cu paracenteze terapeutice repetate săptămânal, o ameliorare vădită a stării de sănătate, îmbunătățirea calității vieții, cu micșorarea în intensitate până la dispariție a ascitei (fig. 9.1).

La pacienții diagnosticați cu neoplazii sau metastaze hepatice însoțite de ascită, aflați în stadiul terminal al bolii, terapia cu silimarină + cătină + curcumină + zeolit a avut un caracter paliativ ilustrat printr-o diminuare provizorie a semnelor clinice, îmbunătățirea temporară a calității vieții, și răspuns biochimic nesemnificativ, exprimat prin scăderi ușoare ale nivelurilor transaminazelor hepatice și ai indicilor de colestază.

Tratamentul cu diferite combinații medicamentoase din plante a influențat benefic evoluția indicilor biochimici la majoritatea pacienților din cele 3 loturi diagnosticați cu diferite hepatopatii.

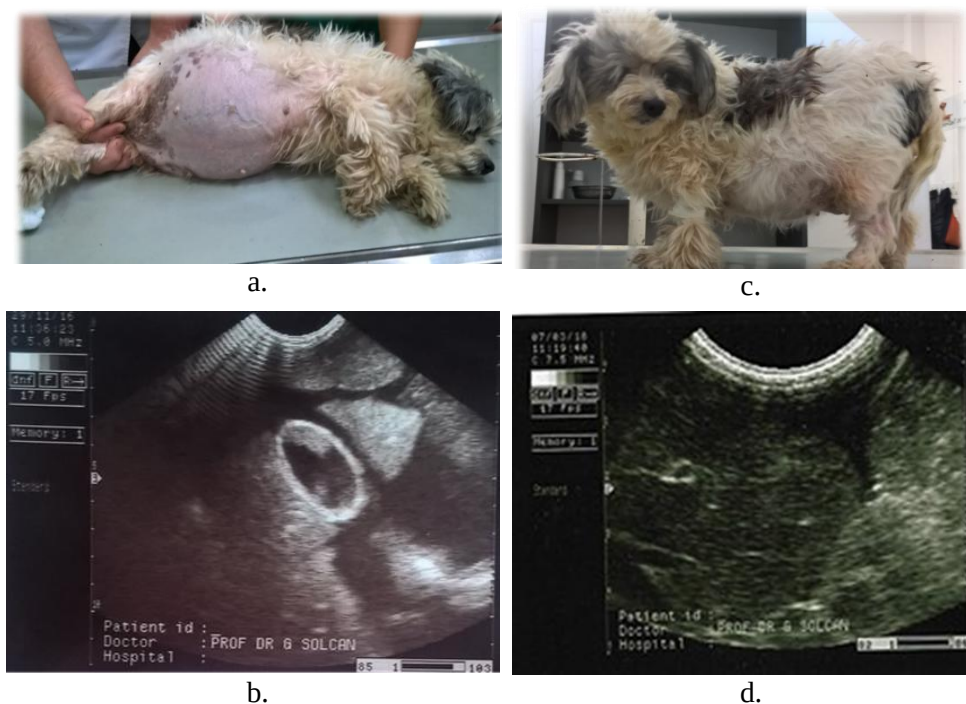


Fig. 9.1. Câine, Bichon, ♀, 8 ani, diagnosticată cu sindrom ascitic mixt, aspecte clinice și ecografice înainte (a, b) și după tratament (c,d). Dog, Bichon, ♀, 8-years-old, diagnosed with mixed ascites syndrome, clinical and ultrasound aspects before (a, b) and after treatment (c, d) (original)

S-a apreciat scăderea indicilor sindromului citolitic prin micșorarea activității ALT și AST cu 1,5-3 ori mai mici decât cele inițiale și diminuarea activității fosfatazei alcaline în limita valorilor normale la pacienții diagnosticați cu angiocolite și colestaze cărora li s-a administrat pe lângă silimarină și cătină și extract din anghinare.

Analiza datelor din literatura de specialitate demonstrează că silimarina, cătina, curcumina și anghinarea manifestă proprietăți antioxidante, antiinflamatoare, imunomodulatoare antifibrotice, antiolestatice, citoprotectoare, membranostabilizatoare, detoxifiante și de ameliorare a funcției de sinteză a ficatului (López-Lázaro, 2008; Loguercio and Festi, 2011; He *et al.*, 2015; Colak *et al.*, 2016; Brăteanu și colab., 2018).

S-au raportat date interesante privind acțiunea antitumorală a acestor hepatoprotectoare datorită capacității de blocare a mitozei celulelor neoplazice, restabilirea apoptozei și inhibarea unor factori necesari pentru proliferarea celulelor canceroase, angiogenezei și metastazării (Agarwal *et al.*, 2006; López-Lázaro,

2008; Ramos *et al.*, 2014). Aceste efecte confirmă faptul că principiile active din aceste plante pot fi utilizate în tratamentul complex al bolilor hepatice de diferită origine: toxică, medicamentoasă sau neoplazică.

Prin acțiunea de neutralizare a radicalilor liberi, precum și capacitatea de preluare a toxinelor, micro -zeolitul activat reduce semnificativ procesul de apariție a fibrozei hepatice responsabilă de presiunea creată în vena portă și implicit de dezvoltare a ascitei. Cu ajutorul zeolitului, procesul de regenerare a celulei hepatice este mai rapid, ajutând să economisească energia pe care ar fi consumat-o pentru procesele de regenerare a structurilor celulare distruse (Laurino and Palmieri, 2015).

Întru-un studiu, efectuat în 2001 de către Pavelić *et al.*, s-a administrat zeolit clinoptilolit în diferite doze la șoareci și câini diagnosticați cu diferite tipuri de tumori, obținându-se o ameliorare vădită a stării generale de sănătate, prelungirea duratei de viață și scăderea în volum a tumorilor. Aplicarea locală a clinoptilolitului în cancere de piele la câini a redus efectiv formarea și creșterea tumorilor. În plus, studiile de toxicologie efectuate pe șoareci și șobolani au demonstrat că tratamentul nu are efecte negative. Studiile in vitro pe culturi de țesut au arătat că clinoptilolitul ar opri creșterea celulelor canceroase prin inducerea genelor supresoare tumorale în celulele tratate.

9.2. Evaluarea clinică retrospectivă a efectelor terapiei de întreținere a funcțiilor hepatice

Evaluarea retrospectivă a efectelor tratamentului complementar asupra statusului clinic și a parametrilor biologici hepatici la pacienți canini și felini diagnosticați cu diverse hepatopatii s-a realizat la 18 pacienți (13 câini și 5 pisici) de vârste și rase diferite diagnosticați cu diferite stadii de hepatopatii.

Tratamentul medicamentos a depins de etiopatologie, de rezultatele imagistice și ale analizelor biochimice care au pus în lumină evoluția procesului citolitic, colestatic și dezechilibru de sinteză de la nivelul ficatului.

Conform cu protocolul stabilit, pacienții au primit în regim ambulator combinații de medicamente cu acțiune antioxidantă, precum: silimarină, ulei de cătină, vitamina E, pentoxifilină cu acetilcisteină, coenzima Q 10 și coleretice: acid ursodeoxicolic, extract din anghinare (Anghirol) (tabelul 9.4).

Durata tratamentului s-a constituit într-un interval de la o lună până la 6 luni.

La majoritatea pacienților a fost administrată o combinație de mai multe medicamente iar dacă această combinație a fost eficientă, la un moment dat, s-a sistat administrarea unui preparat medicamentos în vederea obținerii efectului terapeutic cu ajutorul unui număr minim de medicamente.

Tabel 9.4/Table 9.4

Medicația folosită în tratamentul ambulator al hepatopatiilor la câini și pisici
Medication used in the outpatient treatment of liver diseases in dogs and cats

Antioxidanți		
Tocoferol (vit. E)	Hepatită cronică Lipidoză felină Hepatite toxice	40-400 UI/animal/zi
Coenzima Q 10		60 mg/zi, 30 zile
N-acetilcisteină		50 mg/kg diluată 1:3 în 0,9% NaCl i.v., cu repetare la 6h, până la 7 administrări
Pentoxifilină	Insuficiență hepatică de diferite etiologii	15 mg/kg diluată în glucoză 0.5%
Silimarină/sibilină	Afecțiuni hepatice de diferite etiologii Colangită Colecistită	20-50 mg/kg /zi/p.o., 1-2 luni, 2-3 ori/an
Ulei de cătină		300 mg/ animal/p.o., 1-2 luni, 2 ori/an
Coleretice		
Acid ursodeoxicolic	Colestază, Hepatită cronică	10-15 mg/kg/p.o. la 24 ore, timp îndelungat
Extract uscat din anghinare (Anghiol)	Colestază Tulburări dispeptice	½-1 cp/zi/p.o/ 7-14 zile

Răspunsul la tratament s-a descris ca fiind excelent, bun, parțial sau slab (tabel 9.5).

Un răspuns excelent s-a definit ca fiind îmbunătățirea pozitivă a stării clinice a pacientului și ai parametrilor biochimici hepatici prin revenirea lor la valorile normale.

Un răspuns bun s-a considerat a fi remisia clinică a semnelor de boală cu parametrii biochimici aflați la limita superioară sau depășind ușor limitele superioare ale valorilor normale.

Răspunsul parțial - terapia a avut doar un caracter paliativ, cu diminuarea tranzitorie a semnelor clinice și îmbunătățirea temporară a calității vieții.

Răspunsul slab - nicio îmbunătățire clinică și a funcției hepatice, cu exitus.

