

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.И. ВАВИЛОВА»

На правах рукописи

Михалкин Антон Сергеевич

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРА
АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТА
АЛЬДОСТЕРОНА НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ЭНДОКАРДИОЗА
АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ КЛАПАНОВ У СОБАК**

06.02.01 – Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и
морфология животных

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:

доктор ветеринарных наук,
профессор Анников Вячеслав Васильевич

Саратов - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 11 |
| 1.1. Актуальность хронической сердечной недостаточности | 11 |
| 1.2. Эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов, как частное проявление хронической сердечной недостаточности | 14 |
| 1.3. Особенности диагностики и информативность некоторых методов при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов..... | 20 |
| 1.4. Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов | 30 |
| 1.5. Нейрогормональные изменения при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов | 31 |
| 1.6. Физиологические эффекты антагонистов альдостерона и их роль в блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов у собак | 36 |
| ГЛАВА 2. ПРЕДМЕТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 40 |
| 2.1. Структура исследования..... | 40 |
| 2.2. Методы исследования..... | 43 |
| 2.2.1. Клинический метод исследования | 43 |
| 2.2.2. Гематологический метод исследования | 45 |
| 2.2.3. Биохимический метод исследования | 46 |
| 2.2.4. Электрокардиографический метод исследования | 47 |
| 2.2.5. Ультрасонографический метод исследования | 48 |
| 2.2.6. Рентгенологический метод исследования | 55 |
| 2.2.7. Иммунохроматографический метод исследования | 56 |
| 2.2.8. Статистический метод исследования..... | 57 |
| ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ | 58 |

| | |
|--|------------|
| 3.1. Нозологический профиль основных незаразных болезней собак Южной части Московской области..... | 58 |
| 3.2. Динамика клинико-гематологических изменений у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии | 67 |
| 3.3. Динамика биохимических изменений в сыворотке крови у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии..... | 75 |
| 3.4. Динамика рентгенографических изменений у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии | 84 |
| 3.5. Динамика электрокардиографических изменений у собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии в процессе терапии..... | 92 |
| 3.6. Динамика эхокардиографических изменений у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии | 103 |
| 3.7. Анализ терапевтической эффективности иАПФ и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов у собак | 121 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 128 |
| 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 142 |
| 6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 147 |
| 7. ПРИЛОЖЕНИЯ | 169 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы и степень её разработанности

Сердце играет важную роль в жизни любого живого организма. Основная его функция и системы кровообращения в целом - поддержание артериального и венозного давления, адекватная перфузия всех органов и тканей. Изучение заболеваний сердечно-сосудистой системы у собак имеет важное значение в связи с увеличивающимся с каждым годом процентом больных данной патологией, на долю которых в общей структуре заболеваемости приходится 5-10% (А.Д. Белов, 1999; В.К. Илларионова, 2003; Е.Н. Моисеев, 2011). По другим сведениям 34,9 % случаев (О.А. Жуликова, 2016). Наиболее распространенным сердечным заболеванием, по мнению многих авторов, считается эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов. Который, по разным оценкам составляет от 75% до 80 % всей кардиологической патологии у собак (J.C. Whitney, 1974; J. Buchanan, 1999; A. Egenvall, 2006; Е.Н. Моисеев, 2011). Однако, по сведениям других авторов, миксоматозная дегенерация атриовентрикулярных собак встречается в 50% случаях (Ф.П. Сутер, 2011). Также имеются сведения о 40,7 % (О.А. Жуликова, 2016), и 32% случаев (Е.М. Marin, 2019). Некоторые авторы отмечают совсем низкую заболеваемость обсуждаемой патологией, всего 7,8% (А.Н. Шинкаренко, 2012).

Несмотря на то, что с целью улучшения диагностики и терапии при данной патологии разрабатываются новые методы и усовершенствуются уже имеющиеся, на сегодняшний день некоторые виды диагностики не имеют четкого алгоритма или не позволяют точно поставить диагноз. В вопросах лечения остается также много вопросов касательно сроков начала фармакотерапии и её целесообразности на доклинической стадии. Ранее опубликованные исследования однозначного ответа на этот вопрос не дают (F. Vernay, 2010; МК. Ames, 2017).

Также дискуссионным на сегодняшний день являются вопросы инцидентности, возраста, породной предрасположенности собак к обсуждаемой патологии, биохимических изменений в сыворотке крови животных при терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонистом альдостерона, а также изменениях трансторакальных рентгенограмм, электрокардиографических и эхокардиографических показателей собак с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии.

Цель исследования: на основании клинико-гематологических, биохимических, рентгенологических, эхокардиографических и электрокардиографических изменений оценить терапевтическую эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов.

Задачи исследования:

1. составить нозологический профиль основных сердечно-сосудистых заболеваний собак Южного Подмосковья;
2. уточнить вариабельность проявления клинических признаков при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов;
3. провести оценку гематологических и биохимических изменений при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии;
4. оценить рентгенографические изменения и разработать алгоритм оценки рентгеновских снимков при обсуждаемой патологии;
5. на основании анализа электрокардиограмм выявить время начала проявления изменений, характерных для эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов;
6. выявить эхокардиографические признаки эндокардиоза на доклинической стадии и провести динамическую оценку по разработанному авторскому индексу изменений левого предсердия, по кубическому объему, методом «площадь-длина»;

7. на основании клинико-гемо-биохимических, рентгенографических, электрокардиографических, эхокардиографических исследований разработать рациональную тактику терапии собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии и провести анализ эффективности применения вазотопа и верошпирона с разработкой методики приготовления взвеси препаратов для перорального приёма малых доз.

Предмет исследования

Терапевтическая эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов.

Объект исследования

Объектом исследования послужили 1236 собак, доставленных на первичный прием с кардиологической патологией. Для исследования было отобрано 75 животных в возрасте от 2 до 14 лет, живой массой от 2 до 15 кг с диагнозом эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии.

Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования заключается в комплексной диагностике эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии. Получены новые данные по распространенности миксоматозной дегенерации атриовентрикулярных клапанов. Впервые была отслежена динамика изменений объёма левого предсердия методом «площадь-длина» при терапии собак вазотопом и верошпироном. Разработан динамический индекс данных изменений. Установлено, что объём митральной регургитации опосредовано влияет на процессы дилатации левого предсердия. Разработан и апробирован алгоритм интерпретации трансторакальных рентгенограмм.

Доказано на основании клинических, гематологических, биохимических, рентгенографических, электрокардиографических, эхокардиографических и статистических методов исследований, что вазотоп совместно с верошпироном эффективно блокирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, исключает «феномен выскальзывания блокады» альдостерона удлиняя, таким образом, доклиническую стадию.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты, свидетельствующие о высокой терапевтической эффективности ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона при терапии собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклиническом этапе, позволяют отсрочить начало клинической стадии. Эти данные могут быть базовыми представлениями о клинических, гематологических, биохимических, рентгенографических, электрокардиографических и эхокардиографических изменениях при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов у собак на доклинической стадии, открывая тем самым новые возможности для научно-обоснованного подхода к терапии при данной патологии.

Материалы диссертационной работы используются в практической работе ветеринарных клиник И.П. Анникова Т.С. (г. Саратов), И.П. Вотрин С.В. (гг. Пущино и Серпухов Московской области), И.П. Моисеев Е.Н. (г. Волгоград), И.П. Сумбаева А.И. (г. Пенза), УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» (ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ», г. Саратов).

Методология и методы исследования

Методологической основой проведенных исследований стала необходимость коррекции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и динамики изменений объёма левого предсердия у собак при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии.

В процессе исследования использовали клинический, гематологический, биохимический, иммунохроматографический, электрокардиографический, рентгенографический, ультразвукографический и статистический методы исследования.

Основные положения выносимые, на защиту:

- клинико-гемо-биохимические изменения при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии;
- рентгенографические, эхокардиографические и электрокардиографические изменения при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии у собак;
- алгоритм интерпретации трансторакальных рентгенограмм;
- метод оценки дилатации левого предсердия по измерению объема при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов методом «площадь-длина»;
- терапевтическая эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона;
- метод приготовления взвеси для перорального применения препаратов в малых дозах.

Степень достоверности и апробация результатов

Представленный материал диссертационного исследования является основой для определенных выводов и практических предложений, которые отвечают цели и задачам данной работы. Достоверность проведенных научных изысканий основана на результатах исследований, проведенных на современном сертифицированном оборудовании с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Основные положения диссертации были доложены, обсуждены и получили положительные оценки на научных конференциях профессорско-преподавательского состава ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» (г. Саратов, 2018-

2019 г.), а также на Саратовском форуме ветеринарной медицины и продовольственной безопасности РФ, посвященному 100-летию факультета ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» (г. Саратов, 2018), XII Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании» (г. Пенза, 2019), Международной научно-практической конференции «Теория и практика клинической биохимии и лабораторной диагностики» (г. Санкт-Петербург, 2019), Национальной научно-практической конференции с международным участием «Достижения и перспективы развития биологической и ветеринарной науки РФ», посвященной памяти доктора ветеринарных наук, профессора В. М. Мешкова (г. Оренбург, 2019), Международной научно-практической конференции «Диагностика и лечение болезней в медицинской и ветеринарной практике», посвященной памяти Н.Т. Винникова (г. Саратов, 2019).

Личный вклад соискателя

В работе проведен анализ инцидентности основных сердечно-сосудистых заболеваний собак. Уточнена вариабельность клинических признаков при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов у собак. Проведена оценка гематологических и биохимических изменений при миксоматозной дегенерации атриовентрикулярных клапанов у собак. Разработан алгоритм оценки трансторакальных рентгенограмм. На основании интерпретации электрокардиограмм определено время начала проявления изменений при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов. Определены эхокардиографические признаки эндокардиоза на доклинической стадии и проведена динамическая оценка дилатации левого предсердия методом «площадь-длина» с разработкой авторского индекса данных изменений. Разработана рациональная тактика терапии при миксоматозной дегенерации атриовентрикулярных клапанов у собак, на доклинической стадии. Проведен анализ эффективности применения ингибитора ангиотензин-превращающего

фермента и антагониста альдостерона. Разработана методика приготовления взвеси препаратов для перорального приёма малых доз. Основная часть клинико-экспериментальных работ, а также систематизация, анализ и статистическая обработка полученных данных выполнена лично автором. Постановка научной проблемы, формулирование цели и задач были выполнены совместно с научным руководителем.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 в научном издании, включённом в базы Scopus. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных. Общий объём публикаций составляет 4,6 п. л., 3,3 п. л. принадлежат лично автору.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 177 листах компьютерного текста и включает: введение, обзор литературы, предмет, материалы и методы исследований, собственные исследования, включающие разделы: результаты собственных исследований, их обсуждение, заключение, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы и 7 приложений. Список литературы содержит 183 источника, в том числе 125 иностранных. Работа содержит 5 таблиц, 36 иллюстраций, из них 21 диаграмма.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность хронической сердечной недостаточности

В гуманитарной медицине сердечная недостаточность – это неспособность сердца выполнять насосную функцию вследствие существенного снижения сократительной способности миокарда, а также поражения клапанов сердца или пороков развития системы кровообращения (Е.В. Шляхто, 2015). Это определение даёт понятие лишь об одной из многих причин развития сердечной недостаточности. В 1994 году Kittleston сформулировал другое, более полное понятие сердечной недостаточности, где определил её как клинический синдром, при котором сердце не способно выполнять свою функцию при нормальном давлении диастолического наполнения, что в свою очередь приводит к ретроградной недостаточности (перегрузке объемом или отекам) или к антероградной недостаточности (нарушение периферической перфузии) при физической нагрузке или в состоянии покоя (Е. Котэ, 2018; М. Kittleston, 1994).

В зависимости от скорости развития в гуманитарной медицине сердечную недостаточность подразделяют на острую (ОСН) и хроническую (ХСН) (Е.В. Шляхто, 2015). В зависимости от структурно-функциональных особенностей миокарда различают систолическую и диастолическую сердечную недостаточность (Е.В. Шляхто, 2015). При ухудшении диастолической функции происходит нарушение наполнения камер сердца в диастолу, а при систолической функции – снижение ударного объема (В. А. Войнов, 2017).

Этиология ХСН в медицине человека (в Российской Федерации) представлена, в подобающем большинстве случаев, артериальной гипертензией (88,0% случаев) и ишемической болезнью сердца (59,0% случаев). Другие этиологические факторы диагностируются редко: пороки сердца – 4,3% пациентов, миокардиты - 3,6 % больных, дилатационная кардиомиопатия – 0,8 % случаев (Е.В. Шляхто, 2015).

Основными причинами развития ХСН у собак, в отличие от людей, являются приобретенные пороки сердца, которые развиваются хронически (А. Босвуд, 2009; J. Buchanan, 1999). Известно что, из часто встречаемых приобретенных патологий эндокардиоз митрального клапана встречается в 50,0% случаев, дилатационная кардиомиопатия - в 21,0%, перикардальный выпот в 10,0% (Ф.П. Сутер, 2011).

В России, в медицине человека, до начала 21 века использовали классификацию сердечной недостаточности по Стражеско Н.Д., Василенко В.Х., принятой в 1935 году и классификацию Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) (Е.В. Шляхто, 2015). В 2002 году Обществом специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) была разработана и в 2003 году утверждена Российским съездом кардиологов объединенная классификация стадий сердечной недостаточности по Стражеско-Василенко и функционального класса по классификации НУНА (Е.В. Шляхто, 2015). В 2009 году в Национальных рекомендациях по сердечной недостаточности принята новая классификация, по которой данное состояние подразделили на функциональные классы, которые на фоне лечения могут меняться как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения, а также на стадии, которые изменяются только в сторону ухудшения (Е. И. Чазов, 2014).

В ветеринарной медицине применяются в основном две классификации сердечной недостаточности: Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА I - IV) для людей и Ассоциации ветеринарных кардиологов (Международный консилиум по здоровью сердца мелких домашних животных) (ISACHC I - III) (Ф.П. Сутер, 2011). Эти две классификации основаны на клинической картине, но они не учитывают симптоматику, которая может очень быстро меняться, а значит и класс сердечной недостаточности тоже будет меняться, поэтому врачи из кардиологической международной ассоциации учли

эту проблему и разработали новую классификацию ACVIM consensus, которую представили на Национальном ветеринарном конгрессе в Москве в 2013 году.

Классификация ACVIM consensus (С.Е. Atkins, 2009; С.Е. Atkins, 2012; Н.Г. Козловская, 2013; В.К. Илларионова 2014):

- Стадия А – пациенты с высоким риском развития сердечных заболеваний, у которых в настоящее время нет опознаваемых структурных нарушений сердца;
- Стадия В – пациенты со структурными заболеваниями сердца, у которых отсутствует клиническая картина. В связи с важными клиническими последствиями для прогноза и лечения стадия подразделяется на 2 стадии:
 - Стадия В1 – бессимптомные пациенты со структурными заболеваниями сердца, у которых отсутствуют рентгенологические или эхокардиографические признаки ремоделирования сердца;
 - Стадия В2 – бессимптомные пациенты со структурными заболеваниями сердца, у которых определяются рентгенографические или эхокардиографические признаки ремоделирования сердца;
- Стадия С – пациенты с клиническими признаками сердечной недостаточности, связанной со структурными заболеваниями сердца;
- Стадия D – пациенты в терминальной стадии заболевания с клиническими признаками сердечной недостаточности, вызванными структурными заболеваниями сердца, которые толерантны к назначенной стандартной терапии.

Таким образом, анализ литературной информации на данную тему свидетельствует об актуальности хронических деструктивных заболеваний сердца собак, полиэтиологичности этой патологии, полиморфизма клинических

проявлений. Всё это диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

1.2. Эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов, как частное проявление хронической сердечной недостаточности

Под клапанным эндокардиозом понимают хроническое дегенеративное нарушение клапанов неясной этиологии, при котором происходит изменение коллагеновых и эластиновых волокон клапанов, что в свою очередь приводит к формированию и образованию узелков по краям, утолщению и уплотнению клапанов, затем к кальцификации и кровоизлияниям в строму клапанов и в дальнейшем к рубцовому перерождению и деформации клапанов, вследствие чего происходит клапанная недостаточность и объёмная перегрузка ретроградных отделов сердца (М. Borgarelli, 2008; А. Босвуд, 2009; Ф.П. Сутер, 2011; В.К. Илларионова, 2014; М.В.С. Мартин, 2014). Чаще поражается митральный клапан, но и дегенеративное изменение трикуспидального клапана тоже встречается, что в конечном итоге приводит к митральной или трикуспидальной регургитации А. (Босвуд, 2009; В.К. Илларионова, 2014; М.В.С. Мартин, 2014). В литературных источниках присутствуют и другие названия этой болезни такие как, миксоматозная болезнь атриовентрикулярных клапанов, миксоматозная дегенерация (В.К. Илларионова, 2014), что подчеркивает характерные гистологические преобразования при этом заболевании. Регистрируется данная патология чаще у собак мелких пород, таких как такса, йоркширские терьеры, миниатюрные пудели, спаниели короля Карла, шнауцеры, пудели, чихуахуа, фокстерьеры, бостонские терьеры (А. Босвуд, 2009; Ф.П. Сутер, 2011; H.G. Parker, 2012; P.R. Fox, 2012; K. Jepsen- Grant, 2013; В.К. Илларионова, 2014; М.В.С. Мартин, 2014). Некоторые авторы отмечают отсутствие аномалий клапанов при рождении животных и развитие изменений только в преклонном возрасте (K. Jepsen- Grant, 2013; В.К. Илларионова, 2014), однако есть данные о том, что у некоторых пород, таких как кавалер-кинг-чарльз-спаниель в молодом

возрасте довольно часто при аускультации выявляют систолический шум регургитирующего потока в области проекции митрального клапана (Ф.П. Сутер, 2011). Также по литературным источникам известно, что самцы болеют чаще, чем самки (К. Kogure, 1980; Ф.П. Сутер, 2011; Мартин, 2014). Информация об инцидентности заболевания среди других животных спорна. Так, некоторые авторы отмечают отсутствие заболевания у кошек без первичного поражения миокарда (С. Gagna, 1998; V. Reef, 1998), однако другие исследователи утверждают, что первичное дегенеративное поражение клапана у данных животных встречается, но намного реже чем у собак, и не редко ремоделирование предсердий вследствие регургитации приписывают неклассифицированным кардиомиопатиям, поскольку толщина стенок желудочков и межжелудочковой перегородки не изменяется (Е. Котэ, 2018). Подобные изменения клапанов также отмечаются у людей, лошадей и свиней (С. Gagna, 1998; V. Reef, 1998; В.К. Илларионова, 2014; Е.В. Шляхто, 2015; М. К. Рыбакова, 2018). У людей в настоящее время отмечается гипердиагностика данной патологии, что привело к статистическому, за последнее 10 лет, увеличению больных с данным диагнозом (М. К. Рыбакова, 2018).

Этиология эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов до настоящего времени до конца не установлена. Из литературных данных известно, что наследственность в распространении данного заболевания играет существенную роль (Ф.П. Сутер, 2011; Мартин, 2014; В.К. Илларионова, 2014). Так в исследовании на таксах зарубежными учеными установлено полигенное наследование, при котором несколько генов влияют на развитие миксоматозной дегенерации. Установлено, что в случае получения потомства от двух родителей, которые имеют раннее начало заболевания, у их потомков также проявится болезнь в молодом возрасте (А. Beardow, 1993; L. Swenson, 1996; С. Gagna, 1998; L. Olsen, 1999). Знание в этой области, по нашему мнению, могут в дальнейшем привести к генетическим тестам определения патологии, которых на

данный момент нет. В Европе проходят селекционные программы для снижения распространенности эндокардиоза среди кавалер-кинг-чарльз-спаниелей и такс. При выявлении признаков миксоматозной дегенерации атриовентрикулярных клапанов владельцам, в рамках программы, запрещают дальнейшее разведение животных (А.С. Birkegård, 2016).

Макроскопический процесс развития деформации клапанов включает в себя четыре стадии (В.М. Corcoran, 2004; М. Borgarelli, 2012; А.Р. Dillon, 2012; R.I. Nan, 2013; В.К. Илларионова, 2014):

- Стадия 1: появление небольших узелков или разрозненных областей затененности на концах клапанных створок, которые в свою очередь неравномерно утолщаются.
- Стадия 2: увеличение в размерах узелков, которые начинают сливаться, их количество существенно возрастает. В этой стадии отмечается поражения сухожильных струн.
- Стадия 3: в процессе дальнейшего слияния узелков образуются бляшкоподобные деформации или обширные включения. Базальная часть клапана утолщена и иногда содержит очаги обызвествления и геморрагии. Сами клапаны и места крепления сухожильных жил заметно утолщены.
- Стадия 4: образуется «парашютообразный» клапан в результате заворота свободных краёв кверху, сухожильные нити удлинены и встречается разрыв, что визуалью на ЭхоКГ может быть видно по свободно колеблющемуся краю. Створки клапанов сжаты и искривлены.

Гистопатологическая картина в листках клапана отмечена патологическим ослаблением и нарушением в организации соединительной ткани, в которой компонент спонгиоза виден, а волокна коллагена дезорганизованы в слой фиброзы (А. Black, 2005; М. Nadian, 2010). Также отмечается увеличение количества мукополисахаридов и гликозаминогликанов (Nadian, 2010; R.I. Nan, 2010; Е.С. Orton, 2012; В.К. Илларионова, 2014), Вблизи краев створок

обнаруживается эндотелиальное повреждение, которое приводит к регионарной потере эндотелиальных клеток, обнажая тем самым субэндотелиальный матрикс или нижележащие базальные мембраны (ВМ. Corcoran, 2004)

Патофизиологические процессы при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов хорошо изучены. Из-за нарушения архитектуры клапана (узелки, утолщения) и сухожильных хорд теряется основная, запирающая способность клапанного аппарата. В результате чего, во время систолы желудочков, происходит регургитация крови в предсердия, а удлиненность сухожильных струн приводит к появлению пролапса клапана (А. Босвуд , 2009; Ф.П. Сутер, 2011; М.В.С. Мартин, 2014; В.К. Илларионова, 2014). Чаще всего собаки имеют боковую направленную струю митральной регургитации. Некоторые исследователи предполагают, что передняя створка длиннее и имеет большую подвижность, чем задняя (М. Borgarelli, 2004; Мl. Ahmed, 2009). Однако некоторые авторы отмечают непостоянность ориентации струи, особенно в запущенных случаях, в связи с изменением формы области митрального отверстия (AG. Tsakiris, 1971).

В начале заболевания митральная регургитация не индуцирует каких либо изменений размеров и функций сердца, и при медленном развитии болезни компенсаторные механизмы (механизм Франка-Старлинга, нейрогуморальные) поддерживают оптимальную работу сердца в течение продолжительного времени (М.В.С. Мартин, 2014; В. А. Войнов, 2017). При дальнейшем изменении клапанов регургитация увеличивается, тем самым снижается постнагрузка желудочка, в свою очередь перегрузка объемом предсердий увеличивает преднагрузку (Р. O'Gara, 2008; М.В.С. Мартин, 2014). Регургитация в полость предсердий начинается в начале систолы желудочков, что в конечном итоге приводит к укорочению изоволюметрического периода сокращения (IVCT) – интервалу между закрытиями атриовентрикулярных клапанов и открытия полулунных. Левому предсердию в процессе развития заболевания уделяется много места, так

как увеличение объема регургитирующего потока ведет к легочному венозному застою и повышению легочного капиллярного давления, что в дальнейшем провоцирует отек легких. Поэтому полость предсердия своим ремоделированным объемом поглощает ретроградный поток, тем самым исключает легочную гипертензию (М. К. Рыбакова, 2018). В свою очередь при медленном прогрессировании заболевания, очень часто наблюдается резкое увеличение объема левого предсердия, тогда как симптомы застойной сердечной недостаточности проявляются очень поздно (М.В.С. Мартин, 2014). Некоторые авторы также отмечают, что задержку отека легких может осуществлять эффективный лимфодренаж легочного интерстиция при хроническом скоплении жидкости (N. Staub, 1974). Перегрузка объемом предсердий вызывает эксцентрическую гипертрофию – увеличение камеры, но с сохранением толщины стенки (АМ. Katz, 1990; W. Grossman, 2013; М. К. Рыбакова, 2018).

Также из некоторых литературных источников известно, что гипертрофия миокарда стимулируется усилением нейрогормональной активации, в частности повышением образования ангиотензина II (FG. Spinale, 2002; Е. И. Чазов, 2014). Кроме того, миокард у собак в ответ на гемодинамическое напряжение, способен локально формировать ангиотензин II (FG. Spinale, 2002; JJ. Stewart, 2003). В процессе развития заболевания желудочек также эксцентрично гипертрофируется, что в свою очередь ведет к вторичной регургитации вследствие нарушении геометрии фиброзного кольца (В.К. Илларионова, 2003; В.К. Илларионова, 2006; I. Ljungvall, 2011; М.В.С. Мартин, 2014; В.К. Илларионова, 2014; М. К. Рыбакова, 2018).

При прогрессировании болезни нейрогормональная система становится фактором, приводящим к ухудшению работы сердца из-за развития фиброза миокарда (повреждение миоцитов и накопление коллагеновых волокон) (W. Grossman, 2013; В.К. Илларионова, 2014; RA. Nishimura, 2014). Увеличение преднагрузки по механизму Франка-Старлинга (гетерометрический механизм

компенсации) вызывает увеличение силы сжатия за счет растяжения миофибрилл. Таким образом, миокард находится в гиперкинезе (В.К. Илларионова, 2014). В дальнейшем, при исчерпании резервов, снижается систолическая функция желудочков, что отражается на снижении сердечного выброса. Давление в левом предсердии (при митральной регургитации) растёт, возникает перегрузка легочного кровообращения, которая приводит к застою в легких и их отеку. Развившаяся на этом фоне легочная гипертензия образует застой в венозном русле большого круга кровообращения (асцит, гидроперикард, гидроторакс) (В.К. Илларионова, 2014).

