

MICHAŁ BRONICKI, ZYGMUNT DEMBIŃSKI

# Rozpoznawanie i prognozowanie zmian wątrobowych w przebiegu zespołu stłuszczenia u krów mlecznych

Zakład Profilaktyki Niepłodności Państwowego Instytutu Weterynaryjnego, ul. Poznańska 35, 62-020 Swarzędz

Zespół stłuszczenia wątroby (fat cow syndrom), jedna z istotnych przyczyn upośledzenia płodności wysoko wydajnych krów mlecznych, jest zaburzeniem żywieniowo-metabolicznym, polegającym na nacieczeniu komórek wątrobowych tłuszczem i wynika ze specyfiki procesów trawienia i przemiany materii u tych zwierząt w okresie okołoporodowym.

Schorzenie rozwija się zwykle w pierwszym tygodniu po porodzie, w warunkach wzmożonej lipolizy, wskutek nagłej zmiany intensywności przemiany metabolicznej z bardzo niskiego pułapu w okresie ciąży, do szczególnie wysokiego po porodzie oraz rozwijającego się w tym czasie niedoboru energetycznego (18, 20). Ostatnie badania potwierdzają, iż stłuszczenie wątroby najczęściej powstaje na podłożu fizjologicznych zmian zawartości tłuszczu w tym narządzie, wskutek procesów towarzyszących ciąży oraz porodowi (5). Wykazano przy tym, że krowy, których wątroba zawiera więcej trójglicerydów przed porodem są bardziej wrażliwe na rozwój ostrej postaci schorzenia. Do rozwoju procesu chorobowego dochodzi wskutek upośledzenia przemiany białkowej oraz ograniczenia wytwarzania odpowiednich apo-lipoprotein, warunkujących transport trójglicerydów z tego narządu do krwi, w postaci VLDL (lipoprotein o bardzo niskiej gęstości) (5, 22). Przypuszcza się także, że jeżeli wytwarzanie trójglicerydów przekracza ilościowo biosyntezę pozostałych składników komponenty tłuszczowej lipoprotein, wówczas cały mechanizm transportu lipidów z tego narządu przestaje być wydolny. Ponadto wykazano doświadczalnie, że wątroba przeżuwa czy posiada znacznie mniejsze możliwości usuwania z niej trójglicerydów w porównaniu ze zwierzętami monogastrycznymi, stąd jest bardziej podatna na proces stłuszczenia. W tych warunkach, uwalniane w nadmiarze wolne kwasy tłuszczowe, nie mogą być wykorzystane w wątrobie, ulegają w obrębie siateczki endoplazmatycznej reestryfikacji do trójglicerydów i zatrzymaniu w hepatocytach. Nadmierna zawartość tych związków w komórkach wątrobowych znajduje swój wyraz morfologiczny w odkładaniu „złogów” tłuszczu obojętnego w cytoplazmie komórkowej, w postaci nierozpuszczalnych kuleczek. Proces zaczyna się w centralnej części zrazika, wokół żyły centralnej, skąd ulega rozprzestrzenieniu. Odkładanie tłuszczu w komórkach wątrobowych w początkowym stadium objawia się tworzeniem kropelek tłuszczowych o średnicy 1-2  $\mu\text{m}$ . Wkrótce powstają krople tłuszczu osiagające średnicę 20  $\mu\text{m}$ , które wypełniają całą cytoplazmę. Proces zwyrodnieniowy hepatocytów jest pogłę-

biany upośledzeniem funkcji detoksykacyjnych wątroby, wskutek zaburzenia ustrojowej przemiany węglowodanowej, a także obciążeniem, wynikającym z konieczności neutralizowania szkodliwych resztek metabolicznych, związanych z ciążą, a następnie *puerperium*, pochodzących z macicy (9, 11, 15).