Cei 18 de pacienți diagnosticați cu diferite hepatopatii, respectiv, 13 câini și 5 pisici de vârste și rase diferite au răspuns diferit din punct de vedere clinic și biochimic la terapia cu hepatoprotectoare cu acțiune antioxidantă (tabelul 9.5).

În ceea ce privește patologia hepatobiliară, am diagnosticat angiocolicistite și hepatitele de diferite etiologii (toxice, virale, parazitare) la 11/13 câini, carcinom hepatic la 2/13 câini; iar la pisici au predominat angiocolicistitele - 4/4 pisici și un caz de ciroză hepatică ascitogenă - 1/4.

Tabel 9.5/ Table 9.5

Eficacitatea diferitelor medicamente hepatoprotectoare la câinii și pisicile cu afecțiuni hepatobiliare
Efficacy of various hepatoprotective drugs in dogs and cats with hepatobiliary disorders

Nr. crt.	Pacient	Diagnostic	Tratament precedent	Răspuns terapeutic	Medicația hepatoprotectoare	Răspuns terapeutic
1	2	3	4	5	6	7
1.	Câine, Akita Inu, ♂, 9 ani, 25 kg	Babesioză IHA Sindrom icteric IRA	Imizol Pentoxifilină ACC Fluidoterapie	Bun	Silimarină 150 mg/2X/zi Cătină 300 mg/2X/zi, Q10 60 mg/zi, 30 zile	Excelent
2.	Câine, Boxer, ♀, 3 ani, 18 kg	Sindrom icteric Babesioză	Imizol, Pentoxifilină+ACC Fluidoterapie	Bun	Silimarină, Vit.E, Q10 60 mg/zi, 30 zile	Excelent
3.	Câine, Bichon, ♂, 5 ani, 8 kg	Hepatită toxică	Fluidoterapie ATB ACC Vitamine B complex	Bun	Silimarină 150 mg/2X/zi Cătină 300 mg/2X/zi, 30 zile	Excelent
4.	Câine, Boxer, ♀, 14 ani, 10 kg	Carcinom hepatobiliar Ascită	Paracenteză ATB Diuretice	Parțial	Silimarină 150 mg/2X/zi	Slab
5.	Câine, Westie, ♀, 15 ani, 6 kg	Colangiohepatită	ATB Ursolfalk 250 mg/zi	Parțial	Silimarină 100 mg/zi Anghinare 3,25 mg/zi, 6 luni	Excelent

Tabel 9.5/Table 9.5 (continuare/sequel)

1	2	3	4	5	6	7
6.	Câine, Terrier, ♂, 7 ani, 7 kg	Artrită Colestază	AINS	Parțial	Cătină 300 mg/2X/zi Silimarină 150 mg/zi Anghinare 3,25 mg/zi, 30 zile	Bun
7.	Câine, Rasă comună, ♂, 10 ani, 11 kg	Dirofilarioză Babesioză	Doxiciclină Imizol	Parțial	Silimarină 250 mg/zi Cătină 300 mg/2X/zi, 30 zile	Excelent
8.	Câine, Pechinez, ♀, 9 ani, 8 kg	Steatoză hepatică Gastrită	ATB Vitamine B complex	Parțial	Anghinare 3,25 mg/zi, 30 zile Silimarină 250 mg/zi	Parțial
9.	Câine, Pechinez, ♀, 11 ani, 7 kg	Piommetru Ciroză hepatică	OVH Fluidoterapie	Slab	ATB Silimarină 250 mg/zi	Slab
10.	Câine, Bichon, ♀, 4 ani, 6 kg	Angiocolită Colecistită Gastrită	ATB	Parțial	Ursolfalk 250 mg/zi Silimarină 250 mg/zi	Bun
11.	Câine, Metis, ♂, 5 ani, 15 kg	Sindrom icteric Hepatită virală	Fluidoterapie Clindamicină	Slab	Pentoxifilină+ACC Aminohepa	Slab
12.	Câine, Dog argentinian, ♀, 2,6 ani, 30 kg	Hepatită Ascită	Paracenteză	Parțial	Silimarină 250 mg/zi ATB	Parțial

Tabel 9.5/Table 9.5 (continuare/sequel)

1	2	3	4	5	6	7
	Căine, Ciobănesc german ♂, 1,6 ani, 37 kg	Sindrom icteric Babesioză	Imizol	Parțial	Pentoxifilină ACC	Bun
13.	Pisică, Metis, ♀, 6 ani, 3,6 kg	Dispepsie Angiocolită Pancreatită	ATB Vitamine B complex	Bun	Anghinare 3,25 mg/zi, 14 zile Silimarină 150 mg/zi, 21 zile Cătină 300 mg/zi, 3 luni	Excelent
14.	Pisică, Europeană, ♀, 4 ani, 4 kg	Gastrită Colecistită	ATB Antisecretorii gastrice	Parțial	Anghinare 3,25 mg/zi, 14 zile Cătină 300 mg/zi, 30 zile	Excelent
15.	Pisică, British Shorthair, ♀, 4 ani, 3,5 kg	Angiocolită Colangită	ATB Antiemetice	Parțial	Silimarină 150 mg/zi, 21 zile, Anghinare 3,25 mg/zi, 14 zile	Bun
16.	Pisică, Europeană, ♀, 6 ani, 4 kg	Angiocolecistită	ATB Antiemetice	Bun	Silimarină 150 mg/zi, 30 de zile Cătină 300 mg/zi, 21 de zile Anghinare 3,25 mg/zi, 14 zile	Bun
17.	Pisică, Europeană, ♂, 6 ani, 2,9 kg	Ciroză hepatică ascitogenă	ATB Fluidoterapie	Parțial	Silimarină 150 mg/zi, 30 zile Anghinare 3,25 mg/zi, 14 zile Pentoxifilină 15 mg/kg	Slab

Silimarina s-a utilizat la 11/13 câini și la 4/5 pisici în combinații cu alte medicamente: ulei de cătină, anghiol, vitamina E sau coenzima Q10 sau monoterapie.

Combinația de silimarină+cătină s-a utilizat cu un răspuns terapeutic excelent la 3 câini (caz 1, 3 și 7) și o pisică (caz 17) și răspuns bun la un câine (caz 6). Din cei 3 câini cu un răspuns excelent, la cazul nr.1, s-a asociat după o săptămână coenzima Q10 timp de 30 de zile. Câinele cu răspuns terapeutic bun (caz 6) a prezentat parametri de colestază ușor peste limita superioară, ulterior i s-a adăugat și Anghiol timp de 14 zile.

Monoterapia cu silimarină s-a aplicat la 3 câini: unul diagnosticat cu hepatită cu etiologie idiopatică (caz 12) - cu un răspuns terapeutic parțial, la un câine cu carcinom hepatic metastaziat (caz 4) și la altul cu ciroză hepatică (caz 9) - fără îmbunătățiri clinice și paraclinice. La un câine cu sindrom icteric (caz 2) silimarina s-a asociat cu vitamina E și coenzima Q10 timp de 30 de zile, răspunsul terapeutic fiind excelent, prin remiterea icterului cutanat și de la nivelul sclerelor după 3 săptămâni.

La un câine Bichon (caz 10), diagnosticat cu angiocolecistită și *sludgh* biliar, s-a administrat acidul ursodeoxicolic (Ursofalk) cu silimarina. La 3 luni după începerea tratamentului, indicii parametrilor de colestază - ALP, GGT și ALT se aflau încă peste limita superioară, însă ușor scăzuți față de rezultatele analizelor inițiale.

Anghinarea (Anghiol) s-a recomandat la 3 câini (cazurile 5, 6, 8) și 5 pisici (cazurile 14, 15, 16, 17 și 18) în terapia angicolitei, colestazei sau a noroiului biliar în combinație cu alte suplimente naturale cu acțiune antioxidantă: silimarină și cătină. La 2 pisici (cazurile 14 și 15) și un câine (caz 5) răspunsul terapeutic a fost excelent. La câine, după 3 luni de terapie inițială cu Ursofalk, Anghiol și silimarină, s-a scos din schema de tratament Ursofalk-ul. La 6 luni de la stabilirea diagnosticului, rezultatele analizelor au evidențiat o îmbunătățire apreciabilă a tuturor parametrilor de colestază afectați inițial.

Pentoxifilina în asociere cu *acetilcisteina* s-a utilizat cu răspuns terapeutic bun la 3 câini (cazurile 1, 2 și 13) cu afectare hepatocitolitică post administrare de imizol, în babesioză, și a avut un răspuns slab, soldat cu exitus la un câine cu hepatită idiopatică (caz 11) și o pisică cu ciroză hepatică (caz 18).

Studiile din literatura de specialitate din medicina umană arată că pentoxifilina prin micșorarea nivelului TNF-alfa, responsabil de inducerea stresului oxidativ și rezistenței la insulină, preîntâmpină progresarea steatozei hepatice nonalcoolice cu regresia simptomelor clinice și modificărilor morfologice.

Pentoxifilina, prin ameliorarea microcirculației, acțiunea antioxidantă, reducerea activității proliferative a celulelor stelate și a sintezei colagenului poate contribui la preîntâmpinarea progresiei fibrogenezei (Duman *et al.*, 2007).

Analiza datelor din literatura de specialitate demonstrează că silimarina, cătina, și anghinarea manifestă proprietăți antioxidante, antiinflamatoare, imunomodulatoare antifibrotice, antiolestatice, citoprotectoare, membranostabilizatoare, detoxifiante și de ameliorare a funcției de sinteză a ficatului (Loguercio and Festi, 2011; Colak *et al.*, 2016).