Заболевание протекает с длительным бессимптомным периодом, но большую часть времени у собак может наблюдаться пансистолический шум патологической регургитации в точках аускультации митрального (6-е межреберье на уровне костохондральных сочленений слева) или трикуспидального (5-е межреберье на уровне костохондральных сочленений справа) клапанов (В.К. Илларионова, 2006; А. Босвуд, 2009; Ф.П. Сутер, 2011; М.В.С. Мартин, 2014; В.К. Илларионова, 2014). Громкость шума напрямую коррелирует со степенью недостаточности клапанов (В.К. Илларионова, 2006). При митральной регургитации из-за ремоделирования левого предсердия происходит компрессия левого главного бронха, и появляется сухой, непродуктивный кашель, чаще ночью или ранним утром, или во время волнения либо физических упражнений (J. Näggström, 2005; Ф.П. Сутер, 2011; М.В.С. Мартин, 2014; В.К. Илларионова, 2014). Тахипноэ и диспноэ экспираторного или смешенного характера возникают при развитии застоя в легких (DG. Ohad, 2013). Животные с декомпенсированной сердечной недостаточностью испытывают беспокойство, лежат на груди или в позе ортопноэ с широко расставленными грудными конечностями (Ф.П. Сутер, 2011; М.В.С. Мартин, 2014; В.К. Илларионова, 2014). В некоторых случаях встречаются обмороки, которые одни авторы относят к проявлению тахиаритмии или рефлекторной брадикардии,

провоцирующие кашлевыми приступами (СЕ. Rasmussen, 2011; В.К. Илларионова, 2014; СЕ. Rasmussen, 2014), а другие - появлению легочной гипертензии на фоне кашля и физической активности (J. Häggström, 2005). Изолированный эндокардиоз трикуспидального клапана при отсутствии легочной гипертензии редко приводит к клиническим проявлениям заболевания (D. Sisson, 1999; J. Häggström, 2005; Ф.П. Сутер, 2011). У сочетанного поражения митрального и трикуспидального клапанов очень редко проявляются клинические признаки правосторонней сердечной недостаточности, но при физикальном обследовании выявляют асцит, плевральный выпот, гепатомегалию, спленомегалию (M. Kittleson, 1998; D. Sisson, 1999; W. Grossman, 2013).

Таким образом, дискуссионным в части случаев остаются вопросы инцидентности, возраста, этиологии и породной предрасположенности собак при обсуждаемой патологии. Также неясным остаются сроки наступления клинических признаков. Всё это диктует необходимость дальнейших исследований.

1.3. Особенности диагностики и информативность некоторых методов при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов

Изменения в крови животных при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов не являются патогномоничными, но позволяют исключить микст-патологию (М.А. Медведева, 2009; Е. Н. Моисеев, 2011; А.А. Стекольников и др., 2013; Ш. Ваден, 2013). Однако в некоторых литературных источниках встречаются определенные комментарии на тему гематологических изменений. В частности замедление скорости оседания эритроцитов связывают со снижением газообменной функции легких и повышению концентрации углекислого газа в крови. Также отмечается повышение гематокрита вследствие гемоделиции при сердечно-сосудистой недостаточности. При значительной гипоксии отмечают увеличение уровня гемоглобина (М.А. Медведева, 2009; Е. Н. Моисеев, 2011; А.А. Стекольников и др., 2013; Ш. Ваден, 2013). Эритроцитоз наблюдают при

декомпенсации сердечной недостаточности (А.А. Стекольников и др., 2013). Поэтому общий клинический анализ крови играет опосредованную роль в диагностике миксоматозного поражения атриовентрикулярных клапанов.

При биохимическом исследовании сыворотки крови повышение активности лактатдегидрогеназы и аспаратаминотрансферазы отмечается уже через несколько часов после начала инфаркта миокарда (М.А. Медведева, 2009; А.А. Стекольников и др., 2013). Также дифференциальным маркером служит коэффициент де Ритиса, выраженный как отношение активности аспаратаминотрансферазы к таковой аланинаминотрансферазы, который значительно возрастает при инфаркте миокарда (М.А. Медведева, 2009). Креатинин и мочевина, по мнению некоторых авторов, имеют косвенное значение при диагностике сердечной недостаточности (М.А. Медведева, 2009; А.А. Стекольников и др., 2013). В других источниках отмечается повышение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы при гипоксии вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы (Ш. Ваден, 2013). Однако, данным автором одновременное повышение аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы оценивается как дополнительный признак повреждения клеток печени (Ш. Ваден, 2013).

Электролитный состав крови у животных с заболеваниями сердца в основном представлен такими показателями как концентрация калия, натрия, кальция и хлора (Е.Н. Моисеев, 2011; Ш. Ваден, 2013). Высокие значения концентрации калия в крови определяются часто при лекарственной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и калийсберегающими диуретиками (Ш. Ваден, 2013). Наоборот, пониженные значения концентрации калия приводят к нарушению сердечного ритма в связи с усиленным распадом белка (А.Г. Комолов, 2002; М.А. Оуама, 2008; Е.Н. Моисеев, 2011). Так как ионы кальция является прямыми антагонистами ионов калия, гипокальциемия приводит к гиперкалиемии и дальнейшему нарушению

нервно-мышечной проводимости (Е.Н. Моисеев, 2011). Имеются сведения, что у лошадей с электрокардиографическими признаками поражения миокарда при биохимическом исследовании крови отмечается снижение концентрации глюкозы и калия (В.В. Черненко, 2017).

Главной задачей торакальной рентгенографии является оценка гемодинамических последствий эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов, таких как кардиомегалия и наличие легочного застоя или отека. Поскольку основным клиническим симптомом эндокардиоза на поздних стадиях является кашель, то рентгенография позволяет провести дифференциальную диагностику сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний, одним из которых является коллапс трахеи (В.К. Илларионова, 2006; Ф.П. Сутер, 2011; Е.Н. Моисеев, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; Илларионова, 2014; К.Н. Налетова, 2015). Расширение левого предсердия при эндокардиозе митрального клапана является одним из ранних и последовательных рентгенографических особенностей (Ф.П. Сутер, 2011; Е.В. Бушарова, 2012). Основными методами оценки кардиомегалии является сравнение сердца со структурами скелета (J. Buchanan, 1999; AL. Litster, 2000; Ю.В. Кривова, 2014; К.Н. Налетова, 2015).

Одним из первых методов оценки размеров сердечного силуэта был основан на подсчете количества межреберий, где тень сердца не должна превышать 2,5-3,5 межреберных промежутков на латеральных проекциях, а в дорсовентральных проекциях, занимать пространство между третьим и восьмым ребрами (М.В.С. Мартин, 2014; К.Н. Налетова, 2015). На сегодняшний день чаще других для измерения размеров сердца используют коэффициент Бьюкенена или кардиовертебральный индекс (В.Н. Митин, 2006; Е.Н. Моисеев, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; Ю.В. Кривова, 2014; Илларионова, 2014; М.В.С. Мартин, 2014; Е. Котэ, 2018). Коэффициент Бьюкенена рассчитывается по формуле: сумма ширины и длины тени сердца, деленная на длину четвертого грудного позвонка. В норме коэффициент должен составлять 9-10,5 условных единиц (J.W.

Buchanan, 1995; В.Н. Митин, 2006; В.А. Купченко, 2010; Е.Н. Моисеев, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; М.В.С. Мартин, 2014). При кардиомегалии коэффициент увеличивается более 10,5 условных единиц.

Кардиовертебральный индекс определяется путем суммы длины и ширины тени сердца, отложенных от 4 грудного позвонка. В норме он должен составлять 8,5-10,5 позвонков (Е.Н. Моисеев, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; Илларионова, 2014; М.В.С. Мартин, 2014; К.Н. Налетова, 2015; Е. Котэ, 2018). При увеличении размеров сердца индекс увеличивается более 10,5 позвонков. В 2012 году было опубликовано исследование по сравнению коэффициента Бьюкенена и кардиовертебрального индекса, которое не выявило преимуществ какого-либо из этих двух методов (К.Н. Налетова, 2015).

Также для измерения силуэта сердца используется торакальный индекс, который определяется отношением максимальной ширины фигуры сердца к максимальной ширине грудной клетки на уровне купола диафрагмы. В норме индекс должен составлять 0,5 условных единиц (В.Н. Митин, 2006).

Для оценки расположения трахеи предлагается трахеовертебральный угол, который в норме должен быть 45° (Е.Н. Моисеев, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; Илларионова, 2014; М.В.С. Мартин, 2014). Он уменьшается за счет дилатации левого предсердия. В дорсовентральной или вентродорсальной проекции локальное увеличение левого предсердия выглядит как выпуклость между 2 и 3 часами по методу «циферблата часов» (М.В.С. Мартин, 2014; Е. Котэ, 2018). Легочный застой, согласно литературным источникам, у собак лучше всего просматривается в дорсовентральной проекции (М.В.С. Мартин, 2014).

Также известна оценка триады «артерия-бронх-вена» в латеральных проекциях, где артерия расположена дорсальнее бронха, и ширина сосудов соответствует толщине проксимальной трети четвертого ребра, и в дорсовентральных проекциях, где артерии расположены латеральнее бронхов и

ширина определяется на уровне пересечения с девятым ребром и составляет в норме $\frac{1}{2}$ часть или 1 целое ребро (Н. Schebitz, 1977; M.S. Miller, 1995; W.A. Ware, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; Ю.В. Кривова, 2014; Е. Котэ, 2018). При застойной сердечной недостаточности и венозном застою в легких диаметр вен больше, чем диаметр артерий (М.В.С. Мартин, 2014). Следует заметить, что в большей части все рентгенографические признаки проявляются уже на более позднем этапе обсуждаемой патологии. Более четкого алгоритма интерпретации рентгеновских снимков при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов нам в доступной ветеринарной литературе найти не удалось. Таким образом, это заставляет искать иные пути ранней диагностики патологии.

Электрокардиографический метод исследования не даёт значимую информацию при диагностике гипертрофии предсердий, и не позволяет обнаружить ХСН, не являясь методом выбора для диагностики эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии болезни. Однако, на более поздней стадии отражает гипертрофию левых или правых отделов сердца (Илларионова, 2014). При гипертрофии левого предсердия на ЭКГ часто можно зафиксировать расширение зубца Р (Р-mitrale) или двугорбость (Ф.П. Сутер, 2011; М.В.С. Мартин, 2014). Однако некоторые авторы не относят к патогномичным признакам гипертрофии левого предсердия расщепленную форму зубца Р (Р. Сантили, 2017). Также, в медицине человека при интерпретации электрокардиограмм к признаками увеличения левого предсердия относят повышение индекса Макруза более 1,6 у.е., который представляет собой разницу между продолжительностью зубца Р и продолжительностью сегмента PQ, и в норме составляет 1,1-1,6 у.е. (N. Reichek, 1981; А.П. Иванов, 2004). В ветеринарной медицине некоторые авторы у клинически здоровых собак норму данного индекса определяют от 0,33 до 1,00 условных единиц (А.А. Руденко, 2018). При гипертрофии левого желудочка диагностируются высокие и удлиненные комплексы QRS (Ф.П. Сутер, 2011; М.В.С. Мартин, 2014;

Илларионова, 2014). Исходя из патофизиологических процессов обсуждаемой патологии, обусловленных механизмом Франка-Старлинга (гетерометрический механизм компенсации), при котором снижение сократительной функции сердца ведёт за собой уменьшение ударного объема крови и гипоперфузию почек. Это в свою очередь активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вызывающую задержку воды и увеличение объема циркулирующей крови и вызывает появление компенсаторного рефлекса Бейнбриджа – увеличение частоты сердечных сокращений (В. А. Войнов, 2017). Поэтому появление тахикардии на ранних стадиях при интерпретации электрокардиограмм очень важно. Однако некоторые исследователи отмечают появление тахикардии на более поздних стадиях при выраженных изменениях в сердце (Илларионова, 2014). Кроме того, другие авторы отмечают появление суправентрикулярных экстрасистол при перегрузке объемом (S. Crosara, 2004; M.B.C. Мартин, 2014; SE. Rasmussen, 2014). Фибрилляция (мерцание) предсердий чаще появляется на поздних стадиях клинически выраженного заболевания и с сочетанным поражением атриовентрикулярных клапанов (D. Sisson, 2004; J. Häggström, 2005; M.B.C. Мартин, 2014). Известно мнение, согласно которому проведение ЭКГ исследования при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов не рекомендуются за исключением случаев аускультуруемой аритмии (Ф.П. Сутер, 2011).

Основным методом диагностики эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов, по мнению многих авторов, является трансторакальная эхокардиография (В.К. Илларионова, 2006; Ф.П. Сутер, 2011; Д. Бун, 2014; M.B.C. Мартин, 2014; В.К. Илларионова, 2014; М. К. Рыбакова, 2018). Основными признаками при двухмерной эхокардиографии является утолщение и деформация створок атриовентрикулярных клапанов (В.К. Илларионова, 2006; Ф.П. Сутер, 2011; Д. Бун, 2014; M.B.C. Мартин, 2014; В.К. Илларионова, 2014; М. К. Рыбакова, 2018). Однако, другие авторы отмечают, что дегенеративные

изменения более выражены в передней створке, чем в задней (M. Borgarelli, 2012). Другие литературные источники, напротив, утверждают о большем количестве случаев поражения задней створки митрального клапана (M.V.C. Мартин, 2014). Также наличие пролапса митрального клапана относят к ранней индикации миксоматозного изменения (H. Pedersen, 1999). Вследствие поражения митрального клапана и появления митральной регургитации, левое предсердие является важной структурой для оценки эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов (M. Kittleson, 2003; В.К. Илларионова, 2014; M.V.C. Мартин, 2014). В рутинной практике ветеринарных кардиологов используется метод соотношения левого предсердия к корню аорты, который является относительно постоянным для данного размера животного в короткой оси правой парастернальной проекции на уровне концов створок аортального клапана (В.К. Илларионова, 2006; Д. Бун, 2014). Однако, трансторакальная эхокардиография отчасти является субъективным методом диагностики, и правильная интерпретация эхокардиограмм отчасти зависит от опыта оператора. В медицине человека есть дополнительные методы оценки изменения левого предсердия такие как, «площадь-длина» или метод дисков по Simpson (А.В. Струтынский, 2014; М. К. Рыбакова, 2018). Самым простым методом и высоко воспроизводимым является «площадь – длина», который получают из четырехкамерной позиции левой парастернальной проекции, где трассируют по контуру предсердие и получают площадь и длину в систолу и в диастолу (А.В. Струтынский, 2014; М. К. Рыбакова, 2018).

Оценке степени митральной и трикуспидальной регургитации в гуманитарной медицине отводят очень большую роль. В ветеринарной медицине в современных литературных источниках информации нам найти не удалось. В медицине человека используется метод оценки степени митральной регургитации по процентному соотношению площади струи к площади левого предсердия (А.В. Струтынский, 2014; А. Лутра, 2015; М. К. Рыбакова, 2018):

- I степень - < 20 % (незначительная);
- II степень - 20-40 % (умеренная);
- III степень – 40-80 % (значительная);
- IV степень - > 80 % (тяжелая).

Однако данный метод не дает полного представления об объеме регургитации. В 2003 году рекомендации Американской и Европейской ассоциации эхокардиографии разделили митральную регургитацию на трёхступенчатую, однако использование классической четырехступенчатой оценки в гуманитарной медицине в Российской Федерации отдается большее предпочтение (М. К. Рыбакова, 2018). Также, стоит отметить, что данная классификация применима только при симметричном регургитирующем потоке, при ассиметричном на первое место выходят критерии оценки по непрерывноволновому доплеру (М. К. Рыбакова, 2018)

Помимо классической четырехступенчатой классификации в медицине человека активно используется оценка по радиусу проксимальной части струи регургитации – PISA (proximal isovelocity surface area), которая косвенным образом позволяет судить о тяжести поражения клапана. Чем больше радиус проксимальной части струи, тем больше степень регургитации (А. Лутра, 2015; М. К. Рыбакова, 2018):

- PISA $r < 5$ мм – незначительная регургитация;
- PISA $r = 6-9$ мм – умеренная регургитация;
- PISA $r > 9$ мм – значительная регургитация.

Из некоторых ветеринарных литературных источников следует, что метод PISA также используется и у животных с регургитацией (V. Gouni, 2007; M. Kittleson, 2003), однако данная методика имеет ряд определенных практических ограничений, и не всегда может легко воспроизводиться и не во всех случаях регургитации.

Решение, какой классификацией пользоваться, остается за специалистом, проводящим эхокардиографию.

Анатомические размеры, объем и функцию левого желудочка при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов оценивают как субъективно, так и с помощью различных эхокардиографических методик, как в одномерном (М-модальном режиме), так и двухмерном (В-режиме). Объем левого желудочка при эндокардиозе митрального клапана был оценен в нескольких исследованиях, при которых он был нормальным или слегка увеличенным у собак с доклиническим течением миксоматозной дегенерацией (А. Tidholm, 2010; I. Ljungvall, 2011). При прогрессировании дегенерации клапанов изменяется только диастолический размер, однако систолический остается интактен, что в сочетании с неизменной толщиной стенки говорит об эксцентрической гипертрофии (Р. Lord, 2010; I. Ljungvall, 2011). Изменения формы левого желудочка могут быть оценены с использованием индекса сферичности, который может быть получен путем деления конечного диастолического объема на объем сферы. У людей этот индекс является предиктором ремоделирования по сравнению с другими эхокардиографическими переменными (HF. Mannaerts, 2004). Обычно данный индекс на доклинической стадии развития болезни не включается, но на более поздней будет полезен в части суждения о прогрессировании ремоделирования (I. Ljungvall, 2011). Однако, по мнению отдельных авторов, даже на поздних стадиях эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов при ремоделировании левый желудочек сохраняет систолическую функцию и функцию насоса (N. Staub, 1974; A. Eriksson, 2010). Из других литературных источников известно что, конечный систолический размер или объём увеличивается в процессе заболевания (MD. Kittleson, 1984). Также, есть мнение о том, что индексы конечного систолического объема увеличиваются у собак с более тяжелым течением эндокардиоза и большим объемом регургитации, что в дальнейшем свидетельствует о систолической дисфункции (Ljungvall, 2011; M. Borgarelli,

2007). Систолическую функцию левого желудочка чаще всего измеряют с помощью метода дисков Simpson, где левый желудочек разделяется на большое количество дисков, рассчитывается объем каждого диска, показатели суммируются и делятся на число измерений. Таким образом, получаются показатели конечно-систолического и диастолического размеров с дальнейшим выводением фракции выброса (А.В. Струтынский, 2014; А. Лутра, 2015; М. К. Рыбакова, 2018). Однако есть и устаревший способ оценки систолической функции левого желудочка с помощью метода Teicholz на основании измерений в М-модальном режиме с вычислением конечно-систолического и диастолического размеров. Однако от данной методики многие авторы отказываются в связи с измерением лишь небольшой части левого желудочка у его основания, на уровне концов створок митрального клапана, что не учитывает всей сложной геометрии желудочка (А.В. Струтынский, 2014; М. К. Рыбакова, 2018).

Таким образом, анализ существующей литературной информации свидетельствует, что эхокардиография является на сегодняшний день основным методом диагностики миксоматозной дегенерации атриовентрикулярных клапанов собак. Однако в ветеринарной и гуманитарной медицине есть разногласия, как в части анализа полученных эхокардиограмм, так и информативности некоторых видов диагностики, таких как гематологический и биохимический анализы крови, рентгенографический и электрокардиографический методы. Всё это говорит о том, что методики диагностики эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов, тем более на доклинической стадии, разработанной до конца считать нельзя. Исходя из этого, вполне разумным видится дальнейшее совершенствование имеющихся и разработка новых методов диагностики обсуждаемой патологии.

1.4. Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов

Разработанная идеальная терапия эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов должна останавливать прогрессирование клапанной дегенерации улучшать тем самым функцию клапана. В настоящее время, по многим литературным источникам, отсутствуют рекомендации по консервативной терапии, которая будет блокировать или предотвращать клапанную дегенерацию. Есть отдельные сообщения об удачном хирургическом восстановлении митрального клапана (M. Uechi, 2012), но так как данная процедура доступна в немногих местах в мире и, следовательно, технически и экономически невозможны для большинства животных, поэтому основной целью консервативного лечения остаётся повышение качества жизни, продление доклинического периода, улучшение клинических признаков и увеличения сроков жизни в конечном итоге (В.К. Илларионова, 2006; Е.Н. Моисеев, 2011).

На сегодняшний день остаются дискуссионными вопросы лечения при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии, в частности оспаривается ее эффективность (А. Босвуд, 2009; Илларионова, 2014; М.В.С. Мартин, 2014). На момент написания диссертационной работы было опубликовано два противоречивых зарубежных исследования, в которых терапией ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл) подвергались собаки на ранних, доклинических стадиях обсуждаемого заболевания (SVEP и VETPROOF) (С. Kwart, 2006; С. Atkins, 2007; А. Босвуд, 2009; Илларионова, 2014). По исследованию SVEP среди собак породы кавалер-кинг-чарльз-спаниель на доклинической стадии эндокардиоза влияние эналаприла на отсрочку развития сердечной недостаточности выявлено не было (С. Kwart, 2006; . Босвуд, 2009). По результатам исследования VETPROOF, также отсутствовали данные об отсрочке наступления хронической сердечной

недостаточности, но выявлено статистически значимое различие между конечными точками общей смертности и развития сердечной недостаточности, в результате авторы пришли к выводу, что лечение иАПФ может сопровождаться положительным влиянием на выживаемость, не связанным с состоянием сердца (С. Atkins, 2007; А. Босвуд, 2009). Однако по нашему мнению, результаты данных исследований не решают главный вопрос о сроке начала лечения пациентов с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов, поскольку в первом исследовании участвовали лишь определенные породы собак кавалер-кинг-чарльз-спаниель, и так же, как и во втором исследовании использовался ингибитор эналаприл, как монопрепарат. Однако, по мнению определенных авторитетных специалистов, назначение лечения на доклинической стадии миксоматозной дегенерации не требуется, важен определенный подход к животным и их владельцам, который сводится лишь к обучению подсчета дыхательных движений и наблюдению за появлением первых признаков хронической сердечной недостаточности (А. Босвуд, 2009; DG. Ohad, 2013; Илларионова, 2014).

Таким образом, в настоящее время из литературных источников известна дилемма, которая приводит к вопросам о назначении лечения при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии в части её эффективности. Исходя из этого, мы считаем обоснованным дальнейшие исследования в данном направлении.

1.5. Нейрогормональные изменения при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов

Из литературных источников известно, что сердечная недостаточность развивается в результате сверхэкспрессии биологически активных веществ, способных оказывать определенно негативное воздействие на сердце и

кровообращение в целом (RW. Schrier, 1999; VG. Florea, 2014; В. А. Войнов, 2017). Проведенные исследования на кошках и собаках указывают на сходные нейроэндокринные реакции, как этих двух видов, так и человека (DD. Sisson, 2004). В первую очередь за сердечную недостаточность отвечает симпатическая нервная система. В дальнейшем активизируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система и сверхэкспрессия предсердных и мозговых натрийуритических пептидов (RW. Schrier, 1999; В. А. Войнов, 2017).

Гипоксия, возникшая вследствие сердечной недостаточности стимулирует активацию симпатической нервной системы, которая влияет на поддержание сердечного выброса и артериального давления, увеличивая частоту и силу сердечных сокращений (хромо- и инотропный эффект) (DL. Mann, 2012; В. А. Войнов, 2017). Однако сердечный выброс увеличивается вместе с частотой сердечных сокращений до определенного порогового значения, определенного тахикардией, при которой происходит снижение ударного объема и, как следствие, сердечного выброса (DL. Mann, 2012; В. А. Войнов, 2017). Централизация кровообращения, вызванная периферической артериальной вазоконстрикцией кожи, висцеральных органов, почек, скелетных мышц приводит к увеличению периферического сопротивления и тем самым увеличение постнагрузки на сердце (В. А. Войнов, 2017). Также повышается тонус венозных сосудов, что увеличивает венозный возврат крови к сердцу – преднагрузку, которая в свою очередь, по закону Франка-Старлинга, вызывает более сильное сокращение и соответствующее увеличение в ударном объеме (PP. de Tombe, 2012; В. А. Войнов, 2017). Таким образом, активация симпатической нервной системы обеспечивает краткосрочный механизм поддержки работы сердца.

Также стоит отметить про измерение концентрации в плазме катехоламинов у собак при патологиях сердца, а именно норадреналина, который является нейротрансмиттером, и оценка его количества является детерминантом адренергической активности (DL. Mann, 2012). Но, по нашему мнению, данная

оценка адренергической активности у животных в клинических условиях будет сомнительна, из-за наличия эмоционального стресса в момент исследования и то, что концентрация норадреналина в плазме возрастает при физической активности. Однако, по литературным источникам известно исследование, в котором авторы отметили значительное повышение уровня норадреналина у собак с сердечной недостаточностью в результате дилатационной кардиомиопатии и эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов (W.A. Ware, 1990). В данном исследовании отмечено, что уровень норадреналина был немного выше такового у контрольных животных, однако выявленная разница не была статистически значимой (W.A. Ware, 1990). В другом исследовании коллегами было установлено, что концентрации адреналина и норадреналина у собак с миксоматозной дегенерацией атриовентрикулярных клапанов и выраженной сердечной недостаточностью были значительно повышены в сравнении со здоровыми собаками. Стоит заметить, что у животных без признаков сердечной недостаточности также было отмечено повышение данных катехоламинов (D. Sisson, 2003). В медицине человека такие исследования не новы, что свидетельствует о том, что концентрация норадреналина в плазме при застойной сердечной недостаточности напрямую коррелирует с клиническим проявлением и связаны с выживаемостью (J.N. Cohn, 1988; W. Kao, 1989; G. Grassi, 2009). Таким образом, активность нервной системы при заболеваниях сердца у собак мало чем отличается от заболеваний сердца у людей.