Zespół stłuszczenia wątroby, uznawany za jedno z ważniejszych zaburzeń metabolicznych okresu okołoporodowego u krów (1, 2, 13, 17), w kraju dotychczas jest rzadko wykrywany. Wynika to zarówno z trudności diagnostycznych procesu chorobowego, najczęściej o bezobjawowym przebiegu, jak też z braku szybkich i tanich testów diagnostycznych, zapewniających pewne i wczesne rozpoznanie. Powszechnie wiadomo, że w ocenie czynnościowej i morfologicznej wątroby bydła, podobnie jak i innych zwierząt, przeważają badania biochemiczne, uważane wciąż jako podstawowe (23). Wiele z nich traci jednak swoją przydatność w przypadku diagnostyki stłuszczenia wątroby. W przebiegu tego schorzenia obraz zmian biochemicznych, poza niektórymi parametrami, głównie z zakresu składu ilościowego lipidów krwi, jest mało charakterystyczny i nieswoisty (14, 21). W badaniach własnych wykazano, że rozwijającemu się procesowi chorobowemu może towarzyszyć niezmienny poziom glukozy w krwi (6, 7). Fakt ten potwierdza, iż zachowanie się tego parametru nie zawsze odzwierciedla stan przemiany energetycznej u krów, szczególnie zwierząt o ponad przeciętnej i wysokiej wydajności mleka, u których udowodniono możliwość występowania normoglikemii, bądź hiperglikemii niezależnie od deficytu energetycznego, jako wynik występowania u tych zwierząt niedoboru insuliny. W zakresie enzymów wątrobowych zaleca się wykonanie badania aktywności dehydrogenazy glutaminianowej (GLDH) oraz gamma glutamylotranspeptydazy (GGTP), których wzrost aktywności w surowicy najczęściej odzwierciedla stopień uszkodzenia komórek wątrobowych oraz struktur subkomórkowych, wywołanych stłuszczeniem tego narządu (8). Oprócz enzymów wątrobowych, jako pomocne w wykrywaniu zaburzeń przemiany tłuszczowej, także ze względu na ich przydatność prognostyczną, uważa się oznaczanie poziomu trójglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz wolnych kwasów tłuszczowych w krwi (7, 8). Wyniki badań niektórych autorów potwierdzają, iż spadek stężenia TG oraz cholesterolu w krwi występuje u krów z podwyższoną zawartością tłuszczu w wątrobie (3, 14). Wiadomo też, że ilość wychwytywanych kwasów tłuszczowych i reestryfikowanych w tym narządzie jest

Tab. 1. Zachowanie się skrawków wątroby zanurzonych w roztworach o różnej gęstości w zależności od zawartości tłuszczu

Rodzaj roztworu	Gęstość roztworu g/ml	Zawartość procentowa tłuszczu w wątrobie			
		< 13 %	13-20%	21-30%	> 30%
$\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$ dest.	1,055	tonięcie	unoszenie	unoszenie	unoszenie
$\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$ dest.	1,025	tonięcie	tonięcie	unoszenie	unoszenie
$\text{H}_2\text{O}$ destylowana	1,000	tonięcie	tonięcie	tonięcie	unoszenie

uzależniona od ich stężenia w krwi. Dlatego oznaczenie poziomu WKT w surowicy w okresie okołoporodowym powinno zapewnić możliwość wykrycia tych zaburzeń w możliwie wczesnym okresie. Jednak istotną trudność w interpretacji tych wyników stanowi znaczna rozpiętość w zakresie tzw. norm fizjologicznych (6, 7, 16). Poziom WKT, prawidłowo bardzo niski w okresie ciąży, wzrasta prawie dwukrotnie tj. do ok. 400  $\mu\text{mol/l}$  między 17 a 2 dniem przed porodem, a następnie do około 800-850  $\mu\text{mol/l}$ , w momencie porodu (5). Po porodzie w zależności od stanu energetycznego stężenie tych związków stopniowo obniża się lub utrzymuje na podwyższonym poziomie, w przypadku zaburzeń energetycznych. Stąd badania takie wymagają kilkakrotnego powtórzenia, co zarówno z ekonomicznego punktu widzenia, jak też wymagań stawianych badaniom rutynowym, nie zawsze jest możliwe. Poza tym badania biochemiczne przydatne w wykrywaniu krów zagrożonych zmianami zwyrodnieniowo-tłuszczowymi nie zapewniają pełnej informacji odnośnie stopnia zaawansowania procesu w samej wątrobie (3, 4, 19).

Jak wynika z przytoczonych danych decydującego znaczenia w diagnostyce omawianego schorzenia nabiera przyżyciowe badanie miąższu wątroby, pobranego drogą biopsji, pozwalające określić ilość tłuszczu odłożonego w tym narządzie. Oznaczenia takie można wykonać z wykorzystaniem metod biochemicznych lub badaniem morfologicznym. Badanie biochemiczne polega na ekstrakcji tłuszczu odłożonego w wątrobie w szeregu rozpuszczalników oraz analizie wagowej badanych prób przed i po ekstrakcji. W badaniach histopatologicznych określa się procentową zawartość tłuszczu w hepatocytach, wyrażając ją w procentach. W wielu przypadkach wykonuje się obydwie badania równolegle, co pozwala na dokładną ocenę aktywności i dynamiki procesu chorobowego, jak też stopnia uszkodzenia narządu (3, 20).