Datele rezultate din numeroase studii clinice au arătat efectul benefic hepatoprotector al acidului ursodeoxicolic în evoluția sindroamelor clinice și a parametrilor de citoliză și colestază.

9.3. Concluzii parțiale

Includerea terapiei adjuvante cu fitopreparate în tratamentul complex al afecțiunilor hepatice a contribuit la normalizarea valorilor transaminazelor hepatice și a indicilor de colestază, cu manifestarea unui grad înalt de citoprotecție.

Un rezultat terapeutic pozitiv s-a obținut după terapia cu antioxidanți de origine vegetală în formele ușoare și medii de boală hepatică.

Administrarea de silimarină+cătină, respectiv silimarină+curcumină sau a anghinarei pentru o perioadă de 14-30 de zile la pacienți cu boli hepatice de natură toxică, infecțioasă sau afecțiuni biliare, poate conduce la ameliorarea capacității funcționale hepatice prin îmbunătățirea indicilor citolitici, precum și reducerea activității markerilor colestazei.

În cazul bolilor în stadiul terminal, terapia cu antioxidanți și hepatoprotectoare naturale a avut un caracter paliativ, cu diminuarea tranzitorie a semnelor clinice și îmbunătățirea temporară a calității vieții.

Terapia ambulatorie cu diferite medicamente adjuvante în tratamentul complex al afecțiunilor hepatice a contribuit la normalizarea activităților transaminazelor hepatice și al indicilor de colestază, cu manifestarea unui grad înalt de citoprotecție.

Fitoterapia a avut un rezultat pozitiv în formele ușoare și medii de boală hepatică. În cazul afecțiunilor hepatice grave, fitoterapia a avut un caracter paliativ, cu diminuarea tranzitorie a semnelor clinice și îmbunătățirea temporară a calității vieții sau a fost fără răspuns terapeutic.

Îmbunătățirea stării clinice a pacienților a fost confirmată prin ameliorarea semnificativă a parametrilor funcționali hepatici (scăderea ALT, AST, ALP și GGT).

La marea majoritate a pacienților cu răspunsuri terapeutice excelente, afecțiunea hepatică a intrat în remisiune după întreruperea tratamentului.

La pacienții cu răspunsuri terapeutice bune este necesară instituirea unei terapii de întreținere cu monitorizarea periodică ecografică și biochimică a indicilor hepatici.

CONCLUZII GENERALE

1. Etiologia hepatopatiilor (funcționale, inflamatorii, circulatorii, distrofice și tumorale) la câinii și pisicile din loturile studiate a fost plurifactorială, intervenind în primul rând dezechilibrele alimentare, factori metabolici, hepatotoxici, infecțioși, endocrini, genetici, tumorali, insuficiențe multiple de organ, autoimunopatiile. Un rol important în declanșarea unei insuficiențe hepatice l-au avut mediul de viață și dieta.

2. Semnalăm un caz de icter generalizat la o pisică, rasă europeană de 6 ani, diagnosticată cu infestație cu *Cytauxzoon felis*.

3. Din totalul pacienților înregistrați pe parcursul perioadei de studiu (3842 de animale de companie, respectiv 2637 câini și 1205 pisici), 198 (5%) au exprimat diferite forme de suferință hepato-biliară, prevalența cazurilor la specia canină - 154 (80%) fiind semnificativ crescută față de cea felină - 44 (20%). Estimăm că numărul cazurilor de hepatopatii diagnosticate la animalele de companie nu reflectă incidența reală, majoritatea proprietarilor refuzând din motive financiare investigații mai aprofundate care ar putea indica evoluția unor hepatopatii oculte, mulți optând pentru inițierea unui tratament simptomatic.

4. Pacienții au manifestat un cumul de semne clinice nespecifice și specifice, dependente de timpul scurs de la instalarea maladiei până la stabilirea diagnosticului cert de boală hepatică. Cele mai frecvente semne nespecifice din cadrul unei boli hepatice au fost: inapetența, voma și pierderi în greutate.

5. Icterul (hemolitic, hepatic și obstructiv), ascita și manifestările nervoase au fost simptomele caracteristice unui grad avansat de decompensare hepatică.

6. Coagulopatiile au însoțit boala hepatică aflată în stadiul terminal, fiind manifestate clinic prin epistaxis, gingivoragii, peteșii, echimoze, hemoragii digestive, melenă și hematurie.

7. Modificările hematologice și biochimice, corelate cu gradul de manifestare clinică a hepatopatiei, și-au dovedit utilitatea în evaluarea gradului de distrucție hepatocitară și a dezechilibrului homeostaziei funcționale hepatice. Aspectele hematologice specifice au fost reprezentate de prezența anemiei de etiologii diferite (hemoliză parazitară, trombocitopenie secundară hipersplenismului, sângerări de la nivelul tractului gastrointestinal, intoxicații).

8. Cele mai semnificative modificări biochimice ale sângelui au fost înregistrate de către enzimele sindromului hepatocitolic: creșterea alanin - aminostrasferazei (cu valori de până la 50 de ori mai mari față de normal) și aspartat - aminotransferazei (cu valori ridicate de până la 20 ori față de normal). Bilirubina totală a avut valori patologice crescute de până la 30 de ori, hiperbilirubinemia fiind indice de prognostic negativ la pacienții icterici.

9. Fosfataza alcalină a avut valori de peste 100 de ori față de valoarea fiziologică la pacienții cu boli tumorale, demonstrându-și eficacitatea de marker tumoral.

10. Analiza lichidului ascitic a decelat prezența procesului inflamator și neoplazic la unii pacienți cu sindrom ascitic.

11. La câinii cu babesioză care prezentau semne neurologice (de encefalopatie hepatică), examinarea EEG a activității cerebrale a aratat descărcări de tip epileptiform.

12. Examenul ecografic și-a dovedit eficiența în orientarea diagnosticului de boală hepato-biliară prin identificarea unei palete largi de modificări fizice și funcționale. Cele mai semnificative modificări au fost cele legate de dimensiune – hepatomegalie în cazul hipertensiunii portale, a hepatitelor de diferite etiologii sau ciroză hepatică, ecostructură (pierderea structurii omogene în cazul afectărilor de ordin neoplazic), ecogenitate – hipoecogenitate în cazul congestiei hepatice sau hiperecogenitate în cazul tumorilor metastazice, steatoză și aspect heteroecogen în ciroză sau fibroză și neoplazii hepatice.

13. Examenul ecografic a reprezentat un mijloc de diagnostic sensibil în relevarea sindromului ascitic, întâlnit la toți pacienții cu ciroză decompensată sau ca manifestare satelită a procesul tumoral, dovedindu-și utilitatea în evaluarea volumului ascitei și evoluția acesteia post terapiei cu diuretice.

14. În cazul afecțiunilor colecistului, ecografic s-a observat vezica biliară cu un perete îngroșat, cu aspect edematos și cu halou parietal caracteristic, prezența noroiului biliar – „*sludge*”, a calculilor și proceselor tumorale.

15. Toți pacienții diagnosticați cu afecțiuni hepatice de diferite etiologii au beneficiat de regim dietetic, aport de vitamine, substanțe hepatotrope și medicație simptomatică. Tratamentul formelor agravate de boală a fost diferențiat în funcție de mecanismul de producere a acestora. În formele severe au fost aplicate măsuri terapeutice standard de monitorizare a pacienților gravi și simptomatice (antibioticoterapie, corectarea deshidratării, remedierea electrolitică și reechilibrarea glicemică cu soluții izotone de ser fiziologic 0,9%, Ringer și glucoză 5%, medicație diuretică, detoxifiantă și remediere a coagulopatiei cu fitomenadion).

16. Un rezultat terapeutic pozitiv s-a obținut prin aplicarea terapiei antioxidante cu substanțe active de origine vegetală. În cazul bolilor aflate în stadiul terminal, terapia cu antioxidanți și hepatoprotectoare naturale a avut un caracter paliativ, cu diminuarea tranzitorie a semnelor clinice și îmbunătățirea temporară a calității vieții.

17. Includerea terapiei adjuvante cu fitopreparate în tratamentul complex al afecțiunilor hepatice a contribuit la normalizarea valorilor transaminazelor hepatice și a indicilor de colestază, cu manifestarea unui grad înalt de citoprotecție.

18. Administrarea de silimarină+cătină, respectiv silimarină+curcumină sau a anghinarei pentru o perioadă de 14-30 de zile la pacienți cu boli hepatice de natură toxică, infecțioasă sau afecțiuni biliare, poate conduce la ameliorarea capacității funcționale hepatice prin îmbunătățirea indicilor citolitici, precum și reducerea activității markerilor colestazei.

19. Fitoterapia a avut un rezultat terapeutic pozitiv în formele ușoare și medii de boală hepatică. În cazul afecțiunilor hepatice grave, fitoterapia a avut un caracter paliativ, cu diminuarea tranzitorie a semnelor clinice și îmbunătățirea temporară a calității vieții sau a fost fără răspuns terapeutic.

20. La marea majoritate a pacienților cu răspunsuri terapeutice excelente, afecțiunea hepatică a intrat în remisiune după întreruperea tratamentului. La pacienții cu răspunsuri terapeutice bune este necesară instituirea unei terapii de întreținere cu monitorizarea periodică ecografică și biochimică a indicilor hepatici.

GENERAL CONCLUSIONS

1. The etiology of hepatopathies (functional, inflammatory, circulatory, dystrophic and tumors) in dogs and cats from the studied groups was multifactorial, involving primarily food imbalances, metabolic factors, hepatotoxic, infectious, endocrine, genetic, tumors, multiple organ failure, autoimmunopathies. An important role in triggering a liver failure was played by the living environment and diet.