Снижение сердечного выброса и активация симпатической нервной системы при сердечной недостаточности, в результате эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов, приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), компоненты которой активизируются намного позже симпато-адреналовой системы (В. А. Войнов, 2017). Стимулом для высвобождения ренина из юкстагломерулярного аппарата почек являются снижение почечной перфузии, снижение реабсорбции натрия почечными

канальцами и β_1 – адренергическая стимуляция (Т.А. Kotchen, 1983; К.К. Griendling, 1993; В. А. Войнов, 2017). Ренин ускоряет превращение прогормона ангиотензиноген, который является глобулярным гликопротеином и синтезируется в печени, в гормон ангиотензин, который впоследствии посредством ангиотензин-превращающего фермента, находящегося в легких, почках и плазме, превращается в ангиотензин II и инактивируется мощным вазодилататор брадикинин (В. А. Войнов, 2017). Многие компоненты РАСС у животных находятся в различных тканях включая мозг, миокард, сосудистую сеть, надпочечники, почки и эти компоненты представлены более чем 90% чем циркулирующие и активизируются на более ранней стадии сердечной недостаточности (Р.В. Timmermans, 1993; V.J. Dzau, 1993; В. А. Войнов, 2017). Однако, в организме животных представлены и другие альтернативные пути преобразования ангиотензина I в ангиотензин II без участия ангиотензин-превращающего фермента, которые включают в себя катепсин, эластазу, ткань активатор пламиногена, химаза и химостатин-чувствительный АП-генерирующий фермент (Н.К. Hollenberg, 2000; К.Т. Weber, 2001). Авторы некоторых исследований предполагают, что преобразование ангиотензина I в ангиотензин II у собак и кошек посредством альтернативного пути происходит более через тканевую химазу, чем с помощью ангиотензин-превращающего фермента (Н.К. Hollenberg, 2000; J.C. Song, 2000; Y. Fujii, 2007). В исследованиях на людях, также доказан альтернативный химазный путь трансформации ангиотензина I в миокарде, в результате чего установлено, что на долю данного пути преобразования приходится более 80% (В. А. Войнов, 2017). Также данный автор утверждает, что у людей химазозависимое образование ангиотензина II превалирует в адвентиции, меди сосуды и в миокардиальном интерстиции, а ангиотензин-превращающего фермента-зависимое только в плазме крови (В. А. Войнов, 2017).

Физиологические эффекты ангиотензина II опосредованно связаны с рецепторами I и II типов, которые обильно расположены в кровеносных сосудах, почках, печени, сердце, гипофизе и надпочечниках. Активация рецепторов I типа вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, а также стимулируют процессы ремоделирования органов-мишеней (КК. Griendling, 1993; J.C. Song, 2000; A.J. Cha, 2000; K.T. Weber, 2001; R. Rocha, 2002; В. А. Войнов, 2017). АТ II, а именно его метаболит АТ III, будучи мощным вазоконстриктором способствует задержке натрия и воды посредством прямого воздействия на почечные канальца и стимулирует выработку и выброс альдостерона из надпочечников (КК. Griendling, 1993; A.J. Cha, 2000; K.T. Weber, 2001; В. А. Войнов, 2017). Последний участвует в задержке в организме ионов натрия и обладает значительным профибриногенным эффектом, участвуя в ремоделировании левого желудочка и сосудистой стенки (В. А. Войнов, 2017). В 2012 году было опубликовано исследование, проведенное в Европе, с участием 1935 человек с хронической сердечной недостаточностью, с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, по результатам которого было установлено, что гипертрофия левого желудочка напрямую связана с высоким уровнем альдостерона в плазме крови, а вторичный гиперальдостеронизм обусловлен активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой системами (F. Edelmann, 2012; Е.С. Атрощенко, 2012, 2013). Также альдостерон способствует генерализованной вазоконстрикции через стимуляцию минералокортикоидных рецепторов и активности симпатической нервной системы посредством ингибирования поглощения и деградации норадреналина на периферии, что способствует дисфункции эндотелиальных клеток (КК. Griendling, 1993; R. Rocha, 2002; V. Cachofeiro, 2008). По результатам некоторых исследований, у собак без явной сердечной недостаточности уровень ренина и альдостерона в плазме находились в пределах референсных значений или были немного повышены (J. Häggström, 2005; S. Heeneman, 2007). Однако другие исследователи приходят к выводу о фазной активности РААС. Из чего следует,

что на начальном периоде заболеваний активность будет скрытой и определить концентрацию альдостерона и активность ренина сложно (GS. Francis, 1990). Также стоит отметить тот факт, что пока в литературе неизвестны критерии оценки активности РААС на доклинической стадии без сердечной недостаточности. Когда система активизируется, на данный момент не известно.

Таким образом, анализ литературной информации показал, что вопросы активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у собак не до конца раскрыт, и её роль в процессах ремоделирования сердца и сосудов при обсуждаемой патологии диктует необходимость дальнейших исследований.

1.6. Физиологические эффекты антагонистов альдостерона и их роль в блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов у собак

Достоверно из литературных источников известно, что при терапии ингибиторами ангиотензин-превращающими ферментами и блокаторами ангиотензин-1 рецепторов у людей происходит прорыв альдостерона или «феномен выскальзывания блокады» (В.Ю. Мареев, 1999; A. Lee, 1999; R.J. MacFadyen, 1999; M. Cicoira, 2001; A. Sato, 2001; WHW. Tang, 2002; A. Sato, 2003; KJ. Schjoedt, 2004; Y. Horita, 2006; AS. Bomback, 2007; AS. Bomback, 2012; МК. Ames, 2017; В.И. Подзолков, 2017). Утверждается, что у собак с хронической сердечной недостаточностью такое состояние также может проявляться в связи с схожим механизмом активации РААС (NK. Hollenberg, 2000; JC. Song, 2000; Y. Fujii, 2007). Первым антагонистом альдостерона стал препарат спиронолактон, разработанный в середине 1950-х годов под названием «молекула SC-8109» (С.М. Kagawa, 1957; В.И. Подзолков, 2017). Сам препарат представляет собой структурный аналог альдостерона, по механизму действия - его ингибитор. Он конкурентно блокирует рецепторы к альдостерону, тем самым

оказывает диуретическое, натрий-уретическое действие и сохраняет ионы калия (E. Bolt, 1958; С.М. Kagawa, 1959; В.И. Подзолков, 2017). В 80-х годах XX века рядом авторов было доказано наличие альдостероновых рецепторов в миокарде и в эндотелии сосудов. Их активация ведет к развитию фиброза и ремоделированию миокарда у людей с хронической сердечной недостаточностью (К.Т. Weber, 1991) Другие исследователи установили, что повышение уровня альдостерона в плазме крови негативно влияет на выживаемость больных людей в связи с прогрессированием декомпенсации хронической сердечной недостаточности и риском аритмогенных смертей (С.Р. Гиляревский, 2014; С. Sabbadin, 2016). Также, гиперактивация эндотелиальных рецепторов альдостерона приводит к ремоделированию сосудов, их гипертрофии и гиперплазии эндотелия, а их блокада - к вазопротекции (F. Zannad, 1995; В. Pitt, 1999; С.Р. Гиляревский, 2014; С. Sabbadin, 2016). Поэтому спиронолактон до широкого внедрения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в терапии хронической сердечной недостаточности у людей оставался на лидирующих позициях. В 1987 году целесообразность применения спиронолактона была поставлена под сомнение в связи с введением в клиническую практику новых препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Комбинацию спиронолактона и эналаприла признали опасной из-за гиперкалиемии и повышения креатинина в 2-3 раза, а препаратом выбора при лечении хронической сердечной недостаточности стал эналаприл (В.И. Подзолков, 2017). Однако, дальнейшими исследованиями были открыты АПФ-независимые пути образования ангиотензина II и стимуляции синтеза альдостерона, не связанные с ангиотензином II (эндотелин, кортикотропин и другие) и введено понятие «феномена выскальзывания блокады альдостерона» (В.Ю. Мареев, 1999). Тем самым исследователи пришли к выводу о недостаточном контроле альдостерона одними ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента без спиронолактона. Это было доказано в 1999 году в исследовании RALES у людей, больных хронической сердечной недостаточностью, которое было завершено

досрочно в связи с большим преимуществом малых доз спиронолактона перед плацебо, которое выражалось в снижении смертности на 30%, потребности в стационарном лечении – на 35% (В. Pitt, 1999; F. Zannad, 2000; Ю.А. Карпов, 2015). После данного исследования спиронолактон был включен в рекомендации по лечению сердечной недостаточности (J.V. McMurray, 2012; В.Ю. Мареев, 2013; С.W. Yancy, 2013). Однако выявленный побочный эффект от применения антагониста альдостерона – спиронолактона, проявляющийся в развитии гинекомастии привел к созданию нового препарата – эплеренона, путем замещения карбоксиметильной группы при атоме углерода 17, что снизило его аффинность к другим стероидным рецепторам (В.И. Подзолков, 2017). Возможно, что данный побочный эффект у людей дозозависимый, и чаще встречается при назначении высоких доз спиронолактона (Ю.А. Карпов, 2015). Сравнение эффективности данных двух препаратов при хронической сердечной недостаточности не выявило преимуществ эплеренона перед спиронолактоном по выявлению смертности от сердечно-сосудистой патологии (F. Zannad, 2000; В. Pitt, 2001; F. Zannad, 2011).

В марте 2010 года были опубликованы результаты большого, рандомизированного, плацебоконтролируемого исследования для выявления первичной конечной точки (смерти, эвтаназии или серьезного ухудшения болезни) у собак, больных эндокардиозом митрального клапана и назначении спиронолактона в качестве экспериментального препарата, по результатам которого было выявлено снижение риска достижения первичной конечной точки в группе с антагонистом альдостерона на 10,8% в контрольной группе 25,5% (F. Vernay, 2010). Отметим то, что дозы спиронолактона, применяемые в исследовании (2 мг/кг), по нашему мнению являются мочегонными, а не нейрогормональными и оценка осуществлялась на клинической стадии эндокардиоза.

В июне 2017 года были опубликованы результаты исследования прорыва альдостерона у собак с миксоматозной дегенерацией митрального клапана, целью которого было определение эффективности подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у животных, получающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, используя в качестве маркера активации системы соотношение альдостерона и креатинина в моче (МК. Ames, 2017). Исследователи установили, что у 30% собак, получающих терапию от хронической сердечной недостаточности, в результате эндокардиоза митрального клапана происходит прорыв блокады альдостерона (МК. Ames, 2017). Однако в данном исследовании использовали спиронолактон совместно со стандартной терапией с использованием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (действующее вещество - беназеприл либо эналаприл), а также использование пимобендана и петлевого диуретика – фуросемид, который, по некоторым исследованиям, дополнительно стимулирует активацию РААС (J. Bayliss, 1987; GS. Francis, 1990; D. Aronson, 2003). Также отметим то, что в исследовании группы животных с доклинической стадией миксоматозной дегенерацией не использовался антагонист альдостерона, а только один из двух ингибиторов. Также стоит отметить отсутствие динамического контроля ремоделирования сердечной мышцы в процессе исследования.

Таким образом, анализ существующей литературной информации показал, что влияние антагонистов альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов не до конца изучены. Остаются не до конца изученными вопросы терапии путем совместного применения верошпирона с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у собак при обсуждаемой патологии.

ГЛАВА 2. ПРЕДМЕТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Структура исследования

Работа основана на результатах исследований, проведенных в период с 2016 по 2019 год на базе кафедры «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ и ветеринарной клиники «Крошка Енот» (И.П. Вотрин С.В. (г.г. Пушино и Серпухов Московской области)).

Все исследования были проведены по схеме, отраженной на рисунке 1.

Предметом исследования явилась терапевтическая эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента «Вазотоп» (действующее вещество рамиприл) и антагониста альдостерона «Верошпирон» (действующее вещество спиронолактон).

Объектом исследования послужили 1236 собак, доставленных на первичный прием, у которых была диагностирована кардиологическая патология. Для исследования было отобрано 75 животных в возрасте от 2 до 14 лет с живой массой 2 - 15 кг.

Материалом для исследований послужили кровь и её сыворотка, рентгеновские снимки, электрокардиограммы, ультрасонограммы, результаты ИХА - исследований.

При этом исследовано 525 проб крови (проведено на автоматических анализаторах 2475 гематологических, 4050 биохимических исследований, и 75 иммунохроматографических тестов), проанализировано 225 ультрасонограмм, 225 электрокардиограмм и 450 рентгеновских снимков.

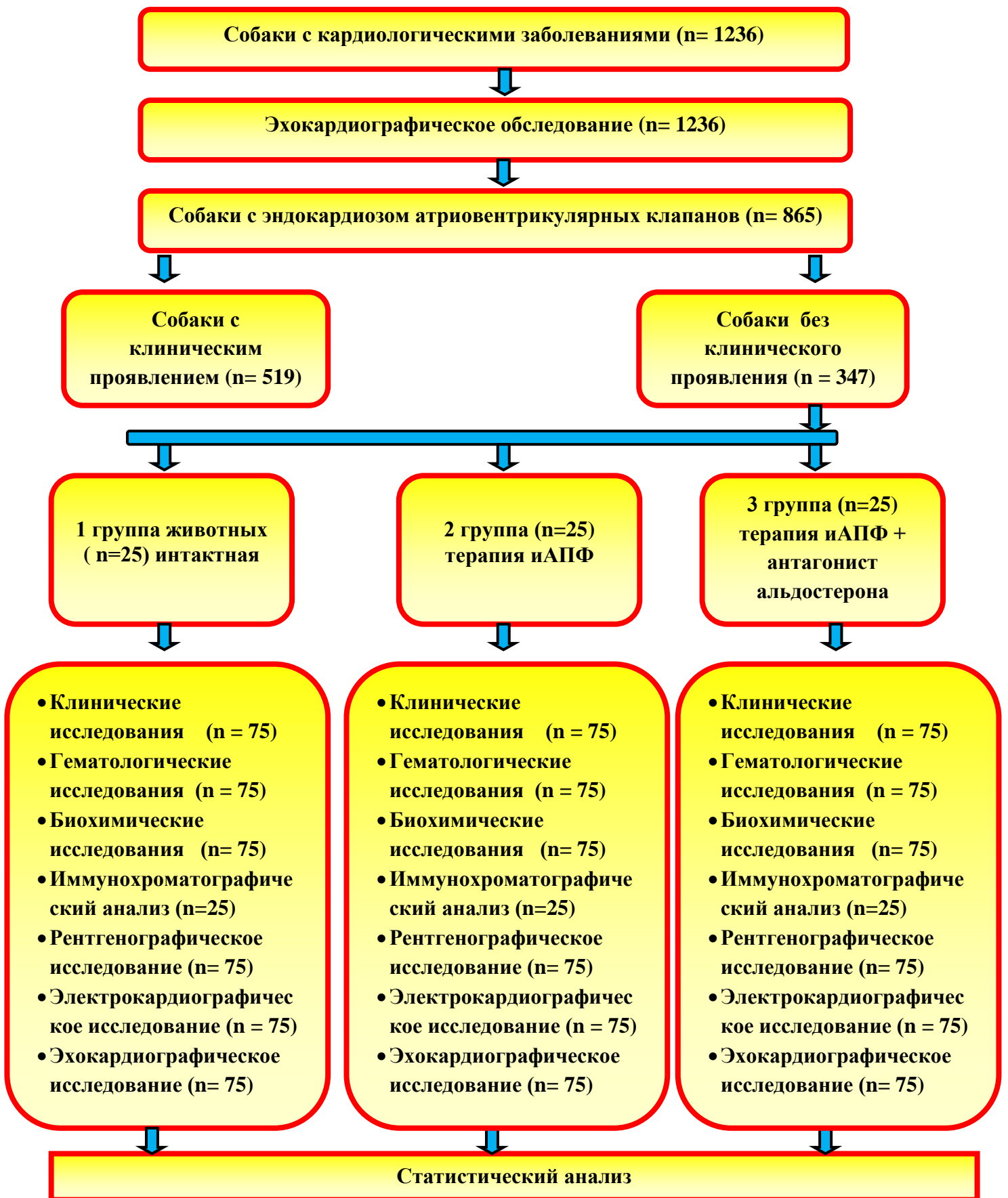


Рисунок 1 - Схема исследования

Все животные (собаки с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии) были разделены на 3 группы по 25 собак в каждой. Во время лечения все животные были переведены на лечебный с низким содержанием натрия корм (Royal Canin Cardiac). Собаки первой группы помимо коммерческого корма лечение лекарственными препаратами не получали и служили контролем, животные второй группы – коммерческий корм и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента вазотоп, в дозе 0,25 мг на 1 кг массы животного 1 раз в сутки внутрь в течение 12 месяцев, третьей группы – коммерческий корм, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента вазотоп, в дозе 0,25 мг на 1 кг массы животного 1 раз в сутки внутрь и антагонист альдостерона верошпирон в дозе 1 мг на 1 кг массы животного 1 раз в сутки внутрь в течение 12 месяцев. Дозу вазотопа плавно увеличивали и добивались целевой терапевтической дозировки, которую начинали с 1/2 дозы и увеличивали до целевой через 1 неделю исследования. Плавность введения препарата, по нашему мнению, уменьшает риск развития лекарственной гипотонии.

Основная проблема дачи препарата верошпирон в малых дозах животным с весом менее 10 кг заключается в том, что данный препарат выпускается в минимальной дозировке 25 мг, а доза у собак составляет 1 мг на 1 кг веса животного. Поэтому нами была разработана методика расчета и дальнейшего введения препарата, позволяющая задавать минимальные дозы внутрь. Технология методики заключается в получении взвеси с растворенным препаратом в воде и дальнейшим, через шприц, введением в ротовую полость по формуле 1:

$$P_p = \frac{P * D_d}{D} \quad (1)$$

где P_p – количество готового раствора для применения в мл, P – количество жидкости в шприце в мл, D_d – доза требуемая для назначения животному в мг, D – содержание действующего вещества в мг.

Клинические, гематологические, биохимические, анализы, ультразвуковые, электрокардиографические и рентгенографические исследования проводили в день поступления пациентов на лечение, а так же через 6 и 12 месяцев курации.

Иммунохроматографические исследования проводили в день поступления животных на лечение.

2.2. Методы исследования

При проведении работы в соответствии с поставленными задачами нами были использованы следующие методы исследования: клинический, гематологический, биохимический, иммунохроматографический, ультрасонографический, электрокардиографический, рентгенографический, статистический.

2.2.1. Клинический метод исследования

При сборе анамнестических данных обращали внимание на наличие кашля, одышки, обмороков, асцита, оценивали цвет слизистых оболочек, аппетит, физическую активность, эмоциональные реакции, со слов владельцев - объем потребляемой жидкости в сутки.

В клиническое обследование входило обязательное измерение ректальной температуры тела, частоты сердечных сокращений, определение габитуса, количества дыхательных движений в минуту, исследование видимых слизистых оболочек, кожи и подкожной клетчатки, лимфатических узлов (В.К. Илларионова, 2006; Е.Н. Моисеев, 2011) (рисунок 2-а).

Так как вазотоп вызывает гипотензию, мы проводили всем животным тонометрию до начала терапии, через 1 и 2 недели и 6 и 12 месяцев исследования с помощью автоматического ветеринарного тонометра Pet Map graphic II. Манжеты подбирали по диаметру и накладывали в соответствии с оригинальной инструкцией на тазовую или грудную конечности, либо на хвост.

Исследование сердечно-сосудистой системы проводили, начиная с определения локализации и пальпации области верхушечного толчка сердца. Также проводили оценку его ширины и величины. Затем с помощью пальпации определяли ритм и качество пульса на бедренной артерии и степень наполнения вен. Далее при помощи стетофонендоскопа Littmann Cardiology III осуществляли аускультацию сердца и легких (рисунок 2-б).

Аускультацию сердца проводили по точкам проекции клапанов на грудной клетке:

- левый атриовентрикулярный (митральный) клапан - в пятом межреберье слева на уровне грудино - реберных сочленений;
- правый атриовентрикулярный (трехстворчатый) клапан - в четвертом межреберье справа на уровне грудино - реберных сочленений;
- аортальный клапан - в четвертом межреберье слева на уровне плечевого сустава;
- клапан легочной артерии в третьем межреберье слева у грудины (В.К. Илларионова, 2006).

Обязательным условием для аускультации было наличие тихой комнаты. Прослушивание одновременно сочетали с пальпацией пульса на бедренной артерии. Для проведения исследования поэтапно прослушивали все точки аускультации и проводили оценку:

- частоты сердечных сокращений;
- ритмичности тонов;
- I тона в проекции максимального звучания (громкость, высота, длительность, наличие расщепления или раздвоения I тона);
- II тона в проекции максимального звучания (громкость, высота, длительность, наличие акцента II тона на аорте или легочной артерии, наличие расщепления или раздвоения II тона);

- дополнительных тонов сердца: III, IV тоны, дополнительные систолические тоны (отношение к фазам сердечной деятельности, места проекции максимума звучания, громкость, высота).

Дигитальную перкуссию сердечной области проводили при максимально отведенной вперед левой грудной конечности. Определяли границы относительной и абсолютной сердечной тупости, двигаясь по межреберьям.

Перкуссию грудной клетки проводили дигитально, двигаясь по межреберьям сверху вниз. Определяли переднюю, среднюю и заднюю перкуторные границы поля перкуссии легких, а также характер перкуторного звука (В.К. Илларионова, 2006; Е.Н. Моисеев, 2011).



а)

б)

Рисунок 2 - Проведение клинического обследования животных: а) исследование лимфатических узлов; б) аускультация сердца.

2.2.2. Гематологический метод исследования

Для проведения гематологического исследования проводили аспирацию крови из поверхностной вены предплечья натошак в количестве 2,0 мл в пробирку с ЭДТА. При этом последний раз животных кормили не позднее, чем за 12 часов до взятия образцов. Далее проводили анализ на автоматическом анализаторе Mindray BC- 2800 Vet (Германия) с использованием реагентов «J.T. Baker». При

этом определяли количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит (рисунок 3 – а,б).



а)

б)

Рисунок 3 - а) проведение гематологических исследований на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC– 2800 Vet (Германия); б) пробирка с ЭДТА для проведения гематологического исследования.

2.2.3. Биохимический метод исследования

Для проведения биохимического исследования аспирировали кровь из поверхностной вены предплечья либо вены Сафена в количестве 5,0 мл в пробирку для биохимических исследований с активатором образования сгустка. Далее отделяли сыворотку крови на центрифуге Eppendorf CM-620 (Япония). Сыворотку крови исследовали на аппарате Idexx Catalyst One (США) (рисунок 4 – а,б). При этом определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), щелочной фосфотазы, содержания креатинина, мочевины, α -амилазы, общего белка, общего билирубина, альбумина, глюкозы, калия, магния, кальция, фосфора, хлора и натрия. Расчетным путем определяли коэффициент де Ритиса по формуле 2:

$$\text{коэффициент де Ритиса} = \frac{\text{АСТ}}{\text{АЛТ}} \quad (\text{М. А. Медведева, 2009}) \quad (2)$$



а)

б)

Рисунок 4 - а) проведение биохимических исследований сыворотки крови на аппарате Idexx Catalyst One (США); б) ввод данных пациента в карту регистрации анализов аппарата Idexx Catalyst One (США)

2.2.4. Электрокардиографический метод исследования

Запись электрокардиограмм осуществляли на электрокардиографе BioCare (Китай) в одноканальном режиме при скорости 25 или 50 мм/с и амплитудой 10 мм/мВ в течение 5 минут. Регистрировали биполярные отведения с конечностей по Эйнтховену (I, II, III), а также однополярные отведения по Голдбергу (aVR, aVL и aVF). Положение пациента при проведении исследования: лежа на правом боку или стоя. Конечности располагали перпендикулярно оси тела. Тело пациента не касалось металлических частей стола. Электроды накладывали на конечностях с помощью специальных зажимов типа «крокодил», предварительно сбрив шерсть и обработав электропроводным гелем. Размещали электроды в соответствии с цветом и названием каждого зажима (рисунок 5 – а,б):

- красный (RA) – на правом локтевом сгибе;
- желтый (LA) – на левом локтевом сгибе;
- черный (RF) – над правым коленом;
- зеленый (LF) – над левым коленом (Р. Сантilli, 2017).

Интерпретацию электрокардиограмм проводили стандартными методиками с применением электрокардиографической линейки Люсова В.А. и Козинского Н.А. При этом в следующем порядке определяли частоту сердечных сокращений, сердечный ритм, измерение длительности и вольтажа зубцов, сегментов и интервалов. Также производили с помощью шестиосевой системы Бейли расчёт средней электрической оси на фронтальной плоскости для комплексов QRS и P. Отклонение оси вправо считали по часовой стрелке от $+100^{\circ}$ до -80° , отклонение влево против часовой стрелки от $+40^{\circ}$ до -60° , за норму мы принимали вариацию при положении собак лёжа на правом боку от $+40^{\circ}$ до $+100^{\circ}$ (Ф.П. Сутер, 2011; М.В.С. Мартин, 2014; Р. Сантилли, 2017). Индекс Макруза определяли расчетным путем как отношение продолжительности зубца P и сегмента PQ (N. Reichek, 1981; А.П. Иванов, 2004; А.А. Руденко, 2018).



а)

б)

Рисунок 5 - Проведение электрокардиографического метода исследований у собак больных, эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов: а) лежа на правом боку; б) стоя.

2.2.5. Ультрасонографический метод исследования

ЭхоКГ проводили в кабинете для УЗИ исследований, на специальном столе для эхокардиографических исследований сердца. Использовали фазированный датчик с частотой 5-7,5 МГц.

Ультрасонографическое исследование проводили на аппарате Mindray Z5 Vet (Китай). Положение пациента: правое и левое латеральное, область сердца над вырезом в столе. Данные положения животного минимизируют затенение изображения сердца на экране наполненными воздухом легкими. Для лучшего контакта датчика с кожей, на уровне нижней трети грудной клетки между четвертым и шестым ребрами слева и справа, сбрасывали шерсть и наносили специальный гель средней вязкости для ультразвуковых исследований «Медиагель» (рисунок 6 – а, б).



а)

б)

Рисунок 6 - Проведение ультрасонографического исследования: а) в правых парастернальных проекциях; б) в левых парастернальных проекциях.

Датчик устанавливали над верхушечным толчком на уровне четвертого – шестого межреберными промежутками. Из данных парастернальных позиций слева и справа проводили сканирование в нескольких направлениях – по длинной и по короткой оси сердца. Для исследования использовали В-режим, М-режим и доплеровские режимы.

Согласно литературным данным, для оценки результатов исследования предлагаются нормы эхокардиографических показателей, которые не

коррелируют с массой тела. В тоже время есть нормы, которые напрямую зависят от массы тела (Д. Бун, 2014, А.А. Руденко и др., 2018). Мы в своих исследованиях собак взвешивали.