Dotychczas głównym powodem, dla którego biopsja wciąż nie jest popularnym zabiegiem diagnostycznym, jest jej oderwanie od badania klinicznego wskutek upływu niezbędnego czasu potrzebnego na wykonanie odpowiednich badań biochemicznych, a szczególnie, żmudnego badania histopatologicznego. Praktyczne znaczenie biopsji ogranicza także fakt, że wycinek tkanki wątrobowej, ważący zaledwie od 0,1 do 5,0 mg nie zawsze odzwierciedla zmiany występujące w całym narządzie o wadze 5-6 kg. W przypadku dia-

gnostyki zespołu stłuszczenia wątroby przytoczone ograniczenia nie występują. W celu umożliwienia szybkiej diagnozy potwierdzenia lub wykluczenia stłuszczenia wątroby, w ścisłym powiązaniu z badaniem klinicznym, zaleca się próbę, którą można wykonać w warunkach terenowych, bezpośrednio przy zwierzęciu. Metoda ta opiera się na potwierdzonej doświadczalnie korelacji między ciężarem właściwym tkanki a zawartością w niej tłuszczu. Obserwacje te posłużyły do opracowania testu klinicznego, pozwalającego



Ryc. 1. Przygotowane pole opukowe wątroby, w obrębie którego lokalizuje się miejsce wkłucia igły biopsyjnej. Linia niebieską zaznaczono XI, XII i XIII żebro



Ryc. 2. Nakłucie wątroby w 10 p.m.ż. na wysokości granicy górnej i środkowej 1/3 długości XI żebra



Ryc. 3. Igła biopsyjna w pozycji zamkniętej (a) i otwartej (b) oraz pobrany punktac wątrowy



Ryc. 4. Przygotowane roztwory o odpowiedniej gęstości wraz z odpowiednimi wartościami procentowej zawartości tłuszczu (interpretacja w tab. 1)

na dość dokładne określenie stopnia stłuszczenia narządu (12). Badanie przeprowadza się przez zanurzenie skrawków wątroby pobranych drogą biopsji, w roztworach wodnych siarczanu miedziowego ( $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ ) o różnej gęstości oraz w wodzie. Zawartość tłuszczu w hepatocytach, wpływając na zmianę ciężaru właściwego próbki, decyduje o jej unoszeniu lub tonięciu w przygotowanych roztworach, w zależności od ich gęstości (tab.1). W przypadku zespołu stłuszczenia, próbki wątroby pobrane wrywkowo tą drogą są reprezentatywne dla całego narządu, podobnie jak w przebiegu większości hepatopatii pochodzenia metabolicznego, gdzie zmiany im towarzyszące mają charakter rozlany (10).

Wkłucia igły\* dokonuje się w obrębie pola opukowego wątroby (ryc. 1). Narząd ten jest dostępny w 11 przestrzeni międzyżebrowej (p.m.ż) na granicy górnej i środkowej 1/3 długości 11 żebra. W przypadku ciąży, bądź bardzo dobrej kondycji zwierzęcia, łatwiej pobrać próbkę wkłuwając igłę w 10 p.m.ż, w miejscu jej przecięcia z linią łączącą guz biodrowy z wyrostkiem łokciowym, nieco poniżej linii wkłucia w 11 p.m.ż. (ryc. 2). Przed zabiegiem pole o powierzchni około 10  $\text{cm}^2$  (tak aby obejmowało oba opisane punkty), należy przygotować jak do zabiegu chirurgicznego i znieczu-

lić miejscowo. Pobrany punktac (ryc. 3) dzieli się następnie na trzy równe części i umieszcza w wodzie oraz przygotowanych roztworach (ryc. 4).

Biopsja wątroby, która jest zabiegiem łatwym i bezpiecznym w wykonaniu, powinna być poprzedzona wszystkimi szczegółami wywiadu, dotyczącymi obecnego stanu zwierzęcia, jak też objawów poprzedzających wystąpienie choroby (np. gwałtowna utrata masy ciała po porodzie). Jedynym niebezpieczeństwem jakie kryje w sobie tzw. ślepa biopsja, to niebezpieczeństwo spowodowania masywnego krwawienia, które może mieć miejsce przy ciężkich uszkodzeniach wątroby, wskutek upośledzenia wytwarzania w niej protrombiny. W takich przypadkach należy zwierzę szybko skierować na ubój.