2. We report a case of generalized jaundice in a cat, European breed of 6 years old, diagnosed with *Cytauxzoon felis* infection.

3. Of the total number of patients registered during the study period (3842 pets, respectively 2637 dogs and 1205 cats), 198 (5%) expressed different forms of hepato-biliary diseases, the prevalence of cases in the canine species - 154 (80 %) being significantly higher than in feline one - 44 (20%). We estimate that the number of cases of liver disease diagnosed in pets does not reflect the real incidence, most owners refusing for financial reasons further investigations that could indicate the evolution of occult liver diseases, many opting for the initiation of symptomatic treatment.

4. Patients showed a combination of nonspecific and specific clinical signs, depending on the time elapsed from the onset of the disease to the establishment of a definite diagnosis of liver disease. The most common nonspecific signs of liver disease were: loss of appetite, vomiting and weight loss.

5. Jaundice (hemolytic, hepatic and obstructive), ascites and nervous manifestations were the characteristic symptoms of an advanced degree of hepatic decompensation.

6. Coagulopathies have accompanied end-stage liver disease, being clinically manifested by epistaxis, gingivitis, petechiae, ecchymosis, gastrointestinal bleeding, melena and hematuria.

7. Hematological and biochemical changes, correlated with the degree of clinical manifestation of hepatopathy, have proven useful in analyzing the degree of hepatocyte destruction and imbalance of functional liver homeostasis. Specific hematological aspects were represented by the presence of anemia of different etiologies (parasitic hemolysis, thrombocytopenia secondary to hypersplenism, bleeding from the gastrointestinal tract, intoxications).

8. The most significant biochemical changes in the blood were recorded by the enzymes of hepatocytolytic syndrome: increased alanine - aminotransferase (up to 50 times higher than normal) and aspartate - aminotransferase (up to 20 times higher compared to normal). Total bilirubin had increased pathological values up to 30 times, hyperbilirubinemia being a negative prognostic index in jaundiced patients.

9. Alkaline phosphatase had values over 100 times more than the physiological values in patients with tumoral diseases, proving its effectiveness as a tumor marker.

10. Analysis of ascitic fluid revealed the presence of inflammatory and neoplastic process in some patients with ascitic syndrome.

11. In dogs with babesiosis with neurological signs (hepatic encephalopathy), EEG examination of brain activity showed epileptiform discharges.

12. Ultrasound examination has proven effective in guiding the diagnosis of hepato-biliary disease by identifying a wide range of physical and functional changes. The most significant changes were those related to size - hepatomegaly in the case of portal hypertension, hepatitis of different etiologies or liver cirrhosis; ecostructure (loss of homogeneous structure in neoplastic disorders); echogenicity - hypoechogenicity in liver congestion or hyperechogenicity in metastatic tumors, steatosis and heteroechoic appearance in cirrhosis or fibrosis and liver neoplasms.

13. The ultrasound examination has been a sensitive diagnostic test in detecting ascites syndrome, found in all patients with decompensated cirrhosis or as a satellite manifestation of the tumor process, proving its usefulness in assessing the volume of ascites and its evolution after diuretic therapy.

14. In the case of gallbladder diseases, ultrasound showed gallbladder with a thickened wall, edematous appearance and characteristic parietal halo, the presence of bile mud - "*sludge*", gallstones and tumors.

15. All patients diagnosed with liver disease of various etiologies benefited from diet, intake of vitamins, hepatotropic substances and symptomatic medication. The treatment of aggravated forms of the disease was differentiated according to the mechanism of their production. In severe forms, standard therapeutic measures have been applied to monitor severe and symptomatic patients (antibiotic therapy, correction of dehydration, electrolyte remedy and glycemic rebalancing with isotonic solutions: saline 0.9%, Ringer and glucose 5%, diuretic and detoxifier medication, remedy of coagulopathy with phytomenadione).

16. A positive therapeutic result was obtained by applying antioxidant therapy with active substances of plant origin. In the case of terminal diseases, therapy with antioxidants and natural hepatoprotectants had a palliative character, with a transient decrease in clinical signs and a temporary improvement in quality of life.

17. The inclusion of adjuvant therapy with phytopreparations in the complex treatment of liver diseases has contributed to the normalization of liver transaminase values and cholestasis indices, with the manifestation of a high degree of cytoprotection.

18. The administration of silymarin + sea buckthorn, respectively silymarin + curcumin or artichoke for a period of 14-30 days in patients with liver disease of

a toxic, infectious or biliary nature, can lead to ameliorate liver function by improving cytolytic indices, as well as reducing the activity of cholestasis markers.

19. Phytotherapy has had a positive therapeutic result in mild and moderate forms of liver disease. In the case of severe liver disease, phytotherapy was palliative, with a transient decrease in clinical signs and a temporary improvement in quality of life or was without a therapeutic response.

20. In the vast majority of patients with excellent therapeutic responses, liver disease went into remission after discontinuation of treatment. In patients with good therapeutic responses, maintenance therapy with periodic ultrasound and biochemical monitoring of liver indices is required.

BIBLIOGRAFIE BIBLIOGRAPHY

1. Agarwal R., Agarwal C., Ichikawa H., Singh R. P., & Aggarwal, B. B., 2006 - *Anticancer potential of silymarin: from bench to bed side*. *Anticancer research*, 26(6B), 4457-4498.
2. Akram M., Shahab-Uddin A. A., Usmanghani K., Hannan A., Mohiuddin E., & Asif M., 2010 - *Curcuma longa and curcumin: a review article*. *Rom J Biol Plant Biol*, 55(2), p.65-70.
3. Andrade S. F., 2002 - *Manual de Terapêutica Veterinária*. 3^aed., Roca, São Paulo, p.897.
4. Arrese M., Eguchi A., Feldstein A. E., 2015 - *Circulating microRNAs: emerging biomarkers of liver disease*. *Semin Liver Dis* 35, 43-54. 477.
5. Asadi-Samani M., Kafash-Farkhad N., Azimi N., Fasihi A., Alinia-Ahandani E., & Rafieian-Kopaei M., 2015 - *Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(2), p. 146-157.
6. Atillasoy E., Berk P. D., 1995 - *Fulminant hepatic failure: pathophysiology, treatment and survival*. *Ann Rev Med* 46: 181-191.
7. Ayoob A. L., Hackner S. G., Prittie J., 2010 - *Clinical management of canine babesiosis*. *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio)* 20, p. 77–89.
8. Baranova A., Lal P., Bircerdinc A., Younossi Z. M., 2011 - *Non-invasive markers for hepatic fibrosis*. *BMC Gastroenterology* 11, 91.
9. Bârză H., May I., Ghergariu S., Hagi N., 1992 - *Patologie și clinică medicală veterinară*. Ed. „Știința”. Chișinău.
10. Battersby I. A., Giger U., Hall E. J., 2005 - *Hyperammonaemic encephalopathy secondary to selective cobalamin deficiency in a juvenile Border collie*. *J. Small Anim. Pract.* 46, 7, p. 339 – 344.
11. Birchard St .J., Sherding R. G., 2006 – *Saunders Manual of Small Animal Practice*. Saunders Elsevier.
12. Birkenheuer A. J., 2014 - *Canine and Feline Infectious Diseases, Chapter 75, Babesiosis*. Elsevier, Philadelphia, p. 727-738.
13. Bhattacharya S., 2011 - *Phytotherapeutic properties of milk thistle seeds: An overview*. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* 1:69-79.
14. Bjorneboe A., Bjorneboe G. E., & Drevon C. A., 1990 - *Absorption, transport and distribution of vitamin E*. *J nutr*, 120(3), 233-42.
15. Boghian V., Solcan G., 2012 - *Patologie și clinică medicală*. Editura „Ion Ionescu de la Brad”, Iași.
16. Botnaru V., 2006 - *Compendiu de gastroenterologie*. Chișinău, available on-line at <http://www.researchgate.net/publication/269104460>.