Для оценки двухмерного режима (В-режим) использовали доступы:

- Правая парастернальная проекция, длинная ось – датчик располагали справа от грудины в области третьего – шестого межреберного промежутка для лучшей визуализации передней стенки, полости правого желудочка, межжелудочковой перегородки, полости левого желудочка, задней стенки левого желудочка, митрального, аортального, трикуспидального клапана, полостей левого и правого предсердий, межпредсердной перегородки, аорты. Сканирование производили таким способом, чтобы сканирующий луч проходил сердце вдоль его длины (параллельно оси левого желудочка).
- Правая парастернальная проекция, короткая ось – луч датчика поворачивали из правой парастернальной проекция длинной оси, таким образом, чтобы область сканирования была направлена поперек длины сердца (перпендикулярно оси левого желудочка). Визуализировать начинали с верхушки сердца, далее уровень папиллярных мышц, уровень створок митрального клапана, уровень клапана аорты. Над аортальным клапаном сканировали выносящий тракт правого желудочка, слева правое предсердие и трикуспидальный клапан. Справа от аортального клапана визуализировали клапан легочной артерии и ствол легочной артерии. Чуть левее под клапаном аорты определяли полость левого предсердия и межпредсердную перегородку.
- Левая парастернальная, апикальная, четырехкамерная и пятикамерная проекции – использовали для исследования левого и правого желудочков, левого и правого предсердий, выносящего тракта левого желудочка, трикуспидального и митрального клапанов. Визуализировали таким образом, чтобы межпредсердная и межжелудочковая перегородки

находились в центре экрана. Датчик устанавливали над верхушкой сердца, направляя луч в сторону основания вдоль длинной оси.

- Левая парастернальная, апикальная, двухкамерная проекция – использовали для лучшей оценки полостей левого предсердия и желудочков, а также митрального клапана. Датчик устанавливали над верхушкой сердца, направляя луч в сторону основания вдоль длинной оси.

Для оценки в режиме движения (М-режим) использовали правые парастернальные доступы, как по длинной, так и по короткой оси.

Для оценки в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК), постоянно-волнового (CW) и импульсно-волнового (PW) доплера использовали:

- правый парастернальный доступ по короткой оси на уровне клапана аорты – оценка транспульмонального потока;
- левая парастернальная, апикальная, двухкамерная, четырехкамерная и пятикамерная проекция – оценка трансаортального, трансмитрального, транстрикуспидального потоков.

В правой парастернальной проекции в В-режиме по длинной оси на уровне створок митрального клапана проводили оценку левого желудочка как в систолу (С), так и в диастолу (Д), межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), митрального клапана, его створки (толщину, подвижность). В этой проекции при помощи М-модального режима проводили оценку конечно-систолического (КСР) и конечно-диастолического (КДР) размеров левого желудочка с дальнейшим расчетом фракции сократимости по формуле 3 (Teicholz):

$$\Phi C = \frac{КДР - КСР}{КДР} * 100\% \quad (3)$$

а также размеры МЖП и ЗСЛЖ в систолу и диастолу. Методом Teicholz определяли конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы левого желудочка по формуле 4:

$$V = \frac{7.0 \cdot D^3}{(2.4 + D)} \quad (4)$$

где V – объем левого желудочка (КСО или КДО), D – передне-задний размер левого желудочка в систолу или диастолу. В дальнейшем определяли ударный объем (УО) по формуле:

$$УО = КДО - КСО \quad (5)$$

В дальнейшем выводили показатель фракции выброса (ФВ) по формуле 6:

$$ФВ = \frac{УО}{КДО} \quad (6)$$

Учитывая то, что метод Teicholz для расчёта конечно-систолического и диастолического объёмов основан на измерении конечно-систолического и диастолического размеров в М-режиме лишь на небольшой части левого желудочка, на уровне концов створок митрального клапана, не учитывает всей геометрии полости левого желудочка, мы в своём исследовании для вычисления глобальной сократимости левого желудочка применили автоматический модифицированный метод дисков Simpsona. В аппарате для ультразвукового исследования разработчиками уже заложены формулы для вычисления конечно-систолического и диастолического объёмов. И, отталкиваясь от автоматически выведенных значений, мы, расчетным путем выводили показатель фракции выброса по вышеуказанной формуле.

Также в правой парастернальной проекции в длинной оси оценивали движение передней створки митрального клапана к МЖП (EPSS) и измеряли толщину легочной вены и правой ветви легочной артерии. На уровне клапана аорты проводили оценку состояния клапана аорты и его створок (толщину,

подвижность). В короткой оси на уровне папиллярных мышц оценивали папиллярные мышцы. В короткой оси на уровне концов створок клапана аорты производили замер полости левого предсердия (ЛП) и аорты (Ао) и расчетным путём методом делением размеров ЛП на размеры Ао вычисляли показатель ЛП/Ао. Также, в этой оси оценивали состояние клапана легочной артерии, его створки (подвижность, толщину), фиброзное кольцо клапана. При помощи доплеровского исследования проводили оценку лёгочного потока (его скорость, градиент давления, регургитацию). Расчетным путем, в режиме импульсноволнового доплера, определяли среднее давление в легочной артерии (РсрЛА) и тем самым исключали наличие лёгочной гипертензии, методом отношения времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка (АТ) к времени выброса (ЕТ). С помощью специальной таблицы рассчитывали среднее давление. В норме у людей отношение АТ/ЕТ колеблется в пределах 0,40-0,45 усл. ед., что по таблице составляет от 13 до 19 мм.рт.ст. В доступной ветеринарной литературе мы не нашли информации касательно данного критерия, поэтому среднее давление в легочной артерии мы принимали как и в гуманитарной медицине. Притом, что оценку легочной гипертензии проводили по параметрам среднего давления в легочной артерии:

- умеренная – 20-40 мм.рт.ст.
- значительная – 40-60 мм.рт.ст.
- высокая - > 60 мм.рт.ст.

В левой парастернальной проекции в доплеровском режиме с цветовым картированием оценивали митральный (скорость, градиент давления, регургитацию), аортальный (скорость, градиент давления, регургитацию), трикуспидальный (скорость, градиент давления, регургитацию) потоки.

Степень митральной регургитации оценивали при проведении цветного доплеровского картирования процентным соотношением площади струи

обратного потока к площади левого предсердия. По полученному результату в процентах выявляли:

- I степень – < 20% - незначительная регургитация;
- II степень – 20-40% - умеренная;
- III степень – 40-80% - значительная;
- IV степень – > 80% - тяжелая (А. Лутра, 2015; М. К. Рыбакова, 2018).

По доплерограммам трансмитрального потока проводили расчеты время замедления пика E (Dte), скорость раннего диастолического наполнения желудочка (VE), скорость позднего диастолического наполнения желудочка (VA), также проводили соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочка. В связи с наличием митральной регургитации у всех исследованных животных не производили расчет времени изоволюметрического сокращения левого желудочка (IVCT) и времени изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT) (А.В. Струтынский, 2014).

Для динамического отслеживания процессов дилатации левого предсердия в процессе терапии мы разработали авторскую методику контроля эксцентрического изменения, которая заключается в измерении объёма левого предсердия в короткой оси в правой парастернальной проекции на уровне концов створок аортального клапана и левой парастернальной проекции в четырехкамерном сечении в начале терапии, через 6 и 12 месяцев лечения. Объём левого предсердия определяли по методу «площадь-длина» используемого для определения объёма левого желудочка, который применяется в гуманитарной медицине (А.В. Струтынский, 2014; М. К. Рыбакова, 2018), по формуле

$$V = \frac{0.85 \cdot A^2}{L} \quad (7)$$

где А - планиметрическая площадь левого предсердия; L- длина полости левого предсердия, V – объём левого предсердия.

Поскольку в доступной ветеринарной литературе мы не обнаружили референсных значений кубического объёма левого предсердия и учитывая тот факт, что он может коррелировать с весом, при том, что целью нашего исследования являлась не физиологическая оценка данного отдела сердца, а патологическое изменение при поражении и в период терапии, нами был разработан унифицированный индекс. Полученные цифровые данные объёма до лечения при дальнейшем наблюдении, делили на объёмы через 6 и 12 месяцев терапии. В итоге получали индекс, который, по нашему мнению, оценивал процессы ремоделирования левого предсердия. Если индекс равен $1 \pm 0,1$ то его мы оценивали как нормальный, из чего делали вывод, что дилатации нет. При индексе менее 1 делали заключение о наличии ремоделирования левого предсердия.

2.2.6. Рентгенологический метод исследования

Исследование проводили на рентгенодиагностическом аппарате Eсо Ray Orange -1600 HF. Для работы использовали рентгеновскую плёнку Carestream X-ray Green, которую помещали в специальную кассету X-RAY. Готовую плёнку проявляли стандартными рентгенологическими методами. Рентгеновские снимки выполняли в одинаковых условиях и двух проекциях – вентро-дорсальной и правой латеральной.

По нами разработанному алгоритму проводили анализ и интерпретацию полученных снимков, обращая внимание на границы тени сердца, увеличение тени её отделов, определяли кардиовертебральный индекс – измерением длинной и короткой осей сердечного силуэта на рентгенограмме, выполненной в положении лёжа на боку. Далее длину каждого отрезка осей откладывали от краниальной границы тела 4-го грудного позвонка каудально и вычисляли, сколько позвонков умещается в каждый отрезок. Затем величину отрезков, выраженную в позвонках, складывали, получая значение кардиовертебрального индекса. Также определяли коэффициент Бьюкенена - суммы длины длинной и

короткой осей, деленной на значение длины тела 4-го грудного позвонка. Верхней границей значение индекса и коэффициента для собак в общей массе поголовья считали 10,5 у.е. Определяли трахеовертебральный угол и оценивали сосуды краниальных и каудальных отделов легких. Также определяли кардиоторакальный и торакальный индексы (рисунок 7 – а, б). По методу «циферблата часов» выявляли локальную кардиомегалию (Е.Н. Моисеев, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; Ю.В. Кривова, 2014; К.Н. Налетова, 2015).

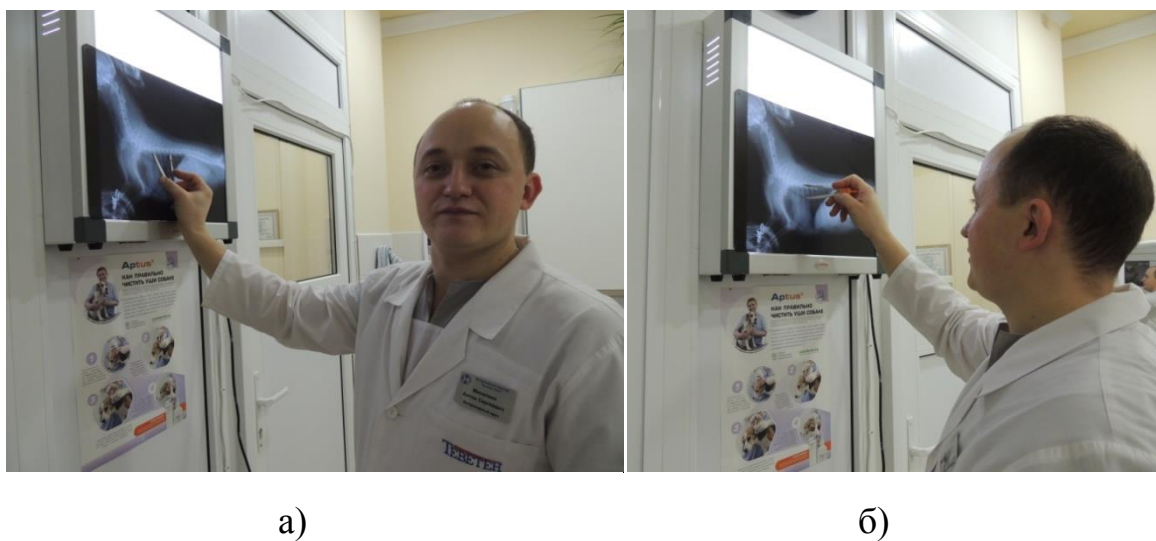


Рисунок 7 - Интерпретация рентгентгеновских снимков на негатоскопе: а) вычисление кардиовертебрального индекса; б) определение трахеовертебрального угла.

2.2.7. Иммунохроматографический метод исследования

Иммунохроматографические исследования позволили нам исключить такие патологии как клещевой боррелиоз, хламидиоз, дирофиляриоз.

Для проведения иммунохроматографического анализа нами использовались экспресс-тесты фирмы Vet Expert. Для проведения анализа мы брали кровь из поверхностной вены предплечья в количестве 2,0 мл в пробирку для биохимических исследований с активатором свертывания. Далее отделяли сыворотку крови на центрифуге Eppendorf CM-620 (Япония). Специальной

пипеткой вносили в лунку 2 капли сыворотки. Через 7 минут проводили интерпретацию. Тест считался отрицательным, если полоска появлялась только на контроле (С), и положительным, если одновременно появлялся и на контроле (С) и на полоске тест (Т).

2.2.8. Статистический метод исследования

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6 на компьютере Intel Celeron. При этом вычисляли среднюю арифметическую величину, ошибку средней арифметической, коэффициент Стьюдента и коэффициент корреляции по группам и по показателям.

Таким образом, работа выполнена на достаточном количестве материала с использованием современных методов исследования, что позволило достичь поставленных задач и объективно оценить процессы, протекающие в организме собаки при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов.

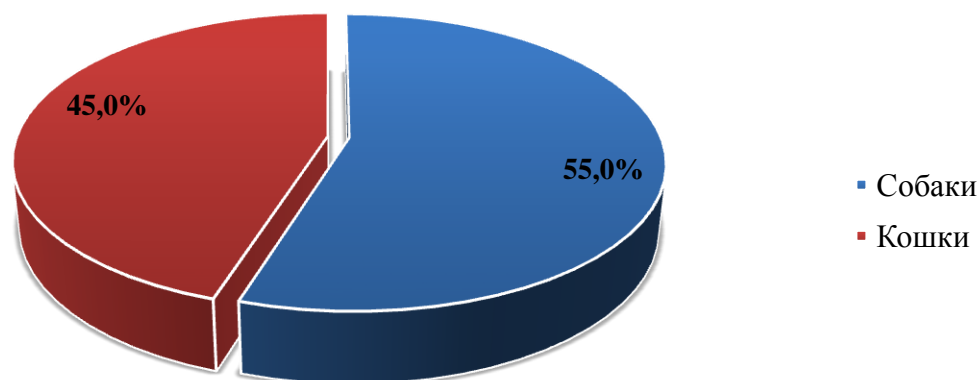
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях А.С. Михалкин, В.В. Анников (2018); В.В. Анников, А.С. Михалкин, Л.В. Анникова (2019); В.В. Анников, А.С. Михалкин, Л.В. Анникова, Е.С. Платицына (2019); В.В. Анников, Л.В. Анникова, А.В. Егунова, А.С. Михалкин, А.М. Пантюлин, Э.Ш. Шайхразиева (2019); A.S. Mikhalkin, V. V. Annikov, L.V. Annikova, A.V. Yegunova (2019); Анников, В.В., Анникова, Л.В., Егунова, А.В., Михалкин, А.С. (2019); Анников, В.В., Анникова, Л.В., Егунова, А.В., Михалкин, А.С. (2019); Анников, В. В., Михалкин, А. С. (2019); Анников, В.В., Анникова, Л.В., Егунова, А.В., Михалкин, А.С. (2019), которые содержат уточненные, расширенные и новые сведения.

3.1. Нозологический профиль основных незаразных болезней собак Южной части Московской области

В ходе выполнения научного исследования нами был проведен ретроспективный анализ заболеваемости собак городов Пущино и Серпухов Московской области на базе клиники «Крошка Енот», по данным амбулаторных журналов приема и регистрации больных в период с 1 января 2016 года по 1 января 2018года.

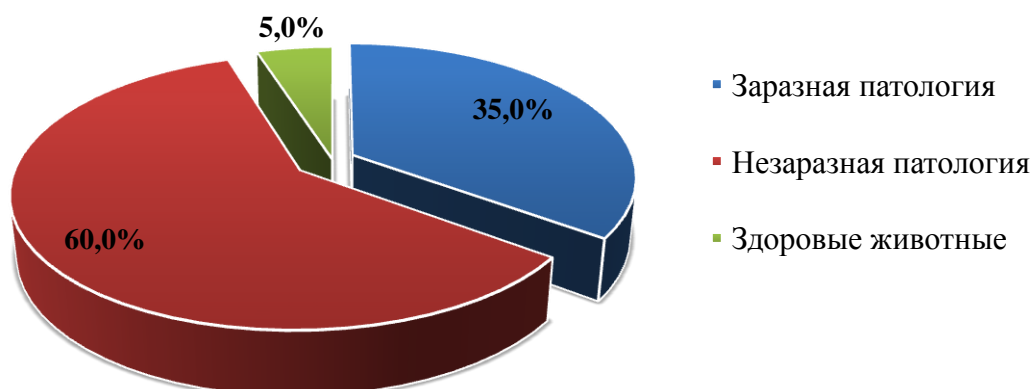
Диаграмма 1. Видовой состав животных, доставленных в ветеринарную клинику "Крошка Енот" за период 2016-2018 г.



Нами установлено, что в указанный период на первичный прием доставлено 21435 голов животных (100,0%). Из них 11789 собаки (55,0%) и 9646 кошек (45,0%) (диаграмма 1).

Доля незаразной патологии среди собак за этот период составила 60,0% (7073 головы), с заразной 35,0% (4127 головы) Кроме того было доставлено 590 клинически здоровых животных (5,0%) (диаграмма 2).

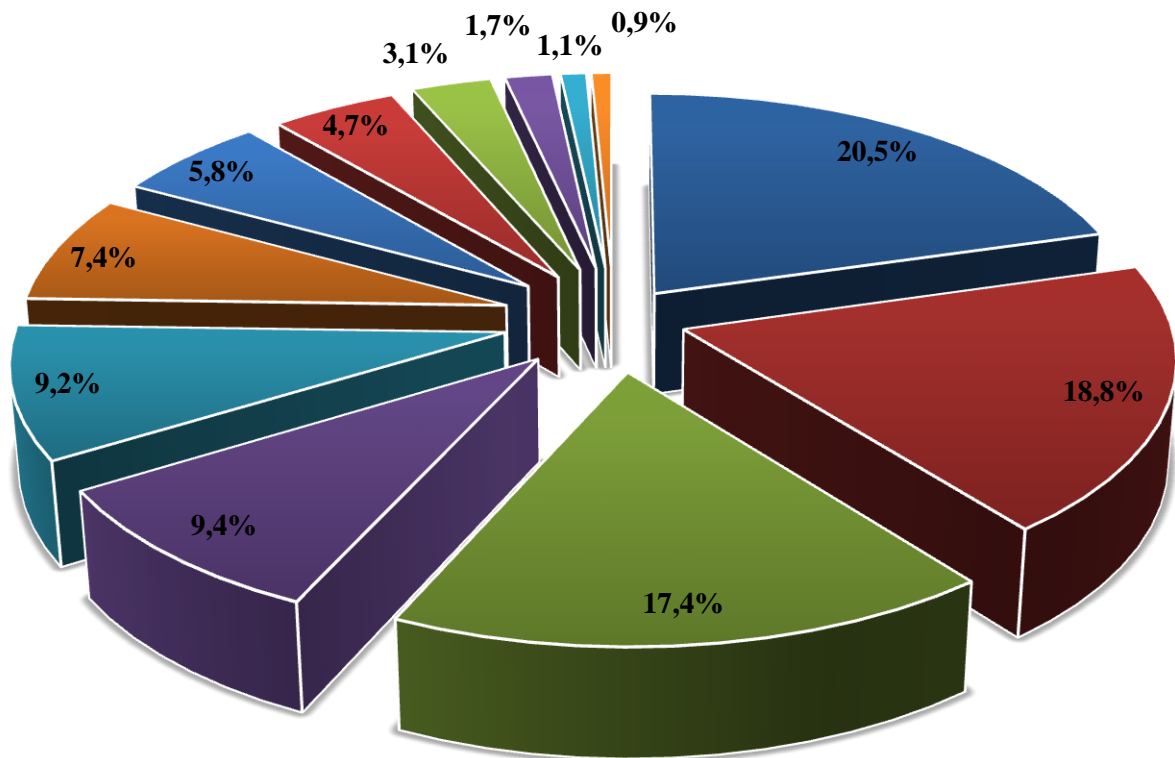
Диаграмма 2. Соотношение заразной и незаразной патологий среди собак в период 2016-2018 г.



В дальнейшем мы проанализировали группу с незаразной патологией и выявили, какие нозологические единицы встречались (диаграмма3).

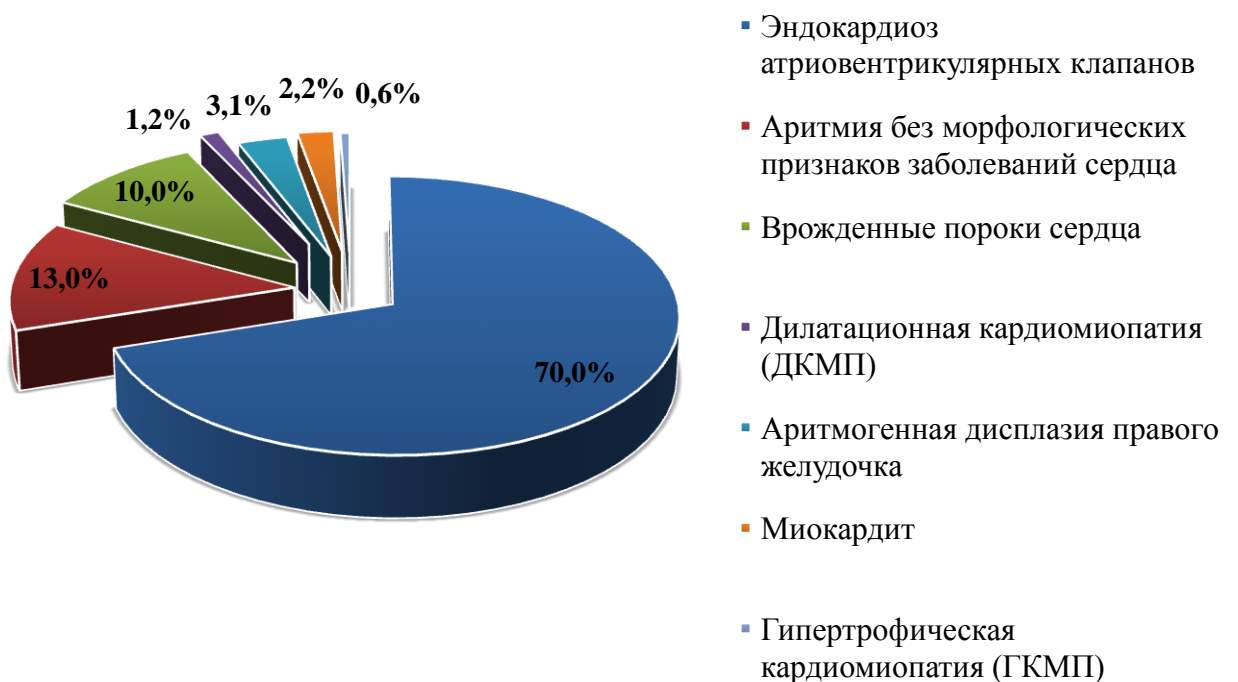
Диаграмма 3. Структура незаразных болезней собак в городах Пушкино и Серпухов в период 2016-2018 г.

- Хирургическая патология (общая и травматология)
- Болезни пищеварительной системы
- Болезни сердечно-сосудистой системы
- Дерматологическая патология
- Болезни почек и мочевыводящих путей
- Онкологическая патология
- Эндокринологическая патология
- Отравления
- Болезни нервной системы
- Акушерско-гинекологические заболевания
- Офтальмологическая патология
- Стоматологическая патологии



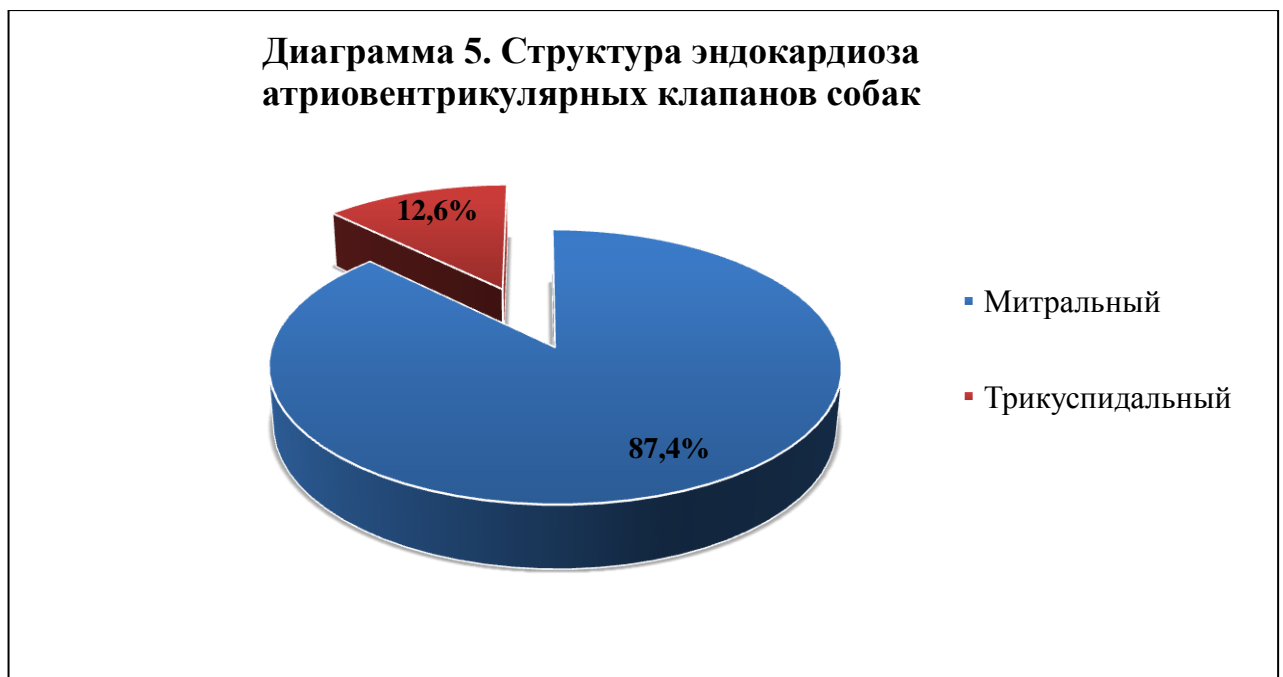
При анализе незаразной патологии (диаграмма 3) выявили, что основными причинами обращения за ветеринарной помощью стали: хирургическая патология как общехирургического, так и травматологического профиля: 1452 головы (20,5%), болезни пищеварительной системы: 1332 головы (18,8%), болезни сердечно-сосудистой системы: 1236 голов (17,4%), дерматологическая патология: 668 голов (9,4%), болезни почек и мочевыводящих путей: 651 голова (9,2 %), онкологическая патология: 527 голов (7,4%), эндокринологическая патология: 411 голов (5,8%), отравления: 336 голов (4,7%), болезни нервной системы: 213 голов (3,1%), акушерско-гинекологическая патология: 126 головы (1,7%), офтальмологическая патология: 68 голов (1,1%), стоматологическая патология: 53 головы (0,9%). Исходя из вышесказанного становится очевидным, что заболевания сердечно-сосудистой системы встречаются в 17,4 % случаев, что диктует необходимость дальнейшего анализа кардиологической патологии с целью совершенствования лечебных мероприятий (диаграмма 4).