Rokowanie zależy bezpośrednio od stopnia zaawansowania zmian zwyrodnieniowych w wątrobie oraz od zawartości w niej tłuszczu. Zwykle, gdy dochodzi do stłuszczenia tego narządu u zwierząt nadmiernie otluszczonych w okresie zasuszenia jest ono zawsze ostrożne lub niepomyślne (10, 11). U krów prawidłowo odżywionych, u których wystąpiły podobne zaburzenia, tylko przy wczesnym rozpoznaniu schorzenia oraz podjęciu właściwego leczenia, proces chorobowy udaje się zatrzymać oraz wyeliminować jego powikłania, o ile procentowa zawartość tłuszczu w hepatocytach nie przekracza 21%. W każdym przypadku, gdy jest ona większa od 30% rokowanie jest niepomyślne. Warunkiem pewnego rokowania jest wczesne wykonanie biopsji, gdyż zmiany wątrobowe mają charakter nieodwracalny. W tych warunkach biopsja oddaje lekarzowi nie ocenione możliwości diagnostyczne, a właścicielowi zwierzęcia możliwość podjęcia decyzji co do dalszego przetrzymywania zwierzęcia, szczególnie w przypadku, gdy powikłanie stanowią zaburzenia czynności rozrodczych.

## Piśmiennictwo

1. *Acorda J. A., Yamada H., Ghamsari S. M.*: Vet. Radiology of Ultrasound. 35, 120, 1994.
2. *Andrews A. H., Laven R., Maisey I.*: Vet. Rec. 129, 216, 1991.
3. *Atkinson T., Fowler V. R., Garton G. A., Lough A. K.*: Analyst 97, 562, 1972.
4. *Atsushi H., Norman S. R.*: Analytical Biochemistry 90, 420, 1978.
5. *Bertics S. J., Grummer R. R., Cadorniga-Valino C., Stoddard E. E.*: J. Dairy Sci. 75, 1914, 1997.
6. *Bitman J., Wood D. L., Lefcourt A. M.*: J. Dairy Sci. 73, 948, 1990.
7. *Bronicki M., Dembiński Z.*: Medycyna Wet. 49, 562, 1993.
8. *Bronicki M., Dembiński Z.*: Medycyna Wet. 50, 268, 1994.
9. *Butler W. R., Smith R. D.*: J. Dairy Sci. 72, 767, 1989.
10. *Gaal T., Husveth F.*: Acta Acad. Sci. Hung. 31, 51, 1983.
11. *Gerloff J. B., Herdt T. H., Emery R. S.*: JAVMA 188, 845, 1986.
12. *Herdt T. H., Goeders L., Liesman J. S., Emery R. S.*: JAVMA 182, 953, 1983.
13. *Holtenius P.*: Acta vet. scand. 30, 441, 1989.
14. *Holtenius P., Hjort M.*: Bovine Pract. 25, 91, 1990.
15. *Holtenius P.*: Mh. Vet.-Med. 46, 795, 1991.
16. *Madej E., Stec A., Filar J.*: Medycyna Wet. 49, 403, 1993.
17. *Markusfeld O., Nazari N., Adler H.*: Isr. J. Vet. Med. 44, 176, 1988.
18. *Nakao T., Meriyoshi M., Kawata K.*: Theriogenology 37, 341, 1992.
19. *Pinseht P. J.*: Bovine Pract. 18, 165, 1983.
20. *Staufenbiel R., Staufenbiel B., Rossow N., Wiedemann F.*: Mh.-Vet.-Med. 48, 167, 1993.
21. *Top A. M., Geelen M. J. H., Wensing Th., Wenting G. H., Klooster A., Beijnen A. C.*: J. Dairy Sci. 78, 2208, 1995.
22. *Uchida E., Kotoh N., Takahashi K.*: Am J. vet. Res. 53, 2035, 1992.
23. *Vitić J., Stevanović J.*: Comp. Biochem. 106, 223, 1993.

Adres autora: dr Michał Bronicki, ul. Mścibora 70/12, 61-062 Poznań

\* Użyta igła, pozwalająca na pobranie 150-300 mg tkanki, została wykonana w Fabryce Narzędzi Chirurgicznych „Chifa” w Nowym Tomyślu.