17. Brauer C., Kästner S. B. R., Schenk H. C., Tünsmeier J., Tipold A., 2011 - *Electroencephalographic recordings in dogs: prevention of muscle artifacts and evaluation of two activation techniques in healthy individuals*. Res. Vet. Sci., 90(2):306-1.
18. Bratton A. K., Nykamp S. G., Gibson T. W., Cruz-Arambulo R., Kruth S. A., 2015 - *Evaluation of hepatic contrast enhancement with a hepatocyte-specific magnetic resonance imaging contrast agent (gadoteric acid) in healthy dogs*. American Journal of Veterinary Research 76, 224-230.
19. Brăteanu Mădălina, Stanciu Dumitrița Gabriela, Armașu Mihaela, Musteață M., Solcan G., 2015 - *Electroencephalography evaluation of cerebral bioelectric activity in dogs with babesiosis*. Lucrări științifice, USAMV Iași, vol. 58, Medicină Veterinară, partea 2, p. 153-157.
20. Brăteanu Mădălina, Hrițcu Luminița Diana, Stanciu Gabriela Dumitrița, Solcan G., 2018 - *The hepatoprotective effect of some herbal and mineral preparation in the treatment of various hepatopathies in dogs and cats*, Lucrări Științifice USAMV Iași, seria Med. Vet., 61, (20), p. 50-56.
21. Brăteanu (Teliban) Mădălina, Hrițcu Luminița Diana, Solcan Ghe., 2018 - *Terapia medicamentoasă a afecțiunilor hepatice la câine și pisică*. Rom J Vet Med Pharm, Vol. III 14(6):388-396.
22. Center S. A., Crawford M. A., Guida L. și col., 1993 - *A retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipidosis, 1975-1990*. J Vet Intern Med 7:349.
23. Center S. A., Guilford W. G., & Strombeck D. R., 1996 - *Acute hepatic injury: Hepatic necrosis and fulminant hepatic failure*. Strombeck's Small Animal Gastroenterology, ed., 3, p. 654-704.
24. Center S. A., 1998 - *Nutritional support for dogs and cats with hepatobiliary disease*. The Journal of nutrition, 128(12), 2733S-2746S.
25. Center S. A., 2007 - *Interpretation of liver enzymes*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 37(2), p. 297-333.
26. Chirilă P., 2017 - *Fitoterapie clinică aplicată*, volumul 1, București.
27. Ciulei I., Grigorescu E., Stănescu U., 1993 - *Plante medicinale – fitochimie și fitoterapie*, vol. 1 + 2, Ed. Medicală, București.
28. Clifford C. A., Pretorius E. S., Weiss, C., Sorenmo K. U., Drobatz K. J., Siegelman E. S., & Solomon J. A., 2004 - *Magnetic resonance imaging of focal splenic and hepatic lesions in the dog*. Journal of veterinary internal medicine, 18(3), p. 330-338.
29. Codreanu M. D., 2000 - *Diagnosticul ecografic în bolile interne la animale*. Editura Coral Sanivet, București.
30. Codreanu M. D., 2012 - *Coordonatele clinico - evolutive ale icterului*. Catlife. Revista Societății Române de medicină felină, An I, (1 /2012), p.16 -27.
31. Colak E., Ustuner M. C., Tekin N., Colak E., Burukoglu D., Degirmenci I., & Gunes H. V., 2016 - *The hepatocurative effects of Cynara scolymus L. leaf*

extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatic injury in rats. Springer Plus, 5(1), 216

32. Coles B. F., Morel F., Rauch C., Huber W. W., Yang M., Teitel C. H., Green B., Lang N. P., Kadlubar F. F., 2001 - *Effect of polymorphism in the human glutathione S-510 transferase A1 promoter on hepatic GSTA1 and GSTA2 expression*. Pharmacogenetics 11, 663-669 512.

33. Cullen J. M., van den Ingh T., Bunch S. E., 2006 - *Morphological classification of circulatory disorders of the canine and feline liver*. In: WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases. Edinburgh, Churchill Livingstone; p. 41-59.

34. Das K. C., & Das C. K., 2002 - *Curcumin (diferuloylmethane), a singlet oxygen (1O2) quencher*. Biochemical and biophysical research communications, 295(1), p. 62-66.

35. Davis H., Jensen T., Johnson A., Knowles P., Meyer R., Rucinsky R., & Shafford, H., 2013 - *AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats*. Journal of the American Animal Hospital Association, 49(3), p. 149-159.

36. Desplaces A., Choppin J., Vogel G., & Trost W., 1975 - *The effects of silymarin on experimental phalloidine poisoning*. Arzneimittel-forschung, 25(1), p. 89-96.

37. Dirksen K., Fieten H., Spee B., Verjil T., Burgner I. A., van den Ingh T.S.G.A.M., 2016 - *Hepatocyte-derived microRNA-122 as an early serum biomarker of hepatocellular injury in dogs*. Journal of Veterinary Internal Medicine 30, 389. 525.

38. Dixit N., Baboota S., Kohli K., Ahmad S., & Ali J., 2007 - *Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches*. Indian journal of pharmacology, 39(4), 172.

39. Duarte R., Ushikoshi W. S., 2005 - *Encefalopatia hepática em cães*. Boletim de Medicina Veterinária – UNIPINHAL - Espírito Santo do Pinhal - SP, v. 01, n. 01, jan./dez., p. 57-61.

40. Duman D. G., Ozdemir F., Birben E., Keskin O., Ekşioğlu-Demiralp E., Celikel C., ... & Kalayci, C., 2007 - *Effects of pentoxifylline on TNF- α production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Digestive diseases and sciences, 52(10), 2520-2524.

41. Ettinger S. J., Feldman E. C., 2006 - *Textbook of veterinary internal medicine*. 6^{ed.}, Elsevier Saunders, Missouri, p. 1991.

42. Ettinger S. J., Feldman E. C., Grauer G. F., DiBartola S. P., 2010 - *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Vol.2. Elsevier.

43. Falcă C., Solcan Gh., Moț T., Morar D., Papuc I., Vulpe V., Pop C., Vlăgioiu C., Giurgiu G., Mircean M. și Braslașu C. M., 2011 - *Medicina Internă a Animalelor*, vol 1., 2, Ed. Eurostampa, Timișoara.

44. Fauci A. S. E., Braunwald K. J., Isselbacher J. D., Wilson J. B., Martin D.

- L., Kasper S. L., Hauser D., L. Longo, 2003 - *Harrison - Principiile medicinei interne*, vol 1+2, 14 edition, ediția a II-a în limba română, ed. Teora, București.
45. Floersheim G. L., Eberhard M., Tschumi P., & Duckert F., 1978 - *Effects of penicillin and silymarin on liver enzymes and blood clotting factors in dogs given a boiled preparation of Amanita phalloides*. Toxicology and applied pharmacology, 46(2), 455-462.
 46. Gill R. Q., & Sterling R. K., 2001 - *Acute liver failure*. Journal of clinical gastroenterology, 33(3), 191-198.
 47. Giffen P. S., Pick C. R., Price M. A., Williams A., York M. J., 2002 - *Alpha-glutathione S transferase in the assessment of hepatotoxicity-its diagnostic utility in comparison with other recognized markers in the Wistar Han rat*. Toxicologic Pathology 30, 365-372.
 48. Goel A., Kunnumakkara A. B., & Aggarwal B. B., 2008 - *Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic*. Biochemical pharmacology, 75(4), 787-809.
 49. Gómez Selgas A., Bexfield N., Scase T. J., Holmes M. A., Watson P., 2014 - *Total serum bilirubin as a negative prognostic factor in idiopathic canine chronic hepatitis*. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. Mar; 26(2):246-51.
 50. Gonzalez-Casas R., Jones E. A., Moreno-Otero R., 2009 - *Spectrum of anemia associated with chronic liver disease*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 15(37), 4653-4658. <http://doi.org/10.3748/wjg.15.4653>.
 51. Gulford W. G. et al., 2000 - *Small Animal Gastroenterology*. 3^aed., Elsevier Saunders, Nova Iorque, 938 p.
 52. Hackett E. S., Twedt D. C., & Gustafson D. L., 2013 - *Milk thistle and its derivative compounds: a review of opportunities for treatment of liver disease*. Journal of veterinary internal medicine, 27(1), 10-16.
 53. Hall E. J., Simpson W. J., Williams D. A., 2005 - *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, second edition, Londra
 54. Hayat M. A., 2000 - *Principles and techniques of electron microscopy, Biological applications*. 4th Ed., Cambridge University Press, Cambridge.
 55. Hayes G., Benedicenti L., & Mathews K., 2016 - *Retrospective cohort study on the incidence of acute kidney injury and death following hydroxyethyl starch (HES 10% 250/0.5/5: 1) administration in dogs (2007-2010)*. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 26(1), 35-40.
 56. He Y., Yue Y., Zheng X., Zhang K., Chen S., & Du Z., 2015 - *Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked?*. Molecules, 20(5), 9183-9213.
 57. Hebert F., Bulloiot C., 2010 - *Guide Pratique de Medecine interne chien, chat et NAC*, 3e edition, Masson, Paris.
 58. Hughes D., King L. G., 1995 - *The diagnosis and management of acute liver failure in dogs and cats*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 25(2), 437-460.

59. Irausquin R. A., Scavelli T. D., Corti L., Stefanacci J. D., DeMarco J., Flood S., Rohrbach B. W., 2008 - *Comparative evaluation of the liver in dogs with a splenic mass by using ultrasonography and contrast-enhanced computed tomography*. Canadian Veterinary Journal 49, 46-52.
60. Irwin P. J.; 2009 - *Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control*. Parasit. Vectors 2 (Suppl. 1): S4.
61. Jacobson L. S., 2006 - *The South African form of severe and complicated canine babesiosis: clinical advances 1994-2004*. Vet Parasitol 138, p.126-139.
62. Kanemoto H., Ohno K., Sakai M., Nakashima K., Takahashi M., Fujino Y., Tsujimoto H., 2009 - *Blood hyaluronic acid as a marker for canine cirrhosis*. The Journal of Veterinary Medical Science 71, 1251-1254.
63. Kanzler S., Baumann M., Schirmacher P., Dries V., Bayer E., Gerken G., Dienes H.P., Lohse A.W., 2001 - *Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor- β* . Journal of viral hepatitis, 8(6), 430-437.
64. Keller N., Jacobson L. S., Nel M., De Clerq M., Thomson P. N. & Schoeman, J. P., 2004 -*Prevalence and risk factors of hypoglycemia in virulent canine babesiosis*. Journal of Veterinary Internal Medicine, 18:265–270.
65. Knapen M. F., Peters W. H., Mulder T. P., Steegers E. A., 2000 - A marker for hepatocellular damage. Lancet 355, p. 1463-1464.
66. Lamb C. R., 1998 - *Ultrasonography of portosystemic shunts in dogs and cats*. Vet Clin North Am: Small Anim Pract, v.28, p.725-53.
67. Laurino C., & Palmieri B., 2015 - *Zeolite: “the magic stone”; main nutritional, environmental, experimental and clinical fields of application*. Nutricion hospitalaria, 32(2), 573-581.
68. Leisewitz A. L., Jacobson L. S., De Morais H. S. & Reyers F., 2001 - *The mixed acid-base disturbances of severe canine babesiosis*. Journal of Veterinary Internal Medicine, 15:445–452.
69. Lidbury J. A., Suchodolski J. S., 2016 - *New advances in the diagnosis of canine and feline liver and pancreatic disease*. The Veterinary Journal, 215, 87-95.
70. Little Susan E., 2012 - *Digestive System, Liver, and Abdominal Cavity*. In *The Cat. Clinical Medicine and Management*. Elsevier, Amsterdam. p. 425 – 546.
71. Lobetti R. G., Reyers F., Nesbit J. W., 1996 - *The comparative role of haemoglobinaemia and hypoxia in the development of canine babesial nephropathy*. J. S. Afr. Vet. Assoc. 67, p.188–198.
72. Loguercio C., Festi D., 2011 - *Silybin and the liver: from basic research to clinical practice*. World journal of gastroenterology: WJG, 17(18), 2288.
73. López-Lázaro M., 2008 - *Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent*. Molecular nutrition & food research, 52(S1).
74. Lotersztajn Sophie, Julien B., Teixeira-Clerc F., Grenard P., 2005 - *Hepatic*

fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. Annual review of pharmacology and toxicology vol. 45: 605-28.