Диаграмма 4. Структура патологии сердечно-сосудистой системы собак



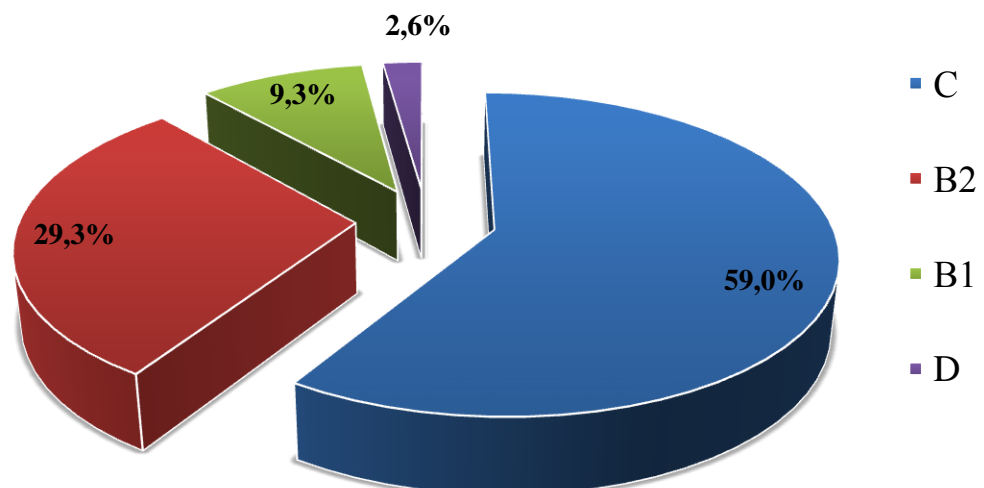
Анализ структуры заболевания сердечно-сосудистой системы показал, что 70,0 % кардиологической патологии пришлось на эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов (865 голов), 13,0% - аритмию без морфологических признаков заболеваний сердца (160 голов), врожденные пороки сердца - 10,0% (123 головы), дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) – 1,2% (15 голов), аритмогенную дисплазию правого желудочка - 3,1% (38 голов), миокардит – 2,2% (28 голов), гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП) - 0,6% (7 голов). Таким образом, мы выяснили, что эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов - самая частая патология среди заболеваний сердечно-сосудистой системы собак в южной части Московской области.

Следующим этапом статистического исследования стал анализ структуры эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов (диаграмма 5), благодаря которому, мы установили, что поражение митрального клапана встречается в 87,4% случаев (756 голов), а недостаточность трикуспидального клапана в 12,6% случаев (109 голов). Таким образом, недостаточность левого атриовентрикулярного клапана превалирует над недостаточностью правого атриовентрикулярного клапана.



Анализ заболеваемости собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов, в соответствии с классификацией хронической сердечной недостаточности ACVIM (Американского Колледжа Ветеринарной и Интеральной медицины) (С.Е. Atkins, 2009; С.Е. Atkins, 2012; Н.Г. Козловская, 2013; В.К. Илларионова, 2014) (диаграмма 6) показал, что самый высокий процент 59,0% (511 голов собак) приходится на стадию С хронической сердечной недостаточности в результате эндокардиоза АВ-клапанов, 29,3 % (254 головы) на стадию В2, 9,3% (81 голова) на стадию В1, и на стадию D пришлось 2,6 % (19 голов). Данный анализ показал, что чаще на приём доставляют животных с эндокардиозом АВ-клапанов на стадии С, то есть с клиническими проявлениями, которым назначена стандартная терапия сердечно-сосудистыми препаратами, и достигнута компенсация. Но и животных, у которых выявлены структурные изменения клапанного аппарата сердца с кардиомегалиями и без клинических проявлений, также достаточно много (29,3%). Стадию А мы в своём исследовании не учитывали, так как всем пациентам обращающимся в клинику за ветеринарной помощью с высоким риском развития сердечных заболеваний, у которых в момент приёма ветеринарного врача отсутствовали опознаваемые структурные нарушения сердца, рекомендовали диспансеризацию 1 раз в 12 месяцев.

Диаграмма 6. Стадия ХСН в результате эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов собак



В дальнейшей своей работе мы определили породы собак, у которых выявлены структурные изменения клапанного аппарата сердца с кардиомегалиями и без клинических проявлений, то есть доклиническая стадия эндокардиоза АВ-клапанов (диаграмма 7).

Диаграмма 7. Породный состав собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии.



Проведя анализ диаграммы 7 мы установили, что инцидентность поражения атриовентрикулярных клапанов без клинических проявлений, проявилась в следующем порядке: такса (23,0% - 58 голов), йоркширский терьер (21,0% - 53 головы), русский той-терьер (14,1% - 36 голов), померанский шпиц (13,0% - 33 головы), чихуахуа (12,2 % - 31 голова), пекинес (10,0% - 25 голов), кавалер-кинг-чарльз-спаниель (3,0% - 7 голов), пудель (1,3% - 5 голов), метисы (1,0% - 3 головы), китайская хохлатая (1,1% - 2 головы), вельш-корги (0,3% - 1 голова).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что явной породной предрасположенности не просматривалось. Но тот факт, что эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов - это заболевание мелких пород очевидно. Следует заметить, что при проведении исследования мы не обнаружили данную патологию у крупных пород собак. Мы не можем точно утверждать, что именно эти породы предрасположены к изменениям атриовентрикулярных клапанов только потому, что исследование было проведено на территории лишь юга Московской области, и возможно эти породы более популярны среди владельцев данного региона, чем другие.

Для выявления предрасполагающих факторов к эндокардиозу атриовентрикулярных клапанов нами были проанализированы условия содержания и кормления животных на доклинической стадии болезни.

Собаки с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии (13,2 %) содержались в домашних условиях и редко выходили на улицу, (14,8 %) имели ограниченно-выгульное содержание, то есть посещали улицу лишь 15 минут утром и 30 минут вечером и 72,0 % регулярно посещали улицу и имели свободно-выгульное содержание. Однозначно утверждать, что предрасполагающим к развитию болезни фактором у собак, имеющих свободно-выгульное содержание мы не можем, из-за того, что все исследованные животные в той или иной степени имели контакт с улицей.

При анализе рациона нами были выделены следующие группы животных: кормление готовыми коммерческими кормами 54,2% и получающих корм, приготовленный хозяевами 46,8%. Мы не увидели связи кормления и возникновения доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов.

На следующем этапе мы проанализировали половой состав животных, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов без клинических проявлений и выявили, что основную группу больных собак составили самцы (как кастрированные, так и нет) 63,3 %, у самок (как кастрированных, так и нет) частота встречаемости этой патологии составила 36,7% случаев.

Анализ проделанной работы позволяет утверждать, что чаще на прием в клинику «Крошка Енот» городов Пушкино и Серпухов поступают собаки (55,0%) с незаразной патологией в основном хирургического профиля. На долю сердечно-сосудистых заболеваний приходится 17,4 % от общей незаразной патологии. Эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов встречается в 70,0% случаев из всей кардиологической патологии. По сравнению с трикуспидальной недостаточностью, митральная недостаточность превалирует (87,4 % случаев). В соответствии с классификацией хронической сердечной недостаточности ACVIM (Американского Колледжа Ветеринарной и Интеральной медицины), у 59,0% собак отметили стадию C, а у 29,3% стадию B2. У которых выявлены структурные изменения клапанного аппарата сердца с кардиомегалией и без клинических проявлений. В основном это были собаки мелких пород, такие как такса (23,0%), йоркширский терьер (21,0%) , русский той-терьер (14,1%) . Все исследуемые животные в той или иной мере имели непосредственный контакт с улицей. Получали кормление, как готовыми коммерческими рационами, так и пищей, приготовленной хозяевами. Самцы болели чаще (63,3%) чем самки (36,7%).

3.2. Динамика клинико-гематологических изменений у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии

При сборе анамнеза до начала терапии выявили, что все собаки имели разную породную принадлежность. Вакцинация и дегельминтизация владельцами проводилась своевременно. Жалоб на состояние животных на момент первичного осмотра от владельцев не поступало. Кашель отсутствовал как в покое, так и при нагрузке. Обмороки у животных не отмечались. Аппетит у всех животных был хороший. Физическую нагрузку все животные переносили отлично.

При клиническом исследовании до начала терапии выявили, что ректальная температура соответствовала референсным величинам и составляла в среднем 38,5 °С (38,1-39,0°С). Цвет слизистых оболочек был бледно-розовый. Скорость наполнения капилляров не превышал одной секунды.

Артериальное давление у всех животных до начала терапии и через 1 и 2 недели исследования находилось в пределах референсных величин у всех животных во всех группах.

Частота сердечных сокращений от 85 до 115 ударов в минуту. У 12 собак пульс был аритмичный, вследствие дыхательной аритмии. У 3 собак выявлены экстрасистолы. А у остальных 60 животных пульс был ритмичный, умеренный по напряжению и наполнению.

Асцита и периферических отеков выявлено не было. Трахеальный рефлекс у всех животных был отрицательный. Дыхание по типу было смешанным, нормальным по глубине, ритмичное. Одышку в процессе исследования не отмечали.

Однако, сердечный толчок диффузный и ослабленный был выявлен у всех исследованных животных.

Частота дыхательных движений была от 17 до 23 в минуту, что соответствовало рамкам референсных величин.

При аускультации сердца у всех собак был отмечен холосистолический шум: у 3 животных в точке *puncta optima* правого атриовентрикулярного (трехстворчатого) клапана – в четвертом межреберье справа на уровне грудино – реберных сочленений, у 75 в точке *puncta optima* левого атриовентрикулярного (митрального) клапана – в пятом межреберье слева на уровне грудино – реберных сочленений; который не сливался с первым и вторым тонами, по градации был различен от 1/6 до 3/6, по конфигурации плато (шум одинаков во всей фазе), различной громкости. Сила шума находилась в прямой зависимости от размеров левого предсердия, в случае поражения левого атриовентрикулярного клапана или правого предсердия в случае поражения правого атриовентрикулярного клапана – чем больше сила, тем больше дефект. Первый тон сердца у всех животных был приглушен в результате неполного смыкания створок клапана или левого или правого атриовентрикулярного. Акцента второго тона на аорте или легочной артерии не было выявлено ни у одного животного. Дополнительных третьего и четвертого тонов определено не было.

При перкуссии области сердца относительная тупость верхней границы у всех животных определялась до линии плечевого сустава, задняя граница была смещена до 8 ребра.

При перкуссии легких участков притупления выявлено не было. Звук был ясный, легочной.

При проведении аускультации легких, хрипов выявлено не было. Отмечали везикулярное дыхание по всем полям легких.

Гематологические изменения при эндокардиозе не является патогномоничными, но обязательны для дифференциальной диагностики и исключения экстракардиальных заболеваний.

При проведении гематологического исследования до лечения у всех животных мы не обнаружили существенных изменений (таблица 1).

При контрольном исследовании через 6 месяцев из анамнеза установили, что у 12 животных (7 голов первой группы (28,0%), 5 голов 2 группы (20,0%)) владельцы отмечали кашель в утренние часы и при активной физической нагрузке, которая в свою очередь снизилась. Также отмечена одышка при активной физической нагрузке и сильном эмоциональном возбуждении. Аппетит у животных был снижен.

При клиническом осмотре отмечен аритмичный пульс у 15 собак (7 голов первой группы, 3 головы второй группы и 5 голов третьей группы), который был обусловлен дыхательной аритмией, у 6 собак (2 головы первой группы, 4 головы второй группы) были выявлены экстрасистолы. У остальных 54 животных пульс был ритмичен, умерен по напряжению и наполнению. Владельцы 12 животных (7 голов первой группы, 5 голов 2 группы) отмечали тахипноэ во сне животного в среднем 32-38 дыхательных движений в минуту. У 63 животных данный показатель не изменился (диаграмма 8).

Артериальное давление у всех животных во всех группах находилось в пределах референсных величин.

При аускультации сердца был отмечен холосистолический шум у 75 животных в точке *puncta optima* левого атриовентрикулярного (митрального) клапана – в пятом межреберье слева на уровне грудино – реберных сочленений, а у 3 животных дополнительный холосистолический шум в точке *puncta optima* правого атриовентрикулярного (трехстворчатого) клапана – в четвертом межреберье справа на уровне грудино – реберных сочленений. По градации громкости шум у 12 животных (7 голов в первой группе, 5 голов во второй группе) был от 3/6 до 4/6, у остальных 63 животных от 1/6 до 3/6.

Таблица 1 - Динамика гематологических показателей при терапии собак с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии (n=25, M ± m, P)

| Показатели | Референсные значения (М.А. Медведева, 2008) | До начала лечения | | | 6 месяцев терапии | | | 12 месяцев терапии | | |
|---|--|-------------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|
| | | Группы животных | | | Группы животных | | | Группы животных | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Гематокрит (PCV), % | 37-55 | 45,4±1,5 | 43,2±1,7 | 48,3±2,1 | 43,8±1,5 | 49,1±1,9 | 47,2±1,2 | 39,4±2,6 | 45,2±1,9 | 49,2±2,3 |
| Гемоглобин (HGB), г/л | 120-180 | 140,3± 3,4 | 138,6± 3,2 | 151,4± 3,8 | 153,7± 3,2 | 149,4± 2,6 | 151,9± 2,8 | 152,4± 3,8 | 148,8± 2,9 | 149,1± 3,7 |
| Эритроциты (RBC), *10 ¹² /л | 6,0-7,5 | 6,9±1,3 | 6,7±0,6 | 6,6±1,1 | 6,3±0,7 | 6,5±0,9 | 6,9±1,1 | 6,4±0,9 | 6,6±0,8 | 6,5±0,3 |
| Лейкоциты (WBC), *10 ⁹ /л | 8,5-10,5 | 9,3±1,2 | 9,8±0,9 | 8,9±1,1 | 9,1±1,1 | 9,4±0,8 | 9,4±0,6 | 9,2±0,7 | 9,3±1,1 | 9,1±0,7 |

Продолжение таблицы 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|--|---------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| П, (NEUT), % | 1-6 | 4,1±0,6 | 3,9±1,2 | 4,0±0,7 | 4,3±0,2 | 4,1±0,3 | 4,2±0,2 | 4,0±0,8 | 4,3±0,2 | 4,2±0,4 |
| С, (NEUT), % | 40-71 | 55,5±1,2 | 48,2±1,8 | 61,5±2,3 | 59,2±1,7 | 51,6±1,3 | 57,4±2,5 | 50,2±3,0 | 60,5±1,7 | 59,5±1,2 |
| Эозинофилы(Е OS), % | 2-9 | 7,4±0,1 | 4,8±0,7 | 6,2±0,5 | 4,7±0,8 | 5,1±1,3 | 6,1±0,7 | 6,5±0,6 | 5,8±0,3 | 6,3±1,3 |
| Моноциты (MONO), % | 1-5 | 2,3±0,8 | 3,3±0,4 | 4,3±0,9 | 3,1±0,6 | 4,2±0,3 | 3,8±0,9 | 4,6±0,7 | 3,6±0,1 | 4,5±0,4 |
| Базофилы (BAS), % | 0-1 | 0±0,3 | 0±0,5 | 0±0,2 | 0±0,4 | 0±0,3 | 0±0,4 | 0±0,5 | 0±0,6 | 0±0,5 |
| Лимфоциты (LYM), % | 21-40 | 34,2±2,1 | 29,4±1,2 | 35,8±2,4 | 29,6±1,8 | 26,1±2,1 | 31,6±1,4 | 28,4±2,3 | 29,3±1,8 | 31,9±1,3 |
| Тромбоциты (PLT), *10 ⁹ /л | 200-600 | 356,3± 11,5 | 421,2± 23,5 | 312,6± 19,3 | 513,4± 26,4* | 236,8± 17,3* | 459,3± 11,8* | 287,1± 10,3* | 467,2± 12,8* | 276,1± 13,2* |

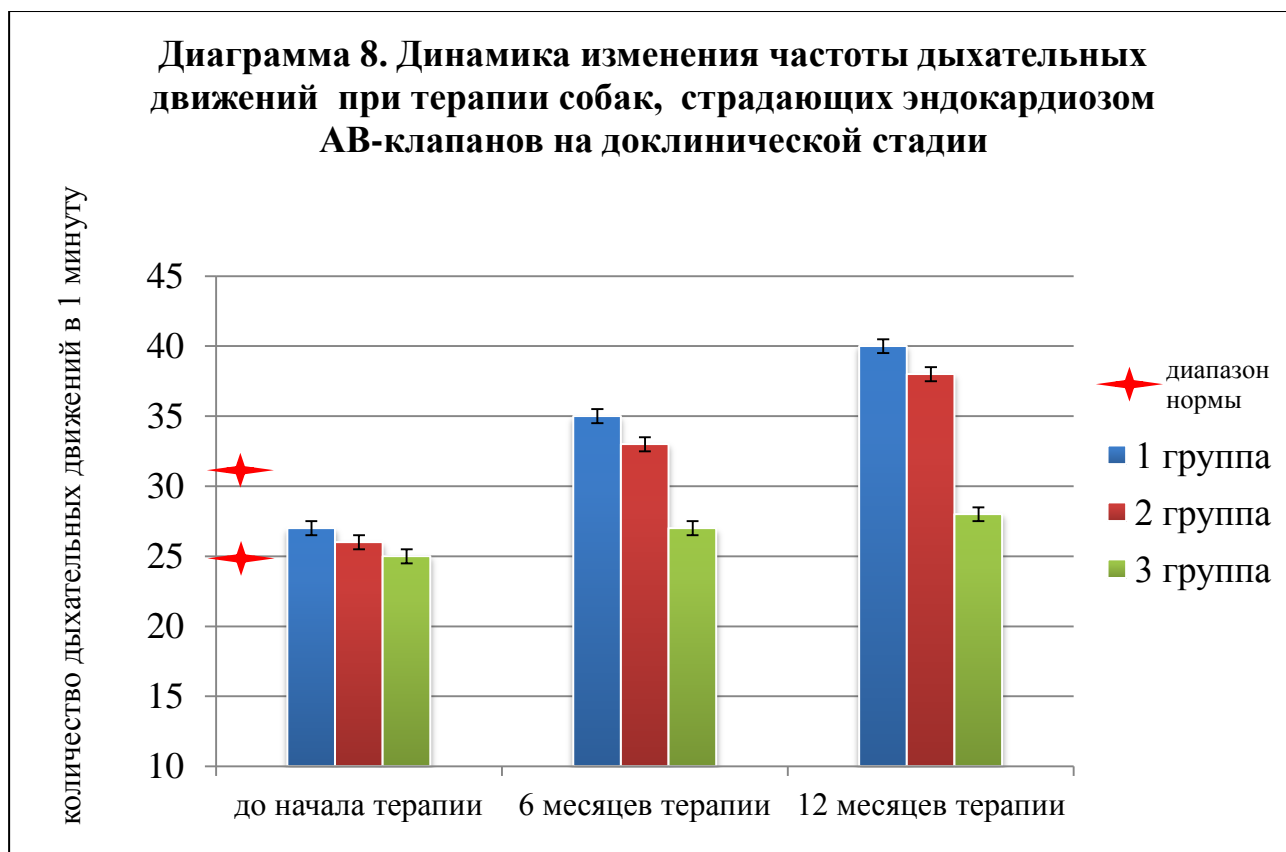
Примечание: статистическая значимость различий (при $p \leq 0,05$) с более ранним сроком исследования обозначена *

Гематологические показатели на этом этапе исследования во всех группах существенно не отличались от данных референсных значений (таблица 1).

Через 12 месяцев наблюдения при сборе анамнеза нами установлено, что владельцы отмечали у 24 животных (16 голов в первой группе (64,0%) и 8 голов во второй (32,0%)) наличие кашля в покое и при малой физической нагрузке, одышку, как в покое, так и при физической нагрузке и эмоциональном возбуждении. Аппетит у всех животных был снижен. У 1 животного из третьей группы (4,0%) появился кашель в утренние часы и при активной физической нагрузке.

При клиническом исследовании отмечали следующие изменения: пульс также оставался аритмичен у 15 собак (7 голов первой группы, 3 головы второй группы и 5 голов третьей группы) и обусловлен дыхательной аритмией. У 6 собак (2 головы первой группы, 4 головы второй группы) были выявлены экстрасистолы. У остальных 54 животных пульс был ритмичен, умерен по напряжению и наполнению. Владельцы 25 животных (16 голов первой группы, 8 голов 2, и 1 голова третьей) отмечали увеличение частоты дыхательных движений во сне животного в среднем 40,3 дыхательных движений. У 45 животных данный показатель оставался в рамках референсных величин (диаграмма 8).

Артериальное давление у всех животных во всех группах находилось в пределах референсных величин.

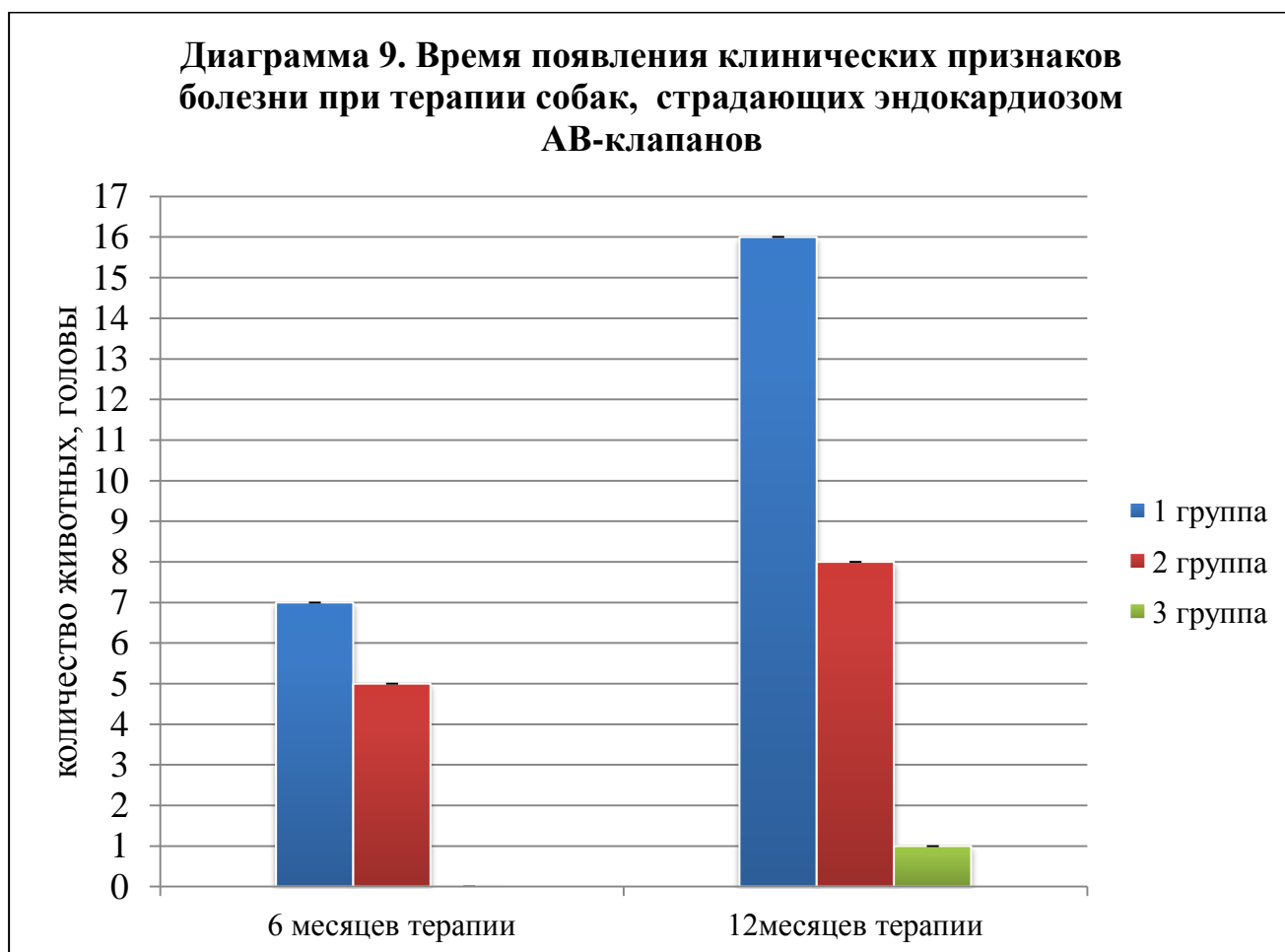


При аускультации сердца был отмечен холосистолический шум у 75 животных в точке *puncta optima* левого атриовентрикулярного (митрального) клапана – в пятом межреберье слева на уровне грудино – реберных сочленений, а у 3 животных дополнительный холосистолический шум в точке *puncta optima* правого атриовентрикулярного (трехстворчатого) клапана – в четвертом межреберье справа на уровне грудинно – реберных сочленений. По градации громкости шум у 25 животных (16 голов в первой группе, 8 голов во второй и 1 головы третьей) был от 3/6 до 4/6, у остальных 45 животных от 1/6 до 3/6.

При проведении гематологического исследования к этому сроку у всех исследуемых животных все показатели находились в пределах референсных значений (таблица 1).