75. Louvet A., Duconseille A. C., 2015 - *Feasibility for detecting liver metastases in dogs using gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging*. Veterinary Radiology and Ultrasound 56, 286-295.

76. Maddison J., 2013 - *Hepatoencephalopathy*. In *Canine and Feline Gastroenterology*. Washabau J.R., Day M. J., editors. 1st Edition, Saunders Elsevier., p.135-139.

77. Madrigal-Santillán E., Madrigal-Bujaidar E., Álvarez-González I., Sumaya-Martínez M. T., Gutiérrez-Salinas J., Bautista M. & Morales-González J. A., 2014 - *Review of natural products with hepatoprotective effects*. World Journal of Gastroenterology: W.J.G., 20(40), 14787.

78. Maheshwari D. T., Yogendra Kumar M. S., Verma S. K., Singh V. K., Singh S. N., 2011 - *Antioxidant and hepatoprotective activities of phenolic rich fraction of sea buckthorn (Hippophae rhamnoides L.) leaves*. Food Chem Toxic 49: 2422-2428.

79. Marolf A. J., Kraft S. L., Dunphy T. R., Twedt D. C., 2013 - *Magnetic resonance (MR) imaging and MR cholangiopancreatography findings in cats with cholangitis and pancreatitis*. Journal of Feline Medicine and Surgery 15, p. 285-294.

80. Manikandan P., Sumitra M., Aishwarya S., Manohar B. M., Lokanadam B., Puvanakrishnan R., 2004 - *Curcumin modulates free radical quenching in myocardial ischaemia in rats*. Int J Biochem Cell Biol; 36(10):1967–1980.

81. Mathe A., Dobos-Kovacs M., Voros K., 2007 - *Histological and ultrastructural studies of renal lesions in Babesia canis infected dogs treated with imidocarb*. Acta Vet. Hung. 55, p. 511–523.

82. McCrae J. C., Sharkey N., Webb D. J., Vliegenthart A. D., Dear J. W., 2015 - *Ethanol consumption produces a small increase in circulating miR-122 in healthy individuals*. Clinical Toxicology (Phila), 1-3. 661.

83. Michel T., Destandau E., Le Floch G., Lucchesi M. E., Elfakir C., 2012 - *Antimicrobial, antioxidant and phytochemical investigations of sea buckthorn (Hippophae rhamnoides L.) leaf, stem, root and seed*. Food Chem 131: 754-760

84. Mpabanzi L., Jalan R., 2012 - *Neurological complications of acute liver failure: pathophysiological basis of current management and emerging therapies*. Neurochem Int.; 60(7):736–742.

85. Morgan R., 2008 - *Handbook of Small Animal Practice*. 5th Edition, Saunders Elsevier.

86. Mosallanejad B., Avizeh R., Najafzadeh Varzi H., Pourmehdi M., 2013 - *Prophylactic and therapeutic effects of silymarin on acute hepatotoxicity due to administration of mebendazole in dogs*. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants, 13, p. 594–603.

87. Mosallanejad B., Avizeh R., Varzi H. N., & Pourmehdi M., 2012 - *Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin on mebendazole-induced hepatotoxicity in cats*. Comparative Clinical Pathology, 21(5), p. 681-685.
88. Mosallanejad B., Avizeh R., Najafzadeh Varzi H., Pourmahdi M., 2012 - *Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin on acute toxicity due to tetracycline severe overdose in cats: a preliminary study*. Iranian Journal of Veterinary Research, 13, p. 16-22.
89. Nelson R. W., Couto C. G., 2009 - *Essential of Small Animal Medicine*. Mosby Year Book. St. Louis.
90. Nelson R. W., Couto C., 2014 - *Small Animal Internal Medicine*. Elsevier, Mosby.
91. Nicholson B. T., Center S. A., Randolph J. F., Rowland P. J., Thompson M. B., Yeager A. E., Watrous D., 1996 - *Effects of oral ursodeoxycholic acid in healthy cats on clinicopathological parameters, serum bile acids and light microscopic and ultrastructural features of the liver*. Research in veterinary science, 61(3), p. 258-262.
92. Niedermeyer E., 2009 - *The burst-suppression electroencephalogram*. Am J Electroneurodiagnostic Technol; 49:333-341.
93. Nishikawa Hiroki, Yukio Osaki, 2015 - *Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. Mediators of inflammation*, p. 9, available on-line at <http://downloads.hindawi.com/journals/mi/2015/872152.pdf>.
94. Ober C., 2014 - *Şuntul portosistemic (porto-cav) la câine: alternativă chirurgicală*. Revista Veterinaria nr.15; Anul IV; iulie –septembrie; p.30 -34.
95. Oetari S., Sudibyo M., Commandeur J. N. M., Samhoeddi R., Vermeulen N. P. E., 1996 - *Effects of curcumin on cytochrome P450 and glutathione S-transferase activities in rat liver*. Biochem Pharmacol; 51:39-45.
96. O'Neill Emma, 2020 - *Approach to the Patient with Liver Disease. Clinical Small Animal Internal Medicine*: 639-658, available on-line at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119501237.ch60>.
97. Ozer J., Ratner M., Shaw M., Bailey W., & Schomaker S., 2008 - *The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity*. Toxicology, 245(3), 194-205.
98. Packer L., 1991 - *Protective role of vitamin E in biological systems*. The American journal of clinical nutrition, 53(4), 1050S-1055S.
99. Paulová J., Dvorak M., Kolouch F., Vanova L., & Janeckova L., 1990 - *Verification of the hepatoprotective and therapeutic effect of silymarin in experimental liver injury with tetrachloromethane in dogs*. Veterinarni medicina, 35(10), p. 629-635.
100. Pari L., Tewas D., & Eckel J., 2008 - *Role of curcumin in health and disease*. Archives of physiology and biochemistry, 114(2), p. 127-149.
101. Pavelić K., Hadžija M., Bedrica L., Pavelić J., Đikić I., Katić M., and Križanac Š., 2001 - *Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer*

- therapy. *Journal of molecular medicine*, 78(12), 708-720.
102. Plebani M., Basso D., 2007 - *Non-invasive assessment of chronic liver and gastric diseases*. *Clin Chim Acta* 381, p. 39-49.
 103. Pop T., 1998 - *Ecografie clinică diagnostică și intervențională*. Editura Medicală, București.
 104. Raffan E., McCallum A., Scase T. J., Watson P. J., 2009 - *Ascites is a negative prognostic indicator in chronic hepatitis in dogs*. *J. Vet. Intern. Med.*, 23, 1, p. 63 - 66.
 105. Rahimi H. R., Jaafari M. R., Mohammadpour A. H., Abnous K., Ghayour-Mobarhan M., Ramezanzadeh E., et al., 2015 - *Curcumin: Reintroduced Therapeutic Agent from Traditional Medicine for Alcoholic Liver Disease*. *Asia Pac J Med Toxicol*; 4:25-30.
 106. Ramos P., Guerra A., Guerreiro O., Santos S., Oliveira H., Freire C., ... & Duarte M. F., 2014 - *Antitumoral and antioxidant activities of lipophilic and phenolic extracts from Cynara cardunculus L. var. altilis (DC)*. *Planta Medica*, 80(16), P1L16
 107. Redding R. W., 1978 - *Canine electroencephalography*. *Canine Neurology*. 3rd edn. Ed 8. F. Horlein. W. B. Saunders, Philadelphia. pp 150 – 206.
 108. Richardson, J. A., 2000 - *Management of acetaminophen and ibuprofen toxicoses in dogs and cats*. *Journal of Veterinary emergency and critical care*, 10(4), p. 285-291.
 109. Rothuizen J., Buch S., Charles J., Cullen J., Desmet V., Szatmari V., Twedt D., van den Inge T., Van Winkle T., Washabau R., 2006 - *Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases (WSAVA)*. Saunders, Elsevier.
 110. Rothuizen J., 2009 - *Important clinical syndromes associated with liver disease*. *Veterinary Clinics of North America: small animal practice*, 39.3: 419-437.
 111. Salgado M., Cortes Y., 2013 - *Hepatic encephalopathy: diagnosis and treatment*. *Compendium: Continuing Education For Veterinarians*, 35, 1E-10.
 112. San-Juan O. D., Chiappa K. H., Costello D. J., Cole A. J., 2009 - *Periodic epileptiform discharges in hypoxic encephalopathy: BiPLEDs and GPEDs as a poor prognosis for survival*. *Seizure*, 18(5): 365–368.
 113. Sartor L. L., Trepanier L. A., 2003 - *Rational pharmacologic therapy of hepatobiliary disease in dogs and cats*. *Compendium on continuing education for the practising veterinarian - North american edition*-, 25(6), p. 432-447.
 114. Sauciuc R. M., 2006 - *Cercetări clinice și paraclinice în hepatopatii la câine*. Teză de doctorat, USAMV Iași.
 115. Scherk M. A., Center S. A., 2005 - *Toxic, metabolic, infectious, and neoplastic diseases*. In: Ettinger S. J., Feldman E. C., editors. *Textbook of veterinary internal medicine*. St Louis: Elsevier- Saunders; p. 1464-78

116. Seki M., Asano K., Sakai M., Kanno N., Teshima K., Edamura K., Tanaka S., 2010 - *Serum hyaluronic acid in dogs with congenital portosystemic shunts*. The Journal of Small Animal Practice 51, p. 260-263.
117. Șerban C., Codreanu M. D., 2010 - *Evaluarea ecografică a șunturilor portosistemice congenitale dobândite*. Practica Veterinară 1(1).
118. Shawcross D. L., Davies N. A., Mookerjee R. P., Hayes P. C., Williams, R., Lee, A., & Jalan, R., 2004 - *Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy*. Hepatology, 39(2), p. 471-475.
119. Sherding R. G., 1995 - *Acute hepatic failure*. Vet Clin North Am (Small Anim Pract); 15 :119-133.
120. Sherding R. G. (ed.), 2013 - *Canine and Feline Gastroenterology*. Elsevier, Amsterdam.
121. Silverstein D. C., Santoro-Beer K., 2015 - *Daily intravenous fluid therapy*. In: Silverstein D. C., Hopper K, editors. *Small animal critical care medicine*. 2nd edition. St Louis (MO): Elsevier/Saunders. p. 316–21.
122. Solano-Gallego L., Baneth G., 2011 - *Babesiosis in dogs and cats--expanding parasitological and clinical spectra*. Vet Parasitol.;181(1):48-60.
123. Solcan G., Boghian V., Rollin F., 2005 - *Patologie și clinică medicală veterinară*. Editura „Ion Ionescu de la Brad”, Iași.
124. Solcan Carmen, Gogu M., Floristean V., Opreșan B., Solcan G., 2013 - *The hepatoprotective effect of sea buckthorn (Hippophae rhamnoides) berries on induced aflatoxin B1 poisoning in chickens*. Poultry Sci 92: 966-974.
125. Soni K., Rajan A., Kuttan R., 1992 - *Reversal of aflatoxin induced liver damage by turmeric and curcumin*. Cancer letters, 66(2), p. 115-121.
126. Sporea I., Goldiș A., 2012 - *Curs de gastroenterologie și hepatologie*. Ed. Victor Babeș, Timișoara.
127. Stănescu Ursula, Miron Anca, Hancianu Monica, Aprotosoiaiei Clara, 2002 - *Bazele farmaceutice, farmacologice și clinice ale fitoterapiei*, vol. I, Ed. UMF Gr. T. Popa Iași.
128. Steiner Jörg M. (ed.), 2008 - *Small Animal Gastroenterology*. Hannover, Germany.
129. Sun H., Song T., 2015 - *Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnostic imaging*. Drug Discoveries and Therapeutics 9, p. 310-318.
130. Șirli Roxana, Sporea I., 2016 – *Curs de ecografie abdominală pentru studenți*. Editura ”Victor Babeș”, Timișoara, p. 24-82.
131. Tatum W. O., 2014 - *Handbook of EEG Interpretation*. Second Edition, ed. Demos Medical.
132. Thawley V., 2017 - *Acute liver injury and failure*. Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 47(3), p. 617-630.
133. Toulza O., Center S. A., Brooks M. B., 2006 - *Evaluation of serum plasma*

- protein C activity for detection of hepatobiliary disease and portosystemic shunting in dogs.* Journal of the American Veterinary Medical Association, 229(11), p. 1761-1771.
134. Trappoliere M., Caligiuri A., Schmid M., 2009 - *Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells.* J Hepatol;50:1102–1111.
 135. Vamanu E., Vamanu A., Nita S., Colceriu S., 2011 - *Antioxidant and antimicrobial activities of ethanol extracts of Cynara scolymus (Cynarae folium, Asteraceae family).* Trop J Pharm Res; 10: 777-783.
 136. Van den Ingh T.S.G.A.M., Van Winkle T., Cullen J. M., Charles J. A., Desmet V. J., 2006 - *Morphological classification of paraenchymal disorders of the canine and feline liver – 2. Hepatocellular death, hepatitis and cirrosis.* In: WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases (WSAVA). Saunders, Elsevier; p. 85-102.
 137. Verbrugghe A., Bakovic M., 2013 - *Peculiarities of One-Carbon Metabolism in the Strict Carnivorous Cat and the Role in Feline Hepatic Lipidosis.* Nutrients, 5, 2811-2835.
 138. Villiers E., Blackwood L., 2005 - *Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*, second edition, BSAVA , Gloucester
 139. Vite C. H., Braund K. G., 2006 - *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*, available on-line at <http://www.ivis.org/advances/Vite/toc.asp> 2006.
 140. Vogel G., Tuchweber B., Trost W., & Mengs U. 1984 - *Protection by silibinin against Amanita phalloides intoxication in beagles.* Toxicology and applied pharmacology, 73(3), p. 355-362.
 141. Vulpe V., 2008 - *Ghid de semiologie veterinară.* Editura Performantica. Iași.
 142. Zebib B., Mouloungui Z., & Noirot, V., 2010 - *Stabilization of curcumin by complexation with divalent cations in glycerol/water system.* Bioinorganic chemistry and applications, p. 8; available on-line at <http://downloads.hindawi.com/journals/bca/2010/292760.pdf> .
 143. Zwingenberger A. L., Schwarz T., Saunders H. M., 2005 - *Helical computed tomographic angiography of canine portosystemic shunts.* Veterinary Radiology and Ultrasound 46, p. 27-32.
 144. Wallace K. P., Center S. A., Hickford F. H., Warner K. L., & Smith S., 2002 - *S-adenosyl-L-methionine (SAME) for the treatment of acetaminophen toxicity in a dog.* Journal of the American Animal Hospital Association, 38(3), p. 246-254.
 145. Washabau J. R., Day M. J., 2013 - *Canine and feline gastroenterology*, Elsevier, p. 849 -957.
 146. Webb C. B., Twedt D. C., Fettman M. J., Mason G., 2003 - *S-adenosylmethionine (SAME) in a feline acetaminophen model of oxidative injury.* Journal of Feline Medicine and Surgery, 5(2), p. 69-75.

147. Webb C., Twedt D., 2008 - *Oxidative stress and liver disease*. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 38(1), p. 125-135.
148. Webster C. R., 2005 - *History, clinical signs, and physical findings in hepatobiliary disease*. In: Textbook of veterinary internal medicine. Ettinger S. J., Feldman E. C., editors. St Louis: Elsevier Saunders; p. 1422-34.
149. Webster C. R., Cooper J., 2009 - *Therapeutic use of cytoprotective agents in canine and feline hepatobiliary disease*. Vet Clin North Am Small Anim Pract; 39:631-652.
150. Weingarten M. A., Sande A. A., 2015 - *Acute liver failure in dogs and cats*. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 25(4), p. 455-473.
151. Windmeier C., Gressner A. M., 1997 - *Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis*. General Pharmacology: The Vascular System, 29(2), p. 181-196.
152. Wynn S. G., 2009 - *Probiotics in veterinary practice*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 234(5), p. 606-613.
153. <https://www.flickr.com/photos/klasseimgarten/2769125638/>

ANEXA 1/ APPENDIX 1

LISTĂ TABELE/LIST OF TABLES

Tabel 1.1. Manifestările clinice generale ale insuficienței hepatice la animalele de companie	28
Tabel 1.2. Criterii de diagnostic diferențial în sindromul de icter	31
Tabel 1.3. Diagnostic diferențial al lichidului ascitic	32
Tabel 2.1. Semnele ecografice în leziunile hepatice la câine și pisică.....	41
Tabel 3.1. Terapia medicamentoasă a encefalopatiei hepatice la câini și pisici	49
Tabel 4.1. Sinteza studiilor clinice privind eficacitatea silimarinei la animalele de companie.....	60
Tabel 4.2. Componenti majori ai cătinii și principalele efecte terapeutice	62
Tabel 5.1. Prevalența afecțiunilor hepatice la câini și pisici în perioada octombrie 2014 - ianuarie 2018	70
Tabel 7.1. Rezultatele analizei principalilor parametrii biochimici hepatici și ale hemoleucogramei.....	89
Tabel 7.2. Valorile medii ale principalilor parametrii biochimici la câinii cu afecțiuni hepatice	94
Tabel 8.1. Medicația folosită în tratamentul ambulatoriu/spitalicesc al hepatopatiilor la câini și pisici	108
Tabel 8.2. Protocolul terapeutic în babesioza canină.....	112
Tabel 9.1. Medicația hepatoprotectoare vegetală și minerală folosită în tratamentul ambulatoriu/spitalicesc al hepatopatiilor la câini și pisici.....	115
Tabel 9.2. Efectul unor fitopreparate asupra parametrilor biochimici hepatici (valori înainte și după tratament) la câini și pisici diagnosticați cu diferite hepatopatii.....	116
Tabel 9.3. Interpretarea statistică a parametrilor biochimici sanguini la pacienții cu hepatopatii.....	119
Tabel 9.4. Medicația folosită în tratamentul ambulator al hepatopatiilor la câini și pisici.....	122
Tabel 9.5. Eficacitatea diferitelor medicamente hepatoprotectoare la câinii și pisicile cu afecțiuni hepatobiliare	123