Анализ проделанной работы позволяет предположить, что в первой группе собак клинические признаки болезни проявились намного раньше, чем в остальных двух группах и количество животных с клиническим проявлением

заболевания было больше. В частности из 25 голов исследуемых животных в первой группе признаки клинического проявления болезни зафиксированы через 6 месяцев исследования у 7 голов, а через 12 месяцев у 16 голов. Во второй группе подопытных через 6 месяцев появились клинические признаки у 5 голов, а через 12 месяцев у 8 голов животных. В третьей группе через 6 месяцев терапии клинической картины не было ни у одного животного. Только через 12 месяцев у 1 животного появились первые признаки заболевания (диаграмма 9). Артериальное давление у всех животных во всех группах в процессе всего исследования находилось в пределах референсных величин.



Заметные гематологические изменения отсутствовали, поскольку, очевидно, ещё не были исчерпаны все компенсаторные возможности организма.

3.3. Динамика биохимических изменений в сыворотке крови у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии

Биохимические исследования сыворотки крови собак проводили не только для мониторинга маркеров сердечно-сосудистой системы, но и контроля состояния печени, поджелудочной железы, почек. С этой же целью был исследован электролитный состав сыворотки крови.

При биохимическом исследовании сыворотки крови у обследуемых животных выявили определенные изменения, отраженные в таблице 2.

Таблица 2 - Динамика биохимических показателей при терапии собак с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии (n=25, M ± m, P)

| Показатели | Референсные значения (М.А. Медведева, 2008; Ш. Ваден, 2013) | До начала лечения | | | 6 месяцев терапии | | | 12 месяцев терапии | | |
|-----------------------|--|-------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|---------------|--------------------|----------------|----------------|
| | | Группы животных | | | Группы животных | | | Группы животных | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Калий (К), ммоль/л | 3,5-5,1 | 4,3± 0,40 | 3,8± 0,51 | 4,6± 0,61 | 4,6± 0,82 | 4,9± 0,68 | 4,1± 0,28 | 4,1± 0,92 | 4,4± 0,96 | 4,7± 0,53 |
| Кальций (Са), ммоль/л | 2,3-3,3 | 2,9± 0,71 | 2,6± 0,52 | 2,5± 0,72 | 2,6± 0,23 | 2,7± 0,34 | 3,2± 0,21 | 2,8± 0,13 | 2,4± 0,62 | 2,8± 0,83 |
| Магний (Mg), ммоль/л | 0,8-1,4 | 0,95± 0,03 | 1,12± 0,02 | 0,98± 0,08 | 0,92± 0,07 | 0,96± 0,04 | 0,94± 0,09 | 0,95± 0,04 | 1,14± 0,08 | 0,97± 0,04 |
| Фосфор (P), ммоль/л | 1,1-3,0 | 1,8± 0,03 | 1,5± 0,09 | 1,9± 0,08 | 2,3± 0,08 | 1,7± 0,07 | 2,1± 0,04 | 2,6± 0,09 | 2,1± 0,03 | 1,9± 0,09 |
| Хлор (Cl), ммоль/л | 96,0-118,0 | 105,7± 0,84 | 112,6± 0,72 | 109,3± 0,35 | 107,2± 0,68 | 110,5± 0,69 | 99,8± 0,36 | 109,3± 0,44 | 111,6± 0,69 | 104,3± 0,52 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|-------------------------------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| Натрий (Na), ммоль/л | 140,0- 150,0 | 168,4± 1,08 | 163,8± 1,32 | 169,6± 1,03 | 163,2± 0,96 | 146,5± 0,78* | 144,6± 1,01* | 158,8± 0,84 | 153,3± 0,79* | 145,2± 0,96 |
| Глюкоза (Glu), ммоль/л | 4,3-7,3 | 5,58± 0,68 | 5,41± 0,83 | 5,28± 0,75 | 6,18± 0,21 | 5,45± 0,63 | 5,74± 0,35 | 5,34± 0,76 | 5,86± 0,45 | 5,76± 0,69 |
| Амилаза (Amy), U/L | 685,0- 1800,0 | 936,2± 11,3 | 1006,6± 16,8 | 885,1± 12,7 | 1027,9± 9,3 | 982,4± 13,1 | 1118,9± 19,2 | 949,4± 16,3 | 1058,6± 12,1 | 975,5± 14,8 |
| Общий белок (TP), г/л | 40,0-73,0 | 59,3± 0,95 | 60,8± 0,73 | 61,4± 0,56 | 61,2± 0,53 | 58,3± 0,46 | 59,8± 0,82 | 57,1± 0,96 | 61,9± 0,59 | 59,8± 0,57 |
| Альбумин (ALB), г/л | 22,0-39,0 | 29,6± 0,84 | 31,4± 0,75 | 28,5± 0,62 | 28,4± 0,58 | 31,1± 0,32 | 29,5± 0,65 | 30,7± 0,56 | 28,1± 0,92 | 30,4± 0,63 |
| Креатинин (Crea), ммоль/л | 26,0-120,0 | 85,4± 0,85 | 89,2± 0,76 | 80,8± 0,65 | 94,5± 0,75 | 93,8± 0,85 | 85,4± 0,85 | 85,4± 0,85 | 85,4± 0,85 | 85,4± 0,85 |
| Мочевина (Urea), ммоль/л | 3,5-9,2 | 5,3± 0,32 | 5,8± 0,46 | 5,2± 0,23 | 5,4± 0,41 | 5,1± 0,48 | 6,2± 0,26 | 5,7± 0,22 | 6,1± 0,15 | 5,8± 0,21 |
| Общий билирубин (Tbill), ммоль/л | 3,0-13,5 | 6,3± 0,21 | 5,4± 0,34 | 6,1± 0,28 | 5,9± 0,23 | 6,1± 0,19 | 6,2± 0,17 | 6,1± 0,22 | 6,0± 0,19 | 5,9± 0,18 |

Продолжение таблицы 2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---------------------------------------|------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Аланинаминотрансфераза (АЛТ), U/L | 9,0-52,0 | 33,4± 4,18 | 39,6± 3,49 | 37,8± 3,28 | 35,7± 3,86 | 41,2± 3,54 | 35,8± 3,26 | 39,8± 3,58 | 37,4± 3,17 | 39,5± 3,16 |
| Аспаратаминотрансфераза (АСТ), U/L | 11,0-42,0 | 58,4± 1,25 | 63,2± 1,34 | 62,8± 1,28 | 48,3± 1,24* | 39,4± 1,31* | 35,2± 1,21* | 50,4± 1,32 | 47,1± 1,28* | 38,4± 1,26 |
| Креатинфосфокиназа, (КФК), U/L | 33,0-157,0 | 105,3± 1,13 | 159,2± 0,93 | 164,1± 0,86 | 84,5± 0,75* | 100,2± 1,12* | 130,7± 1,05* | 132,5± 1,15* | 163,2± 1,23* | 125,7± 1,14 |
| Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), U/L | 23,0-164,0 | 80,2± 1,25 | 179,4± 1,12 | 155,2± 1,32 | 103,4± 1,42* | 103,4± 1,19* | 143,8± 1,22* | 160,2± 1,23* | 122,4± 1,18* | 155,3± 1,27 |
| Коэффициент де Ритиса, у.е. | 1,0-1,3 | 1,74± 0,1 | 1,59± 0,1 | 1,66± 0,1 | 1,35± 0,1* | 0,95± 0,1* | 0,98± 0,1* | 1,26± 0,1 | 1,25± 0,1* | 0,97± 0,1 |

Примечание: статистическая значимость различий (при $p \leq 0,05$) с более ранним сроком исследования обозначена *

Из данных таблицы видно, что до начала терапии у животных всех трех групп отмечалось повышение уровня натрия ($168,4 \pm 1,08$ ммоль/л в 1 группе, $163,8 \pm 1,32$ ммоль/л во 2, $169,6 \pm 1,03$ ммоль/л в 3), что может быть обусловлено, на наш взгляд, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У животных с сочетанной хронической недостаточностью атриовентрикулярных клапанов во всех группах наблюдалось незначительное повышение общего белка и альбумина, но в целом по группам содержание общего белка и альбумина у остальных животных с монопатологией митрального клапана оставалось в пределах референсных значений (общий белок в 1 группе – $59,3 \pm 0,95$ г/л, во 2 – $60,8 \pm 0,73$ г/л, в 3 – $61,4 \pm 0,56$ г/л; альбумин в 1 группе – $29,6 \pm 0,84$ г/л, во 2 – $31,4 \pm 0,75$ г/л, в 3 – $28,5 \pm 0,62$ г/л), что возможно связано с небольшим застоем крови в большом круге кровообращения и умеренной дегидратацией. Также отмечено увеличение активности аспаратаминотрансферазы во всех исследуемых группах ($58,4 \pm 1,25$ U/L в 1 группе, $63,2 \pm 1,34$ U/L во 2, $62,8 \pm 1,28$ U/L в 3) (диаграмма 10), а следовательно и увеличение коэффициента де Ритиса соответственно во всех группах (1 группа – $1,74 \pm 0,1$, 2 – $1,59 \pm 0,1$, 3 – $1,66 \pm 0,1$) (диаграмма 13).

Активность креатинфосфокиназы была отмечена выше нормы во 2 группе ($159,2 \pm 0,93$ U/L) и в 3 группе ($164,1 \pm 0,86$ U/L) а в 1 группе находилась в пределах референсных значений ($105,3 \pm 1,13$ U/L) (диаграмма 11). Умеренное увеличение активности лактатдегидрогеназы было выявлено только во 2 группе ($179,4 \pm 1,12$ U/L) а в остальных исследуемых группах отличий от референсных значений не было (1 группа – $80,2 \pm 1,25$ U/L, 2 группа – $155,2 \pm 1,32$ U/L). Повышение активности АСТ в сыворотке крови во всех группах мы оценили как маркеры дегенеративных процессов в сердце. Остальные биохимические показатели находились в пределах референсных значений, что свидетельствует об отсутствии экстракардиальной патологии.

Диаграмма 10. Динамика активности АСТ при терапии собак, страдающих эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии

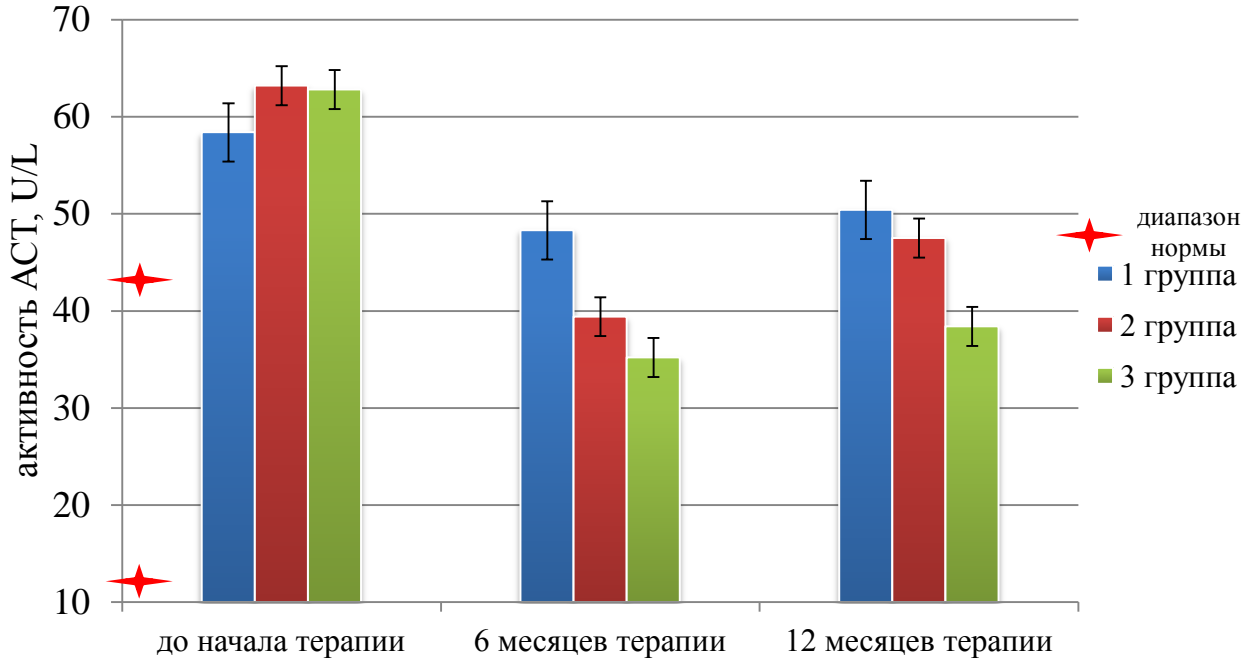


Диаграмма 11. Динамика активности КФК при терапии собак, страдающих эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии

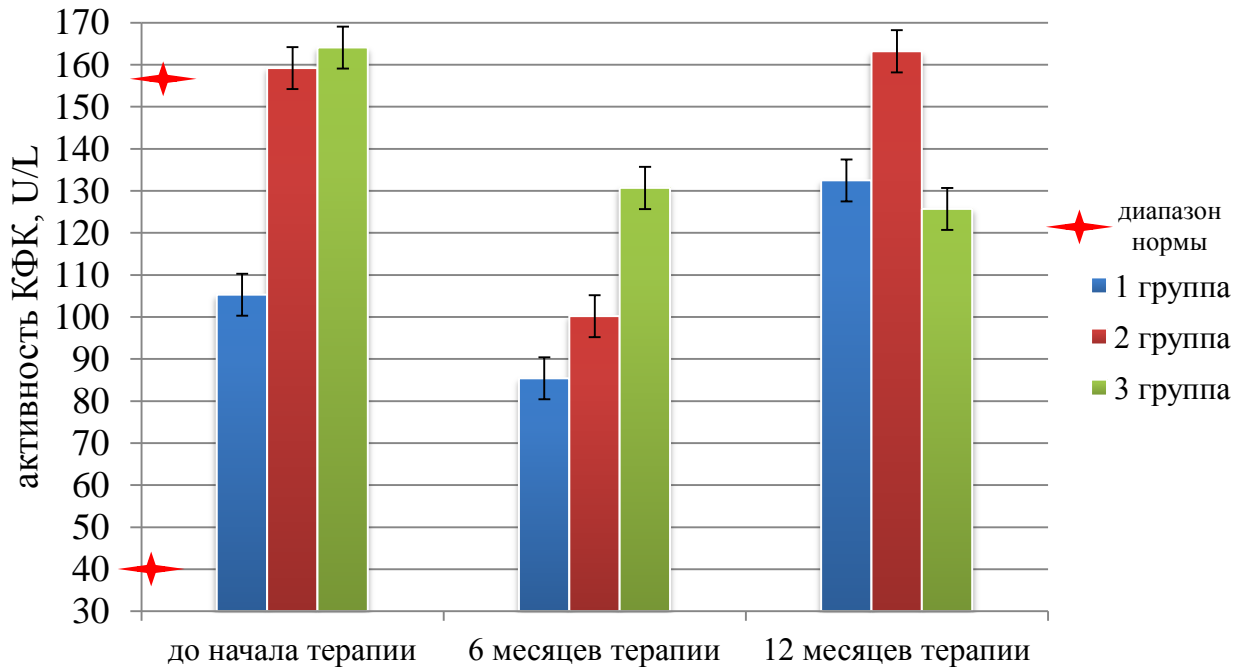


Диаграмма 12. Динамика активности ЛДГ при терапии собак, страдающих эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии

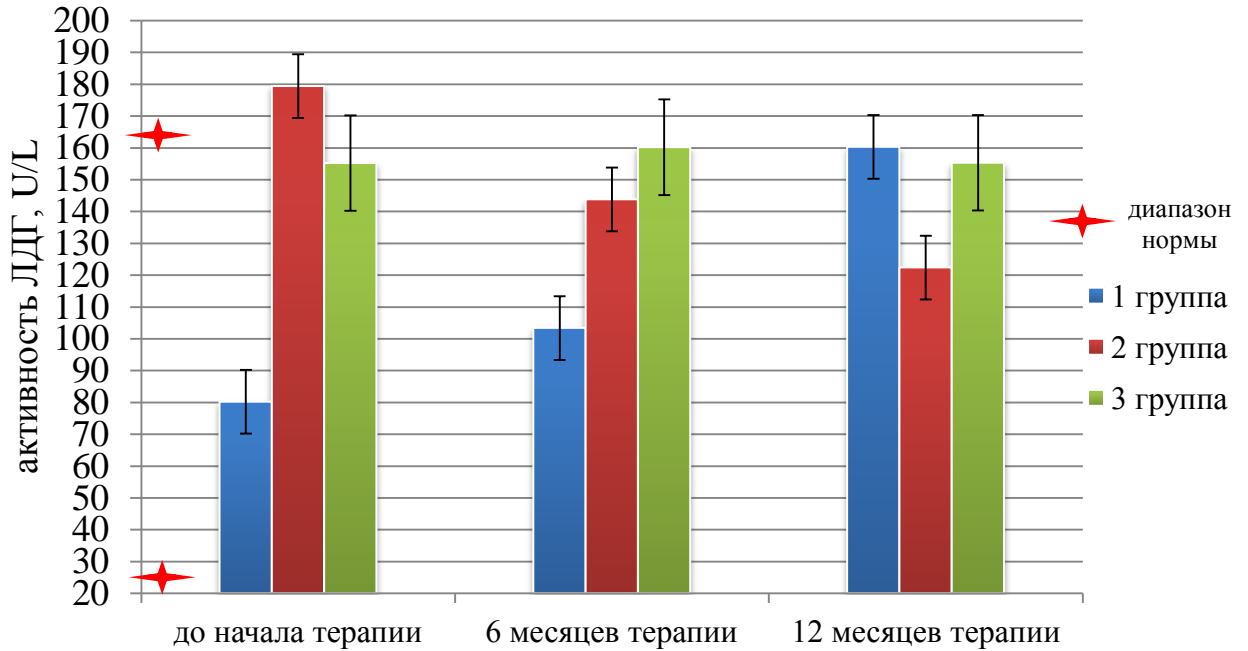
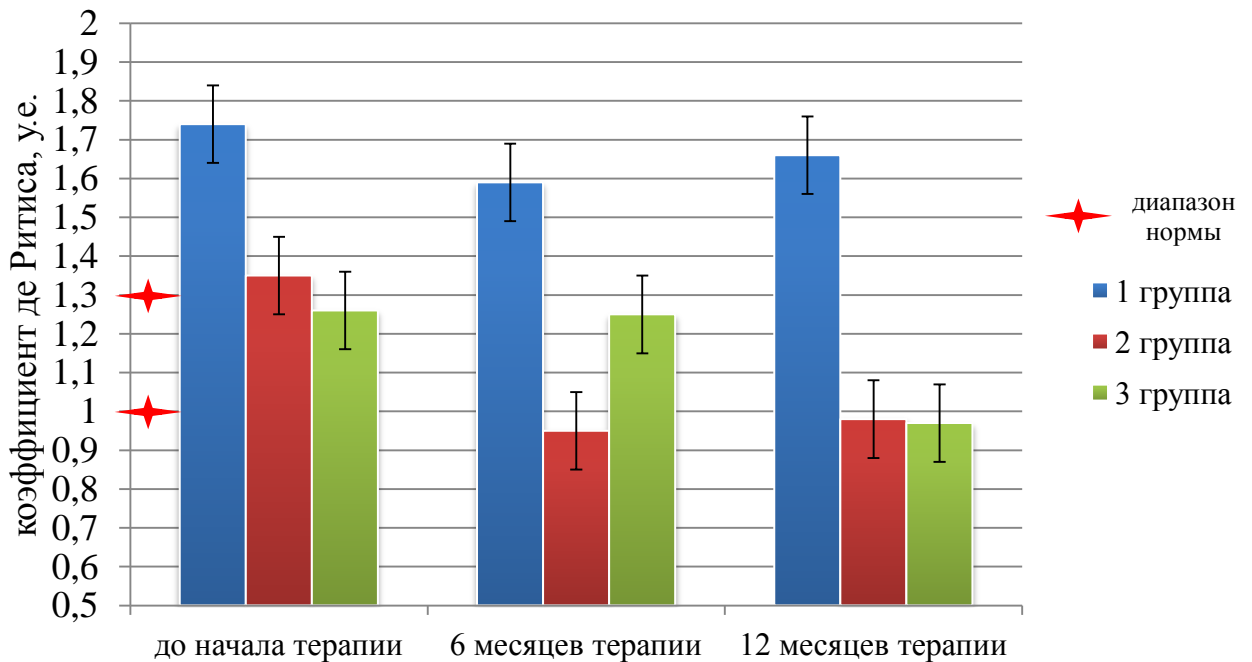


Диаграмма 13. Динамика изменения коэффициента де Ритиса при терапии собак, страдающих эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии



Через 6 месяцев от начала терапии при контрольном исследовании уровень натрия снизился во 2 и 3 группах ($146,5 \pm 0,78$ ммоль/л и $144,6 \pm 1,01$ ммоль/л соответственно), но в первой группе он остался повышенным ($163,2 \pm 0,96$ ммоль/л). У животных с сочетанной недостаточностью АВ-клапанов и с монопатологией митрального клапана во всех исследуемых группах общий белок и альбумин находился в рамках референсных значений (общий белок: 1 группа – $61,2 \pm 0,53$ г/л, 2 – $58,3 \pm 0,46$ г/л, 3 – $59,8 \pm 0,82$ г/л; альбумин: 1 группа – $28,4 \pm 0,58$ г/л, 2 – $31,1 \pm 0,32$ г/л, 3 – $29,5 \pm 0,65$ г/л). Повышение активности АСТ отмечали в 1 группе животных ($48,3 \pm 1,24$ U/L) во 2 и 3 группах животных отмечали уменьшение активности (2 группа – $39,4 \pm 1,31$ U/L, 3 группа – $35,2 \pm 1,21$ U/L) (диаграмма 10), а следовательно и уменьшение коэффициента де Ритиса во 2 и 3 группах (в 2 группе – $0,95 \pm 0,1$, в 3 группе – $0,98 \pm 0,1$) но в 1 группе он оставался повышенным ($1,35 \pm 0,1$) (диаграмма 13). Активность КФК во всех исследуемых группах находилась в пределах значений нормы (в 1 группе – $84,5 \pm 0,75$ U/L, во 2 группе – $100,2 \pm 1,12$ U/L, в 3 группе – $130,7 \pm 1,05$ U/L). В отличие от исследования в начале терапии, активность ЛДГ во 2 группе животных снизилась и находилась в рамках референсных значений ($143,4 \pm 1,19$ U/L). В 1 и 3 группах эти показатели по-прежнему не превышали референсные ($103,4 \pm 1,42$ U/L и $143,8 \pm 1,22$ U/L в 1 и 3 группах соответственно) (диаграмма 11). Остальные биохимические показатели не претерпели существенных изменений.

При контрольном исследовании через 12 месяцев отмечали по-прежнему повышение концентрации натрия сыворотки крови в 1 группе животных $158,8 \pm 0,84$ ммоль/л, во 2 группе $153,3 \pm 0,79$ ммоль/л, а в 3 отмечено снижение до референсных значений ($145,2 \pm 0,96$ ммоль/л). У собак с недостаточностью митрального и трикуспидального клапанов в первой и второй группах уровень альбумина и общего белка находился в умеренно повышенном значении, но в среднем по группам показатели не выходили за референсные значения (общий белок в 1 группе $57,1 \pm 0,96$ г/л, во 2 группе $61,9 \pm 0,59$ г/л; альбумин в 1 группе

30,7±0,56 г/л, во 2 – 28,1±0,92 г/л), в третьей группе показатели находились в физиологической норме. Также отмечалось повышение активности АСТ в 1 (50,4±1,32 U/L) и во 2 (47,1±1,28 U/L) но в 3 группе показатель не выходил за пределы референсных значений нормы (диаграмма 10). Соответственно расчетный коэффициент де Ритиса в 1 группе составил 1,26±0,1, во 2 группе 1,25±0,1 и в 3 группе 0,9 ±0,1(диаграмма 13). Уровень активности КФК в отличие от исследования проведенном через 6 месяцев терапии, незначительно увеличился во 2 группе исследуемых животных и составил 163,2±1,23 U/L, в первой и третьей группах показатель оставался в пределах диапазона физиологической нормы и составил в 1 группе 132,5±1,15 U/L, в 3 группе 125,7±1,14 U/L (диаграмма 11). Активность ЛДГ во всех группах исследования находилась в пределах физиологической нормы (1 группа – 160,2± 1,23 U/L, 2 группа - 122,4±1,18 U/L и 3 группа - 155,3±1,27 U/L) (диаграмма 12). Другие биохимические показатели находились на физиологическом уровне.

Таким образом, снижение активности трансаминаз, уровня альбумина, общего белка и коэффициента де Ритиса до физиологических значений в течение 12 месяцев в третьей группе позволило нам судить об уменьшении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и тем самым о снижении дальнейшего ремоделирования сердца. В первой и частично во второй группе эти процессы не ослабли. Применения схемы терапии, включающую ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и антагонист альдостерона, говорит о высокой терапевтической эффективности и определенном кардиопротекторном действии при обсуждаемой патологии.

3.4. Динамика рентгенографических изменений у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии

Трансторакальная рентгенография является одним из основных видов дополнительного инструментального исследования не только для диагностики сердечной патологии, но и оценки сосудов, дыхательных путей и легких. В своём исследовании мы придерживались разработанного нами авторского алгоритма оценки рентгеновских снимков. Рентгенографию проводили в правой латеральной и вентро-дорсальной проекциях.

В частности, определяли в правой латеральной проекции сердечную тень, её форму, границы, величину кардиостернального контакта, соприкосновение с диафрагмой. Расчетным путем определяли коэффициент Бьюкенена, кардиовертебральный индекс. Для оценки расположения трахеи расчетным путем определяли трахеовертебральный угол. Оценивали сосуды краниальных долей легких, при этом использовали метод триады «артерия-бронх-вена». Диаметр легочных вен, артерий и бронхов сравнивали с шириной четвертого ребра (J.W. Buchanan, 1995; В.Н. Митин, 2006; В.А. Купченко, 2010; Е.Н. Моисеев, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; Илларионова, 2014; М.В.С. Мартин, 2014; К.Н. Налетова, 2015; Е. Котэ, 2018).

В вентро-дорсальной проекции расчетным путем определяли кардиоторакальный и торакальный индексы. Оценивали сосуды каудальных долей легких, при этом использовали метод «квадрата» - пересечение сосудов и бронха с девятым ребром (Е.В. Бушарова, 2012; Ю.В. Кривова, 2014).

В двух проекциях оценивали локальную кардиомегалию по методу «циферблата часов» (Е.В. Бушарова, 2012; Е. Котэ, 2018).

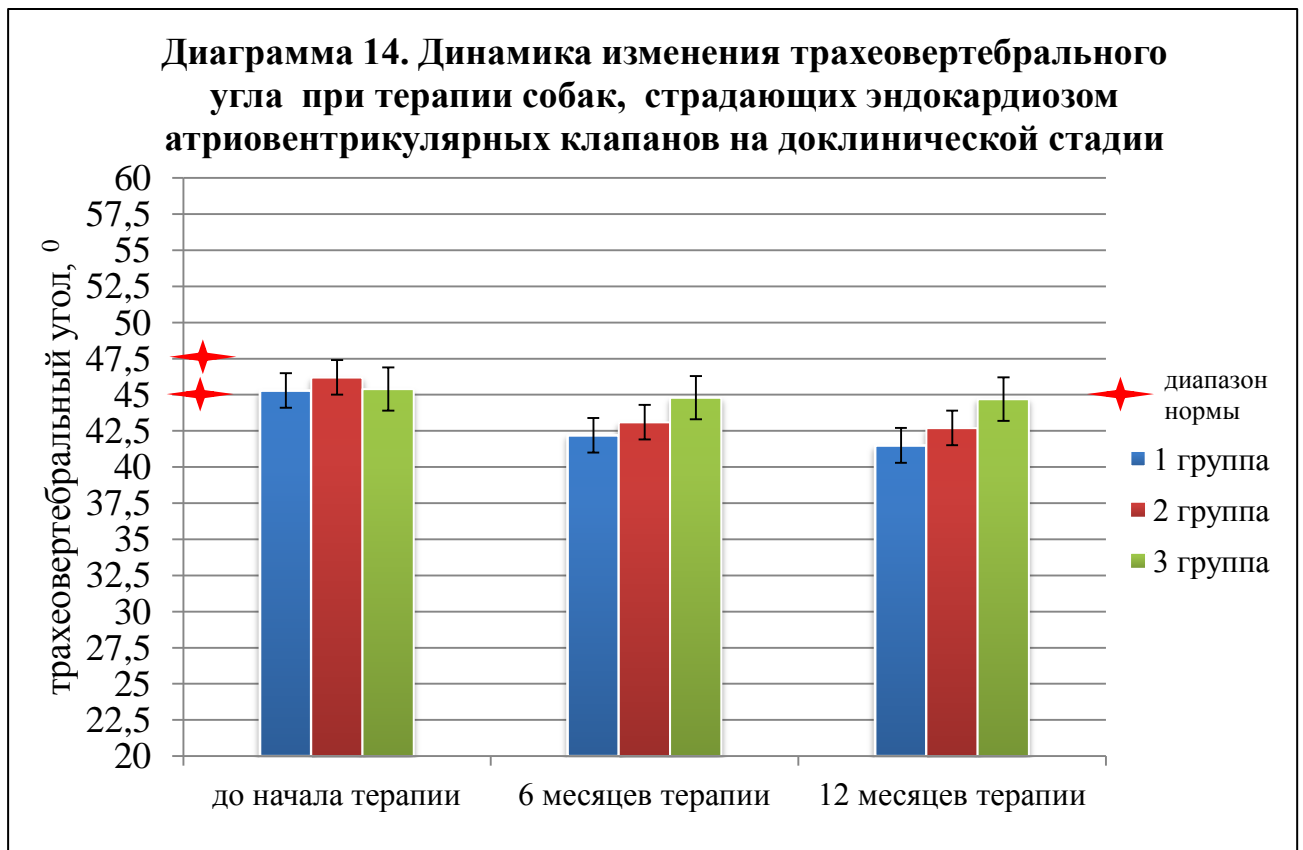
Полученные результаты расчетных показателей торакальной рентгенографии отражены в таблице 3

Таблица 3 - Динамика расчетных рентгенологических показателей при терапии собак с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии (n=25, M ± m, P)

| Показатели | Референсные значения (Е.В. Бушарова, 2012; М.В.С. Мартин, 2014) | До начала лечения | | | 6 месяцев терапии | | | 12 месяцев терапии | | |
|----------------------------------|--|-------------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|
| | | Группы животных | | | Группы животных | | | Группы животных | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Коэффициент Бьюкенена, у.е. | 9-10,5 | 12,4 ±0,1 | 12,6 ±0,3 | 12,4 ±0,4 | 12,8 ±0,2 | 12,8 ±0,1 | 12,3 ±0,4 | 12,9 ±0,1 | 12,8 ±0,2 | 12,4 ±0,1 |
| Кардиовертебральный индекс, у.е. | 8-10,5 | 12,3 ±0,1 | 12,5 ±0,3 | 12,3 ±0,2 | 12,6 ±0,3 | 12,6 ±0,1 | 12,4 ±0,2 | 12,9 ±0,2 | 12,7 ±0,4 | 12,5 ±0,1 |
| Трахеовертебральный угол, ° | 45 | 45,3 ±1,4 | 46,2 ±1,2 | 45,4 ±1,3 | 42,2 ±1,3* | 43,1 ±1,4 | 44,8 ±1,1 | 41,5 ±1,4 | 42,7 ±1,5 | 44,7 ±1,2 |
| Кардиоторакальный индекс, у.е. | 0,45-0,55 | 0,63 ±0,1 | 0,62 ±0,2 | 0,63 ±0,1 | 0,68 ±0,3 | 0,67 ±0,1 | 0,63 ±0,2 | 0,69 ±0,2 | 0,68 ±0,1 | 0,64 ±0,1 |
| Торакальный индекс, у.е. | 0,55-0,66 | 0,71 ±0,2 | 0,75 ±0,1 | 0,74 ±0,2 | 0,75 ±0,1 | 0,76 ±0,2 | 0,74 ±0,1 | 0,76 ±0,1 | 0,77 ±0,2 | 0,75 ±0,1 |

Примечание: статистическая значимость различий (при $p \leq 0,05$) с более ранним сроком исследования обозначена *

До начала лечения по результатам торакальной рентгенографии у всех животных во всех исследованных группах (100%) в правой латеральной проекции было выявлено, что сердечная тень хорошо визуализирована, границы чёткие расположены с 4 по 8 межреберье. Кардиостернальный контакт у всех животных составлял больше 3 межреберий. Коэффициент Бьюкенена в 1 группе составлял $12,4 \pm 0,1$ условные единицы, во второй $12,6 \pm 0,3$, в третьей $12,4 \pm 0,4$. Кардиовертебральный индекс в 1 группе составлял $12,3 \pm 0,1$ условные единицы, во 2 – $12,5 \pm 0,3$, в 3- $12,3 \pm 0,2$. Трахеовертебральный угол в 1 группе составлял $45,3 \pm 1,4^{\circ}$, во 2 – $46,2 \pm 1,2^{\circ}$, в 3 – $45,4 \pm 1,3^{\circ}$ (диаграмма 14), что в сумме указывало на наличие общей кардиомегалии (рисунок 8) . Локальная кардиомегалия, по методу «циферблата часов», определялась в районе 12- 3 часов, что указывало на гипертрофию левого предсердия. Диаметр артерии краниальных долей легких был равен диаметру вены и диаметру бронха, по толщине, совпадали с шириной четвертого ребра. Данное состояние мы оценили, как отсутствие застойных явлений в легких.



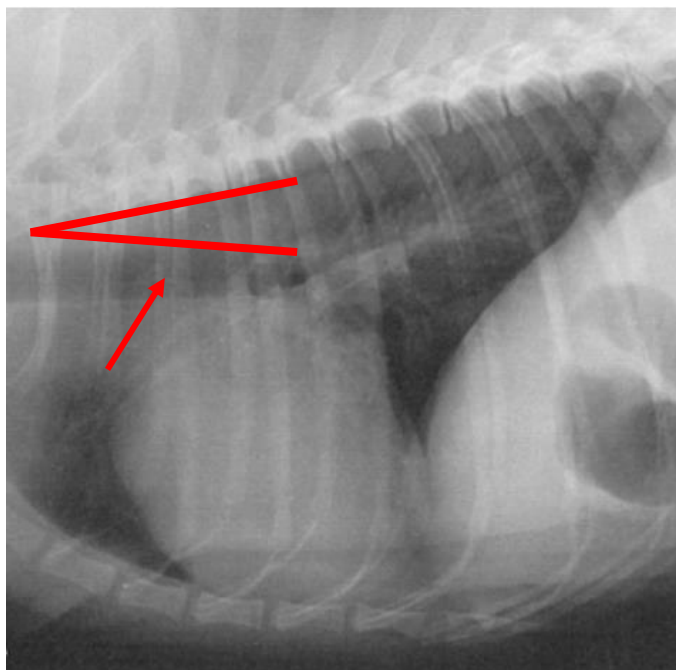


Рисунок 8 - Рентгенограмма собаки с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии в правой латеральной проекции. Стрелой указан трахеовертебральный угол.

В вентро-дорсальной проекции в исследованных группах у всех животных (100,0%) по методу «циферблата часов» была выявлена локальная кардиомегалия в секторе 2-3 часов, что указывало на гипертрофию левого предсердия. Кардиоторакальный индекс составил в 1 группе $0,63 \pm 0,1$ условные единицы, во 2 – $0,62 \pm 0,2$, в 3 – $0,63 \pm 0,1$. Торакальный индекс составил в 1 группе $0,71 \pm 0,2$ условные единицы, во 2 – $0,75 \pm 0,1$, в 3 – $0,74 \pm 0,2$, что также указывало на кардиомегалию. Диаметр артерии каудальных долей легких был равен диаметру вены и диаметру бронха, по толщине при использовании метода «квадрата», были равны девятому ребру, что в свою очередь подтверждало отсутствие застойных явлений в легких, так же, как и в правой латеральной проекции (диаграмма 15).



При контрольном исследовании через 6 месяцев в правой латеральной проекции во всех группах у исследованных животных было установлено, что сердечная тень хорошо визуализирована, границы чёткие, расположены с 4 по 8 межреберье. Кардиостернальный контакт у всех животных составил больше 3 межреберий. Коэффициент Бьюкенена в 1 группе составил $12,8 \pm 0,2$ условные единицы, во второй $12,8 \pm 0,1$, в третьей $12,3 \pm 0,4$. Кардиовертебральный индекс в 1 группе составлял $12,6 \pm 0,3$ условные единицы, во 2 - $12,6 \pm 0,1$ условные единицы, в 3 - $12,4 \pm 0,2$ условные единицы. Трахеовертебральный угол в 1 группе составил $42,2 \pm 1,3^{\circ}$, во 2 - $43,1 \pm 1,4^{\circ}$, что указывало на наличие дорсальной элевации трахеи и левого главного бронха, вследствие локального увеличения левого предсердия, что позже подтвердилось методом «циферблата часов», где локальная кардиомегалия определялась в секторе 12-3 часов. Однако в третьей группе угол существенно не изменился и составил $44,8 \pm 1,0^{\circ}$ (диаграмма 14), но локальная кардиомегалия по методу «циферблата часов» была также определена в секторе 12-3 часов. Диаметр артерии краниальных долей легких был равен диаметру вены и диаметру бронха, по толщине, совпадали с шириной четвертого

ребра, что, как и ранее было отмечено, свидетельствует об отсутствии застойных явлений в краниальных отделах легких.

В вентро-дорсальной проекции во всех исследованных группах у всех животных (100,0%) по методу «циферблата часов» была выявлена локальная кардиомегалия в секторе 2-3 часов, что указывало на гипертрофию левого предсердия. Кардиоторакальный индекс составил в 1 группе $0,68 \pm 0,3$ условные единицы, во 2 – $0,67 \pm 0,1$, в 3 – $0,63 \pm 0,2$. Торакальный индекс составил в 1 группе $0,75 \pm 0,1$ условные единицы, во 2 – $0,76 \pm 0,2$, в 3 – $0,74 \pm 0,1$. Диаметр артерии каудальных долей легких у всех животных был равен диаметру бронха, диаметр вены у 12 животных (7 голов 1 группы, 5 голов 2 группы) был толще диаметра артерии и бронха. Соответственно, общая толщина при использовании метода «квадрата», триады «артерия-бронх-вена» - превышала ширину девятого ребра, что мы расценили как явления застойного характера в каудальных отделах легких (диаграмма 15).

При исследовании через 12 месяцев терапии в правой латеральной проекции во всех группах у всех исследованных животных (100,0%) было выявлено, что сердечная тень хорошо визуализировалась, границы чёткие, расположены с 4 по 8 межреберье. Кардиостернальный контакт у всех животных составлял больше 3 межреберий. Коэффициент Бьюкенена в 1 группе составил $12,9 \pm 0,1$ условные единицы, во второй $12,8 \pm 0,2$, в третьей $12,4 \pm 0,1$. Кардиовертебральный индекс в 1 группе составил $12,9 \pm 0,2$ условные единицы, во 2 – $12,7 \pm 0,4$, в 3 - $12,5 \pm 0,1$. Трахеовертебральный угол в первой и второй группах был менее чем при контрольном исследовании через 6 месяцев и в среднем по группам составил в 1- $41,5 \pm 1,4^{\circ}$, во 2 – $42,7 \pm 1,5^{\circ}$, что указывало на наличие дорсальной элевации трахеи и левого главного бронха вследствие локального увеличения левого предсердия (рисунок 9) (диаграмма 14), что позже подтвердилось методом «циферблата часов», при котором локальное увеличение сердечной тени было выявлено в секторе 12-3 часов. В третьей группе по-прежнему не было явного

изменения данного параметра, который составил $44,7 \pm 1,2^0$, но также отмечалась локальная кардиомегалия в секторе 12-3 часов по методу «циферблата часов». Диаметр артерии краниальных долей легких был равен диаметру вены и диаметру бронха. По толщине совпадали с шириной четвертого ребра, что также как и при контрольном исследовании через 6 месяцев, мы оценили как отсутствие застойных явлений в краниальных отделах легких.

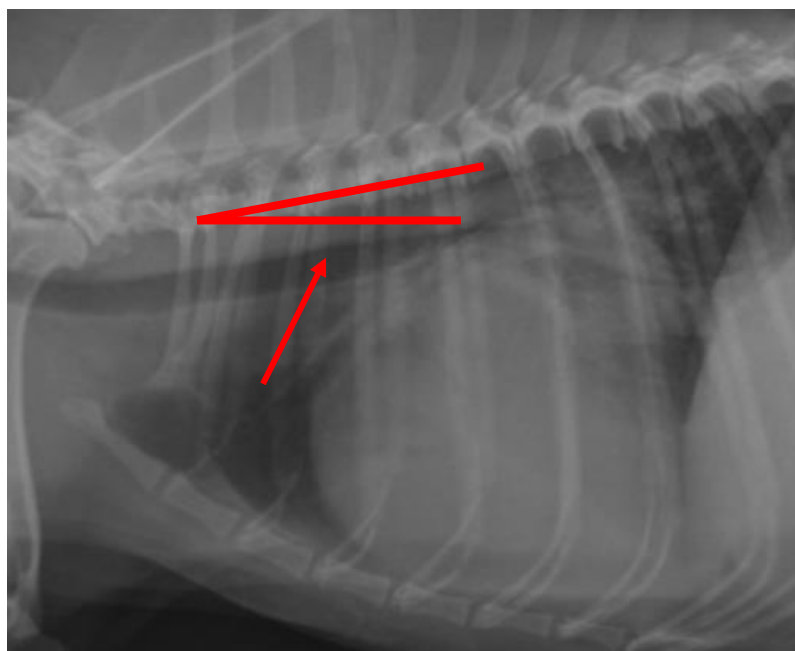


Рисунок 9 - Рентгенограмма собаки с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов в правой латеральной проекции. Стрелкой указан уменьшенный трахеовертебральный угол.

В вентро-дорсальной проекции во всех исследуемых группах у всех животных (100%) по методу «циферблата часов» была выявлена локальная кардиомегалия в секторе 2-3 часов, что указывало на гипертрофию левого предсердия. Кардиоторакальный индекс составил в 1 группе $0,69 \pm 0,2$ условные единицы, во 2 - $0,68 \pm 0,1$, в 3 - $0,64 \pm 0,1$. Торакальный индекс составил в 1 группе - $0,76 \pm 0,1$ условные единицы во 2 - $0,77 \pm 0,2$, в 3 - $0,75 \pm 0,1$. Диаметр артерии каудальных долей легких был равен диаметру бронха, диаметр вены у 24 животных (16 голов 1 группы, 8 голов 2, 1 голова 3) был толще диаметра артерии

и бронха. Соответственно, общая толщина при использовании метода «квадрата», триады «артерия-бронх-вена» превышала ширину девятого ребра, что мы расценили как явления застойного характера в каудальных отделах легких (диаграмма 15).

Разница между диаметром вены в правой латеральной и вентро-дорсальной проекциях у некоторых животных первой и второй группы, по нашему мнению, свидетельствует о том, что застойные процессы в краниальных долях легких ещё не успели развиться в большей мере, а в каудальных эти процессы уже присутствовали.

Таким образом, для выявления процессов ремоделирования сердца при недостаточности атриовентрикулярных клапанов в первую очередь следует отнести изменение трахеовертебрального угла (диаграмма 14), который в процессе ремоделинга становится менее 45° . В первой группе его изменения были отмечены раньше, чем во 2 и в 3 группах. Ранние застойные явления в каудальных отделах легких проявляющиеся, по нашему мнению, в изменении диаметра вены отмечались в 1 группе у большего процента животных (7 голов через 6 месяцев и 16 голов через 12 месяцев) чем во 2 (5 голов через 6 месяцев и 8 голов через 12 месяцев) и 3 группах (1 голова через 12 месяцев) (диаграмма 15). Изменения коэффициента Бьюкенена, кардиовертебрального, кардиоторакального и торакального индексов на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов, по нашему мнению, меняется в небольших диапазонах и может служить маркером для выявления общей кардиомегалии, но не дает четкого понятия в каких отделах сердца происходят патологические изменения. Метод «циферблата часов» хоть и дает представление о конкретных, локальных изменениях в сердце, но четкого понятия о процессе развития и стадийности болезни мы не увидели. В группе с терапией ингибитором ангиотензин-превращающего фермента и антагонистом альдостерона процессы

ремоделирования, вследствие эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов, по нашему мнению, были значительно снижены.

3.5. Динамика электрокардиографических изменений у собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии в процессе терапии

Электрокардиография не является экспертным методом для диагностики эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов, так как изменения ЭКГ при этой болезни неспецифичны. Тем не менее, электрокардиографические изменения позволяют оценить автоматизм и проводящую систему сердца (Ф.П. Сутер, 2011; Е.Н. Моисеев, 2011; М.В.С. Мартин, 2014; Р. Сантилли, 2017). Для того чтобы наглядно понять, насколько изменяется ЭКГ, мы снимали её в течение 5 минут.

Из литературных источников известно, что в норме электрический импульс, возникающий в синоатриальном узле, распространяется в I, II, III биполярных (стандартных) отведениях по Эйнтховену по предсердиям сверху вниз, зубец Р, характеризующий деполяризацию предсердий, в норме будет положительным. Слишком высокая его амплитуда будет указывать на гипертрофию правого предсердия (P-pulmonale), а его уширение на гипертрофию левого предсердия (P-mitrale). При всём этом данные гипертрофические изменения зубца Р отчётливо прослеживаются в далеко запущенных случаях болезни. В начальной (доклинической) стадии проявления заболевания данные изменения в доступной ветеринарной литературе нам найти не удалось. Однако, из некоторых литературных источников известно, что выше указанные изменения у животных вообще не специфичны (Ф.П. Сутер, 2011; Р. Сантилли, 2017). Также известно, что комплекс QRS свидетельствует о деполяризации желудочков и его расширение, а также высокую амплитуду зубца R во II стандартном отведении выявляются при гипертрофии левого желудочка. Однако, при приобретённых пороках (эндокардиоз митрального клапана) изменение вольтажа зубца R не специфичны. При врожденных пороках, таких как открытый артериальный

проток и стеноз клапана аорты, данные изменения выявляются только при значительных лево - правожелудочковых объёмных перегрузках или перегрузках давлением. Одним из основных признаков гипертрофии правых отделов сердца является глубокий зубец S в стандартных отведениях, а также в усиленном по Голдбергу отведении от конечностей aVF. Сегмент ST выявляется при ишемии миокарда также как и высокий зубец T, который ещё и свидетельствует об гиперкалиемии. При лечении антагонистами альдостерона у людей есть побочный эффект в виде повышения калия в крови (В.И. Подзолков, 2017). Чтобы узнать, есть ли у животных склонность к этой проблеме, для исключения погрешности электролитного состава крови при биохимическом исследовании, каждые 6 месяцев мы проводили запись электрокардиограмм с детальным анализом зубца T. Результаты исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Динамика изменений амплитуды, продолжительности зубцов, сегментов и интервалов у собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии в процессе терапии (n=25, M ± m, P)

| Показатели | Референсные значения (М.В.С. Мартин, 2012; Р. Сантили, 2017) | До начала лечения | | | 6 месяцев терапии | | | 12 месяцев терапии | | |
|---------------------------------|--|-------------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|--------------------|----------------|---------------|
| | | Группы животных | | | Группы животных | | | Группы животных | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Продолжительность зубца Р, с | < 0,04 | 0,03 ±0,01 | 0,04 ±0,01 | 0,03 ±0,01 | 0,03 ±0,01 | 0,02 ±0,01 | 0,03 ±0,01 | 0,06 ±0,01* | 0,04 ±0,01* | 0,03 ±0,01 |
| Амплитуда зубца Р, mV | < 0,4 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 | 0,3±0,1 | 0,4±0,5 | 0,3±0,1 | 0,3±0,05 | 0,3±0,1 | 0,2±0,1 | 0,4±0,1 |
| Интервал Р-Q, с | 0,06-0,13 | 0,07 ±0,01 | 0,08 ±0,02 | 0,07 ±0,01 | 0,08 ±0,03 | 0,09 ±0,02 | 0,08 ±0,01 | 0,07 ±0,01 | 0,07 ±0,02 | 0,08 ±0,02 |
| Амплитуда зубца R, mV | < 2,5 | 1,3±0,2 | 1,8±0,1 | 1,5±0,3 | 1,5±0,2 | 1,7±0,3 | 1,6±0,1 | 1,4±0,1 | 1,6±0,2 | 1,5±0,1 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|--|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Продолжительность комплекса QRS, с | < 0,05 | 0,04 ±0,01 | 0,05 ±0,02 | 0,04 ±0,01 | 0,04 ±0,01 | 0,04 ±0,02 | 0,04 ±0,01 | 0,05 ±0,01 | 0,04 ±0,02 | 0,04 ±0,01 |
| Амплитуда зубца S во I отведении, mV | < 0,05 | 0,04 ±0,01 | 0,04 ±0,01 | 0,05 ±0,01 | 0,04 ±0,01 | 0,04 ±0,01 | 0,05 ±0,01 | 0,04 ±0,01 | 0,05 ±0,01 | 0,05 ±0,01 |
| Амплитуда зубца S во II отведении, mV | < 0,35 | 0,30 ±0,1 | 0,31 ±0,1 | 0,30 ±0,1 | 0,31 ±0,1 | 0,31 ±0,1 | 0,30 ±0,1 | 0,30 ±0,1 | 0,30 ±0,1 | 0,30 ±0,1 |
| Амплитуда зубца T, mV | ±0,05-1 | 0,8 ±0,1 | 0,5 ±0,2 | 0,7 ±0,1 | 0,6 ±0,2 | 0,7 ±0,3 | 0,5 ±0,1 | 0,6 ±0,2 | 0,7 ±0,3 | 0,6 ±0,2 |
| Интервал Q-T, с | 0,15-0,25 | 0,23 ±0,04 | 0,20 ±0,03 | 0,19 ±0,05 | 0,19 ±0,03 | 0,22 ±0,04 | 0,21 ±0,02 | 0,22 ±0,01 | 0,23 ±0,04 | 0,20 ±0,04 |
| Индекс Макруза, у.е. | 1-1,6 | 1,1±0,1 | 1,3±0,1 | 1,1±0,1 | 1,2±0,1 | 1,1±0,1 | 1,2±0,1 | 1,8±0,1* | 1,6±0,1* | 1,3±0,1 |

Примечание: статистическая значимость различий (при $p \leq 0,05$) с более ранним сроком исследования обозначена *

До начала лечения при интерпретации электрокардиограмм у всех животных во всех исследованных группах (100,0%) был выявлен синусовый ритм. У 4 голов 1 группы, 4 голов 2 группы и 5 голов 3 группы обнаружена синусовая аритмия, что для животных является нормой (рисунок 10).



Рисунок 10 – Электрокардиограмма собаки с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии. II стандартное отведение, 25 мм/с, 1 см=1 мВ. Стрелками обозначены интервалы R-R. Обведены зубцы P. Синусовая аритмия.