ANEXA 2/ APPENDIX 2

LISTA FIGURI/LIST OF FIGURES

Fig. 1.1. Metabolismul bilirubinei	29
Fig. 4.1. Armurariu (<i>Sybilium mariaum</i>) - planta și semințe	58
Fig. 4.2. Fructe de cătină (<i>Hippopae rhamnoides</i>).....	61
Fig. 4.3. Rizomii plantei <i>Curcuma longa</i> și structura chimică polifenolică din curcumină.....	63
Fig. 4.4. Anghinare (<i>Cynara scolymus</i>)	64
Fig. 5.1. Procentajul hepatopatiilor la câini și pisici în perioada 2014-ianuarie 2018.	70
Fig. 5.2. Proporția pacienților cu afecțiuni hepatobiliare în funcție de vârstă	71
Fig. 5.3. Repartiția în funcție de sex a pacienților cu afecțiuni hepatobiliare.....	71
Fig. 5.4. Incidența bolilor hepatice la câini în funcție de rasă	72
Fig. 5.5. Repartiția în funcție de rasă a pacienților felini cu afecțiuni hepato-biliare ..	72
Fig. 5.6. Etiologia hepatopatiilor la specia canină	73
Fig. 5.7. Etiologia hepatopatiilor la specia feline.....	74
Fig. 6.1. Manifestările clinice la pacienții canini și felini studiați	78
Fig. 6.2. Sindrom ascitic paraneoplazic la un câine, Ciobanesc german, 13 ani	80
Fig. 6.3. Icter generalizat la o pisică cu infestație cu <i>Cytauxzoon felis</i>	80
Fig. 6.4. Sindrom icteric în babesioză la un câine de 5 ani, rasa comună.....	81
Fig. 6.5. Sindrom hemoragipar	82
Fig. 6.6. Icter hepatocelular la pisică	82
Fig. 6.7. Sindrom de sarcopenie	83
Fig. 6.8. Sindrom de coagulopatie	84
Fig. 7.1. Paracenteza exploratorie la o cățea Amstaff cu sindrom ascitic	86
Fig. 7.2. Ascită gravă la o cățea, Amstaff.....	87
Fig. 7.3. Aparatul pentru electrodiagnostic Neurofax S, MEB 9400K (NIHON KOHDEN)	87
Fig. 7.4. Electrozii poziționați conform modelului Redding (1978)	88
Fig. 7.5. Sânge câine (rasa comună, 5,6 ani, babesioză)	95
Fig. 7.6. Sânge câine (Dog de Bordeaux, 3 ani, babesioză	95
Fig. 7.7. Sânge pisică (rasa europeană, 6 ani, sindrom icteric	95
Fig. 7.8. Sânge câine. Metis, 12 ani, femelă, insuficiență hepatică	96
Fig. 7.9. Sânge câine . Metis, femelă, 5 ani, sindrom icteric	96
Fig. 7.10. Paracenteza exploratorie la un câine cu carcinom hepatic.....	97
Fig. 7.11. Abdominocenteză exploratorie la o cățea.....	97
Fig. 7.12. Lichid ascitic câine (Metis, 11 ani, Carcinom hepatic ascitogen)	97
Fig. 7.13. Lichid ascitic câine (Metis, 12 ani, hepatită cronică)	97
Fig. 7.14. Lichid ascitic câine (Ciobănesc german, 7 ani, carcinom hepatic)	98
Fig. 7.15. Lichid ascitic câine	98

Fig. 7.16. Diagnostic necropsic la o cățea cu metastaze generalizate.....	98
Fig. 7.17. Lichid ascitic, pisică, peritonită infecțioasă felină.....	99
Fig. 7.18. Imagini ecografice ale ficatului (a) și splinei (b) la câini cu babesioză.....	100
Fig. 7.19. Carcinom hepatic.Cățea, rasă comună, 11 ani	100
Fig. 7.20. Steatoză hepatică, colecistită.Cățea, 3,6 ani, pechinez	100
Fig. 7.21. Hepatită cronică, colecistită. Cățea, 5 ani, rasă comună.....	101
Fig. 7.22. Hepatită, colecistită, angiocolită. Pisică, rasa europeană, 6 ani.....	101
Fig. 7.23. Aspect ecografic în ciroză hepatică la o cățea, Boxer, 14 ani.....	101
Fig. 7.24. Ciroză hepatică, ascită, colecistită cronică. Cățea, 8 ani, Bichon.....	101
Fig. 7.25. Tumori hepatice hipoecogene. Câine, Schauzer pitic, 14 ani	102
Fig. 7.26. Carcinom hepatic. Câine, rasă comună, 7 ani.....	102
Fig. 7.27. Colecistită. Vezică biliară cu „noroi” biliar.....	102
Fig. 7.28. Colecistită, angiocolită. Vezică biliară destinsă și vase biliare ectaziate	102
Fig. 7.29. Colelitiază. Calculi intravezicali. Câine, Caniche, 7 ani.....	103
Fig. 7.30. EEG înregistrat la un câine	104
Fig.7.31. EEG la câine. Criză tonico-clonică generalizată	104
Fig. 9.1. Câine cu sindrom ascitic mixt, aspecte clinice și ecografice înainte și după tratament	120

ANEXA 3/ APPENDIX 3

Fișă examen clinic

Date identificare proprietar

Nume proprietar :

Adresă :

Nr. telefon :

Date identificare animal

Nume animal :.....

Specie :.....Sex :.....Vârstă :.....Rasă :

Habitus.....

Conformație :..... Constituție:.....

Stare de întreținere:Greutate :.....

Temperament :

Atitudini :.....

Mucoase aparente :.....

Limfonoduri explorabile :.....

Anamneza:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Investigații anterioare-rezultate

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Date examen clinic

Temperatura:.....

Frecvență cardiacă:.....

Frecvență respiratorie:.....

Examele recomandate

Biochimie sangvină

Hemoleucogramă

Biochimie urinară

Ecografie abdominală

Examen radiologic

Rezultate

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Tratament și recomandări

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Schemă terapie

Rp/Medicament	Posologie	Observații

ANEXA 4/ APPENDIX 4
DIPLOMĂ/CERTIFICATE



NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
IASI, ROMANIA

Diploma

GOLD MEDAL

THE HAMANGIA THINKER

Offered to Mr / Ms

**GABRIELA DUMITRIȚA STANCIU, CONSTANTIN ROMAN,
LIVIU MIRON, MIHAI MUSTEATA,
MĂDĂLINA BRĂTEANU AND GHEORGHE SOLCAN**

**ELECTROPHYSIOLOGICAL DIAGNOSIS OF TICK PARALYSIS
INDUCED BY DERMACENTOR RETICULATUS
(ACARI: IXODIDAE)
ASSOCIATED WITH BABESIA CANIS INFESTATION IN DOGS**

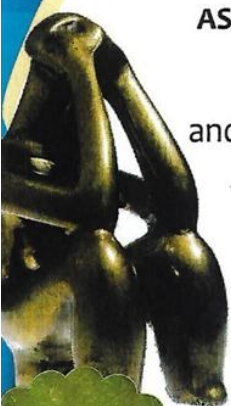
in recognition of high scientific contribution
and loyalty to the XX-th International Salon of Research,
Innovation and Technological Transfer

INVENTICA 2016

Iasi, Romania,
June 29 -July 01, 2016.

PRESIDENT
INVENTICA 2016
Prof. Boris PLAHTEANU PhD

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEAN PhD



LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Brăteanu Mădălina**, Stanciu Gabriela Dumitrița, Armașu Mihaela, Musteață M., Solcan G., 2015 - *Electroencephalography evaluation of cerebral bioelectric activity in dogs with babesiosis*, Lucrări Științifice USAMV Iași, seria Med. Vet., 58, (17), p.153-157.
2. **Brăteanu Mădălina**, Hrițcu Luminița Diana, Stanciu Gabriela Dumitrița, Solcan G., 2018 - *The hepatoprotective effect of some herbal and mineral preparation in the treatment of various hepatopathies in dogs and cats*, Lucrări Științifice USAMV Iași, seria Med. Vet., 61, (20), p. 50-56.
3. **Mădălina Brăteanu (Teliban)**, Luminița Diana Hrițcu, G. Solcan., 2018 - *Terapia medicamentoasă a afecțiunilor hepatice la câine și pisică*. Rom J Vet Med Pharm., Vol. III 14(6):388-396.
4. Stanciu Gabriela Dumitrița, Roman C., Miron L., **Brăteanu Mădălina** Musteață M, Solcan G., 2016 - *Electrophysiological diagnosis of tick paralysis induced by Dermacentor Reticulatus (Acari: Ixodidae) associated with Babesia canis infestation in dogs*. **Medalia De Aur**, Gânditorul de la Hamangia, The 20th International Salon Of Research, Innovation And Technological Transfer „Inventica 2016” Iași, România.
5. Stanciu G. D., **Brăteanu M.**, Musteață M., Beșchea Chiriac I. S., & Solcan G., 2017- *Electrodiagnostic of spinal cord diseases in dogs*. Revista română de medicină veterinară, 27(1), p. 32-38.