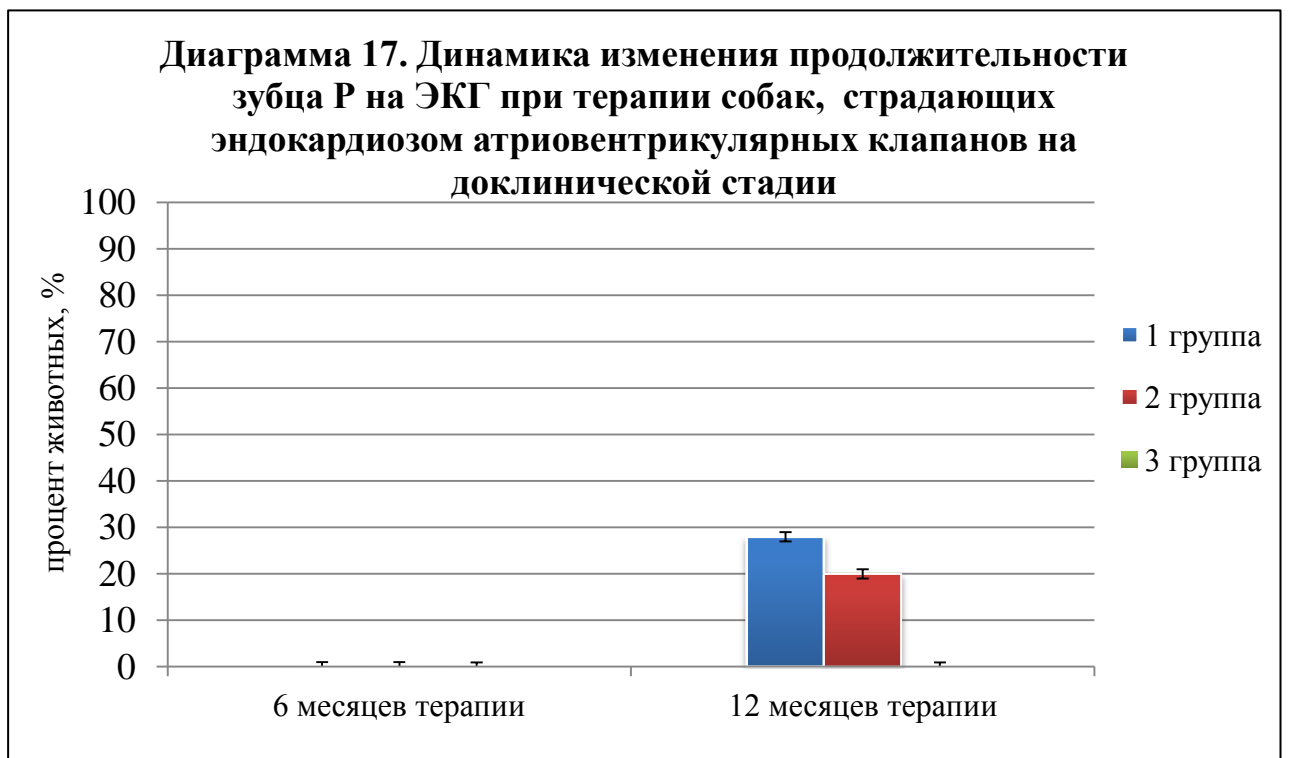
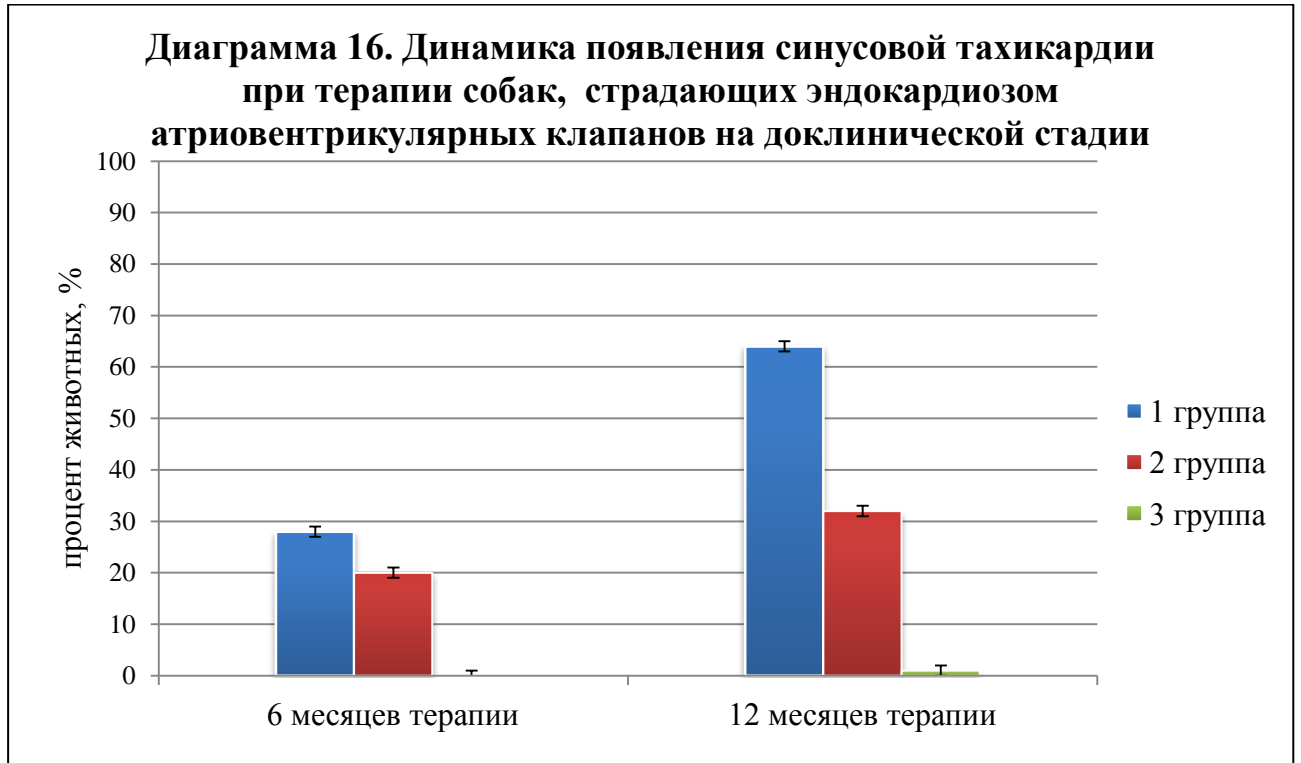
Также у 2 голов в 1 группе и у 2 голов 3 группы выявлены единичные левожелудочковые экстрасистолы (рисунок 11). Частота сердечных сокращений во всех группах не превышала референсных значений и составила в среднем в 1 группе $103,2 \pm 12,7$ в минуту, во 2 – $96,7 \pm 16,3$ в минуту, в 3 – $110,6 \pm 21,2$ в минуту. Средняя электрическая ось сердца в среднем по группам находилась в нормальном положении от $+43^{\circ}$ до $+93^{\circ}$. Продолжительность зубца P была в 1 группе $0,03 \pm 0,01$, во 2 - $0,04 \pm 0,01$, в 3 - $0,03 \pm 0,01$ секунд. Амплитуда зубца P составила в 1 группе $0,3 \pm 0,1$, во второй - $0,2 \pm 0,1$, в третьей - $0,3 \pm 0,1$ mV. Интервал P-R находился в пределах референсных значений и составил в 1 группе $0,07 \pm 0,01$, во второй – $0,08 \pm 0,02$, в третьей – $0,07 \pm 0,01$ секунд.



Рисунок 11 – Электрокардиограмма собаки с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии. II стандартное отведение, 25 мм/с, 2 см=1 мВ. Стрелками обозначены интервалы R-R. Обведены мономорфные желудочковые экстрасистолы.

Амплитуда зубца R во всех группах не выходила за рамки референсных величин и составила в 1 группе – $1,3 \pm 0,2$, во 2 – $1,8 \pm 0,1$, в 3 – $1,5 \pm 0,3$ милливольт. Продолжительность комплекса QRS также отмечалась в пределах физиологических значений нормы у всех животных и составляла в первой группе $0,04 \pm 0,01$, во второй – $0,05 \pm 0,02$, в третьей $0,04 \pm 0,01$ секунд. Амплитуда зубца S, что в I, что во II стандартных отведениях не отличалась от референсных значений и составила в среднем в I отведении в 1 группе – $0,04 \pm 0,01$, во 2 – $0,04 \pm 0,01$, в 3 – $0,05 \pm 0,01$, во II отведении в 1 группе – $0,30 \pm 0,1$, во 2 – $0,31 \pm 0,1$, в 3 – $0,30 \pm 0,1$. Амплитуда зубца T находилась в пределах референсных значений и составила в первой группе $0,8 \pm 0,1$, во второй – $0,5 \pm 0,2$, в третьей – $0,7 \pm 0,1$ милливольт. Интервал Q-T также находился в рамках физиологической нормы у всех животных и составлял в среднем в 1 группе – $0,23 \pm 0,04$ во 2 – $0,20 \pm 0,03$, в 3 – $0,19 \pm 0,05$ секунд. Сегмент ST у всех животных во всех группах находился на изолинии, за исключением 2 голов в 1 группе, 1 головы 2 группы и 2 голов 3 группы у которых отмечалась элевация сегмента, но в пределах референсных величин, которая составляла не выше 0,15 милливольт. Инверсии сегмента не отмечали ни у одного животного. Индекс Макруза не выходил за рамки

референсных величин и составлял в 1 группе $1,1 \pm 0,1 \text{ y.e.}$, во 2- $1,3 \pm 0,1 \text{ y.e.}$, в 3- $1,1 \pm 0,1 \text{ y.e.}$



При контрольной интерпретации электрокардиограмм через 6 месяцев у всех животных во всех исследованных группах (100,0%) был выявлен синусовый ритм. Синусовая аритмия была определена так же, как и до начала терапии у 4 голов 1 группы, 4 голов 2 группы и 5 голов 3 группы. У 2 голов в 1 группе и у 2 голов 3 группы по-прежнему выявляли единичные левожелудочковые экстрасистолы. Частота сердечных сокращений в первой группе у 7 голов была обнаружена синусовая тахикардия в среднем $213,1 \pm 12,5$ сокращений в минуту, также тахикардия была определена у 5 голов во 2 группе в среднем $209,5 \pm 7,8$ сокращений в минуту (рисунок 12).



Рисунок 12– Электрокардиограмма собаки с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии. II стандартное отведение, 25 мм/с, 1 см=1 мВ. Стрелками обозначены интервалы R-R. Обведены зубцы P. Синусовая тахикардия.

В третьей группе у всех голов, у 18 голов 1 группы и 20 голов 2 группы частота не превышала референсных значений и составила в среднем в 1 группе $97,2 \pm 12,4$ в минуту, во 2 – $105,2 \pm 17,7$ в минуту, в 3 – $98,2 \pm 13,3$ в минуту (диаграмма 16). Средняя электрическая ось сердца в среднем по группам находилась в нормальном положении от $+48^{\circ}$ до $+94^{\circ}$. Продолжительность зубца P составляла в 1 группе $0,03 \pm 0,01$, во 2 - $0,02 \pm 0,01$, в 3 - $0,03 \pm 0,01$ секунд (диаграмма 17). Амплитуда зубца P составила в 1 группе $0,4 \pm 0,5$, во второй -

0,3±0,1, в третьей - 0,3±0,05 mV. Интервал P-R находился в пределах референсных значений и составил в 1 группе 0,08±0,03, во второй – 0,09±0,02, в третьей – 0,08 ±0,01 секунд. Амплитуда зубца R во всех группах не выходила за рамки референсных величин и составила в 1 группе – 1,5±0,2, во 2 – 1,7±0,3, в 3 – 1,6±0,1 милливольт. Продолжительность комплекса QRS также отмечалась в пределах физиологических значений нормы у всех животных и составила в первой группе 0,04±0,01, во второй – 0,04±0,02, в третьей 0,04±0,01 секунд. Амплитуда зубца S, что в I, что во II стандартных отведениях не отличалась от референсных значений и составила в среднем в I отведении в 1 группе – 0,04±0,01, во 2 – 0,04±0,01, в 3 – 0,05±0,01 милливольт, во II отведении в 1 группе - 0,30±0,1, во 2 - 0,30±0,1, в 3 – 0,30±0,1 милливольт. Амплитуда зубца T находилась в пределах референсных значений и составляла в первой группе 0,6±0,2, во второй – 0,7±0,3, в третьей – 0,5±0,1 милливольт. Интервал Q-T также находился в рамках физиологической нормы у всех животных и составил в среднем в 1 группе – 0,19±0,03, во 2 – 0,22±0,04, в 3 – 0,21±0,02 секунд. Сегмент ST у всех животных во всех группах находился в референсном диапазоне амплитуд колебаний элевации и депрессии. Индекс Макруза по-прежнему не выходил за рамки референсных величин и составил в 1 группе 1,2±0,1у.е., во 2- 1,1±0,1у.е., в 3-1,2±0,1у.е.

Через 12 месяцев исследования при интерпретации электрокардиограмм у всех животных во всех исследованных группах (100,0%) был выявлен синусовый ритм. По-прежнему у 4 голов 1 группы, 4 голов 2 группы и 5 голов 3 группы мы обнаружили синусовую аритмию и у 2 голов в 1 группе и у 2 голов 3 группы единичные левожелудочковые экстрасистолы. У 16 голов первой группы была обнаружена синусовая тахикардия в среднем $231,7 \pm 24,3$ сокращений в минуту, также тахикардия была определена у 8 голов во 2 группе в среднем $218,3 \pm 12,2$ сокращений в минуту и у 1 головы 3 группы $208,2 \pm 21,1$ сокращений в минуту. У остального поголовья животных - 9 голов 1 группы, 17 голов – 2 и 24 голов 3

группы частота не превышала референсных значений и составляла в среднем в 1 группе $103,5 \pm 15,2$ в минуту, во 2 – $98,8 \pm 9,1$ в минуту, в 3 – $105,4 \pm 14,8$ в минуту (диаграмма 16). Средняя электрическая ось сердца в среднем по группам находилась в нормальном положении от $+ 43^{\circ}$ до $+ 85^{\circ}$. Увеличение продолжительности и раздвоение вершины зубца Р в I, II и aVL отведениях отмечались у 7 голов первой группы и у 5 голов 2 группы, и в целом по группам составляла в 1 группе $0,06 \pm 0,01$, во 2 - $0,04 \pm 0,01$, в 3 - $0,03 \pm 0,01$ секунд (диаграмма 17). Также на этом сроке отмечено увеличение индекса Макруза в 1 группе, который составил $1,8 \pm 0,1$ у.е. Во 2 группе данный индекс находился на пороговом значении нормы и составил $1,6 \pm 0,1$ у.е. В 3 группе животных по-прежнему индекс находился в рамках референсных значений и составлял $1,3 \pm 0,1$ у.е. Амплитуда зубца Р составила в 1 группе $0,3 \pm 0,1$, во второй - $0,2 \pm 0,1$, в третьей - $0,4 \pm 0,1$ mV. Интервал P-R находился в пределах референсных значений и составил в 1 группе $0,07 \pm 0,01$, во второй – $0,07 \pm 0,02$, в третьей – $0,08 \pm 0,02$ секунды. Амплитуда зубца R во всех группах не выходила за рамки референсных величин и составила в 1 группе – $1,4 \pm 0,1$, во 2 – $1,6 \pm 0,2$, в 3 – $1,5 \pm 0,1$ милливольт. Продолжительность комплекса QRS также отмечалась в пределах физиологических значений нормы у всех животных и составляла в первой группе $0,05 \pm 0,01$, во второй – $0,04 \pm 0,02$, в третьей $0,04 \pm 0,01$ секунд. Амплитуда зубца S, что в I, что во II стандартных отведениях не отличалась от референсных значений и составила в среднем в I отведении в 1 группе – $0,04 \pm 0,01$, во 2 – $0,05 \pm 0,01$, в 3 – $0,05 \pm 0,01$ mV, во II отведении в 1 группе - $0,30 \pm 0,1$, во 2 - $0,30 \pm 0,1$, в 3 – $0,30 \pm 0,1$ mV. Амплитуда зубца T находилась в пределах референсных значений и составила в первой группе $0,6 \pm 0,2$, во второй – $0,7 \pm 0,3$, в третьей – $0,6 \pm 0,2$ милливольт. Интервал Q-T также находился в рамках физиологической нормы у всех животных и составил в среднем в 1 группе – $0,22 \pm 0,01$, во 2 – $0,23 \pm 0,04$, в 3 – $0,20 \pm 0,04$ секунды. Сегмент ST и зубец T у всех животных во всех группах находились в референсном диапазоне амплитуд колебаний элевации и депрессии.

Таким образом, для выявления процессов ремоделирования сердца при недостаточности атриовентрикулярных клапанов в первую очередь следует отнести появление тахикардии на ранних стадиях заболевания, что обусловлено, по нашему мнению, проявлением компенсационного механизма гемодинамических нарушений - рефлекса Бейнбриджа – увеличение частоты сердечных сокращений в ответ на увеличение объема циркулирующей крови, который произошел в результате гетерометрического защитного механизма Франка-Старлинга (через 6 месяцев терапии в 1 группе 7 голов, во 2 – 5 голов; через 12 месяцев лечения в 1 группе – 16 голов, во 2 – 8 голов и в 3 – 1 голова). Увеличение продолжительности и раздвоение вершины зубца Р, а также повышение индекса Макруза, которые проявляются на более поздних стадиях болезни и говорят об увеличении полости левого предсердия (7 голов первой группы и 5 голов 2 группы). Каких либо блокад и нарушений проводимости нами в процессе исследования выявлено не было.

В первой и второй группах животных данные виды изменений электрокардиограмм свидетельствуют о наличии запущенных процессов ремоделирования в сердце. В группе с терапией ингибитором ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона данных нарушений, кроме одной собаки, у которой появилась синусовая тахикардия через 12 месяцев терапии, мы не обнаружили. Электрокардиографические признаки гиперкалиемии на момент исследования при лечении антагонистом альдостерона также отсутствовали.

3.6. Динамика эхокардиографических изменений у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии

Согласно устоявшемуся мнению, ультросонография сердца является «золотым стандартом» для выявления структурных и функциональных изменений. В нашем исследовании мы выполняли эхокардиографическое исследование по общепринятым методикам, в стандартных правой и левой парастернальных проекциях. В редких случаях для четкой оценки трансортального потока прибегали к субкостальной проекции. Проводили расчеты как в коротких, так и длинных осях используя В-, М-модальный, доплеровские режимы (импульсно-волновой, постоянно-волновой и цветное доплеровское картирование потока).

Динамика расчетных эхокардиографических показателей приведена в таблице 5 .

Таблица 5 - Динамика расчетных эхокардиографических показателей при терапии собак с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов (n=25, M ± m, P)

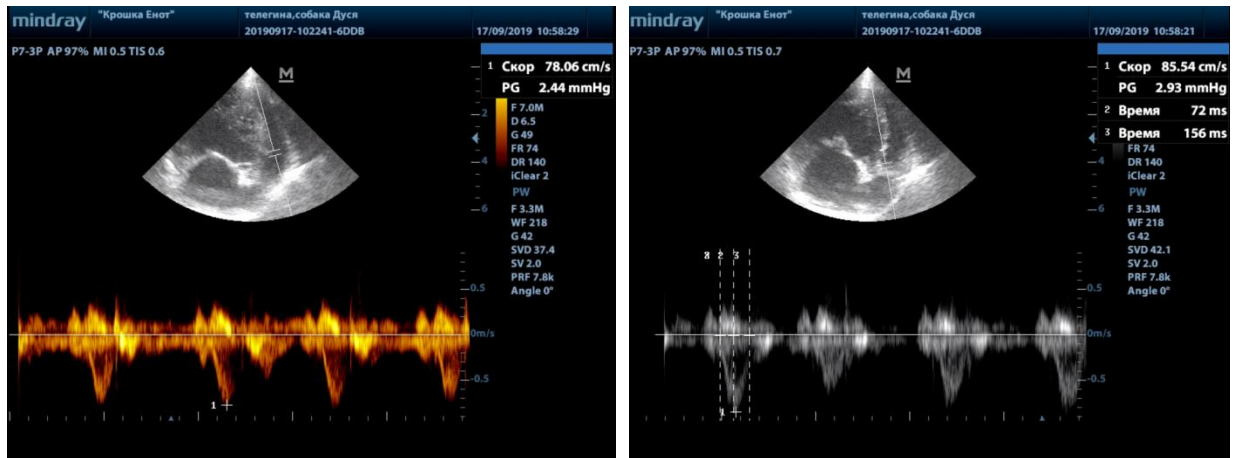
| Показатели | Референсные значения (Д. Бун, 2014; М. К. Рыбакова, 2018) | До начала лечения | | | 6 месяцев терапии | | | 12 месяцев терапии | | |
|------------------------------|--|-------------------|----------|----------|-------------------|----------|----------|--------------------|----------|----------|
| | | Группы животных | | | Группы животных | | | Группы животных | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| ЛП/АО, у.е. | 0,83-1,13 | 1,3±0,2 | 1,5±0,1 | 1,4±0,1 | 1,8±0,2* | 1,7±0,3 | 1,5±0,3 | 2,1±0,2 | 2,0±0,1* | 1,5±0,2 |
| ФС (ФУ) (по Teicholz), % | 33-46 | 41,3±5,3 | 39,7±3,1 | 40,8±2,8 | 39,4±3,5 | 43,4±2,6 | 39,1±2,4 | 38,4±4,1 | 41,2±2,4 | 39,4±4,8 |
| УО (по Simpson), мл | 48-67 | 57,3±1,3 | 63,4±1,7 | 60,8±1,4 | 62,2±1,6 | 64,7±1,9 | 59,8±1,7 | 57,4±1,3 | 65,2±1,4 | 59,8±1,9 |
| ФВ (по Simpson), % | 55-65 | 58,5±2,1 | 62,2±1,6 | 61,8±1,4 | 57,3±1,8 | 63,4±2,2 | 58,7±2,4 | 64,3±2,9 | 56,8±2,4 | 61,2±2,1 |
| Клапан ЛА к клапану Ао, у.е. | 0,8-1,1 | 0,9±0,1 | 1,0±0,1 | 0,9±0,1 | 1,0±0,1 | 1,1±0,1 | 0,8±0,1 | 0,9±0,1 | 1,1±0,1 | 0,9±0,1 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|--|-----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|
| Правая ветвь ЛА к лёгочной вене, у.е. | 0,8-1,2 | 1,1±0,1 | 1,0±0,1 | 0,9±0,1 | 1,0±0,1 | 0,9±0,1 | 1,1±0,1 | 1,1±0,1 | 1,0±0,1 | 0,9±0,1 |
| DTE, м/с | 160-220 | 253±2,1 | 248±2,6 | 267±2,3 | 176±2,5* | 188±2,1* | 181±2,2* | 135±2,1* | 141±2,5* | 162±2,7* |
| E/A, у.е. | 1,5-1,6 | 0,8±0,1 | 0,7±0,2 | 0,8±0,1 | 1,6±0,1* | 1,8±0,1* | 1,7±0,1 | 2,2±0,2 | 2,1±0,1* | 1,6±0,1 |
| Митральная регургитация, % | < 20 | 32±1,2 | 29±1,5 | 31±1,7 | 27±1,6 | 32±1,2 | 30±1,3 | 31±1,8 | 27±1,4 | 31±1,2 |
| Динамический индекс оценки ЛП по объёму, у.е. | 1 | - | - | - | 0,82±0,1* | 0,84±0,1* | 1±0,1 | 0,77±0,1* | 0,79±0,1* | 1±0,1 |
| АТ/ЕТ легочного потока, у. е. | 0,40-0,45 | 0,42±0,2 | 0,43±0,1 | 0,45±0,2 | 0,40±0,2 | 0,41±0,1 | 0,43±0,1 | 0,45±0,2 | 0,42±0,1 | 0,43±0,2 |
| Р ср ЛА, мм.рт.ст. | 13-19 | 16±2,2 | 15±1,4 | 13±2,3 | 19±2,7 | 17±1,3 | 15±1,2 | 13±2,1 | 16±1,4 | 15±2,3 |

Примечание: статистическая значимость различий (при $p \leq 0,05$) с более ранним сроком исследования обозначена *

До начала лечения по результатам эхокардиографии в В- и М- режимах в правой парастеральной проекции по длинной оси у всех животных во всех группах отмечали наличие изменений митрального клапана, створки которого были деформированы, утолщенные. Отмечали правильное движение створок митрального клапана, расстояние от межжелудочковой перегородки до конца передней створки митрального клапана (EPSS) находилась в пределах весовых референсных значений. Конечно-диастолический и систолический размеры левого желудочка находились в пределах физиологической нормы в прямой корреляции с весом животного. Фракция сократимости по методу Teicholz в 1 группе составила $41,3 \pm 5,3\%$, во 2 - $39,7 \pm 3,1\%$, в 3 - $40,8 \pm 2,8\%$ (в норме 33 – 46%). Конечно-диастолический и конечно-систолический объемы также соответствовали норме. Фракция выброса и ударный объем по методу Simpson не выходили за рамки референсных значений и составили: фракция выброса в 1 группе - $58,5 \pm 2,1\%$, во 2 - $62,2 \pm 1,6\%$, в 3 - $61,8 \pm 1,4\%$; ударный объем в 1 группе $57,3 \pm 1,3$ мл, во 2 - $63,4 \pm 1,7$ мл, в 3 - $60,8 \pm 1,4$ мл. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, как в систолу, так и в диастолу у всех исследуемых животных во всех группах, находилась в пределах референсных, весовых значений. Правая ветвь легочной артерии и легочная вена лоцировались без изменений. Отношение правой ветви легочной артерии к легочной вене определялось в физиологической норме, в 1 группе составило $1,1 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $1,0 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $0,9 \pm 0,1$ у.е. У всех животных отмечали тонкие и подвижные створки аортального клапана. Диаметр корня аорты и синуса Вальсальвы также у всех подопытных не был изменен. Признаков выпота в полость перикарда и новообразований средостения не визуализировали ни у одного животного. Движение межжелудочковой и межпредсердной перегородки определяли как правильное у всех животных во всех группах. Правый желудочек визуализировался как $1/3$ размера левого желудочка, что соответствовало норме. Размер правого предсердия не был изменен и находился в рамках референсных величин (коррелирован с весом) у всех животных.

По короткой оси в правой парастернальной проекции на уровне аортального клапана отмечали дилатацию левого предсердия и нормальный, коррелированный с весом животных аортальный клапан у всех животных во всех исследуемых группах. Индекс отношения левого предсердия к аорте в 1 группе составлял $1,3 \pm 0,2$ у.е., во 2 – $1,5 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $1,4 \pm 0,1$ у.е. что определяло наличие дилатации левого предсердия (диаграмма 18). У всех собак створки клапана легочной артерии определяли как тонкие, подвижные. Диаметр легочной артерии и фиброзного кольца клапана легочной артерии находился в физиологической норме. Отношение клапана легочной артерии к клапану аорты в 1 группе составило $0,9 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $1,0 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $0,9 \pm 0,1$ у.е., что не выходило за рамки физиологической нормы. При использовании импульсно-волнового доплера и цветного доплеровского картирования потока определяли транспульмональный ламинарный поток без регургитации, со средней скоростью в 1 группе $0,9 \pm 0,2$ м/с, во 2- $1,1 \pm 0,3$ м/с, в 3 – $0,9 \pm 0,1$ м/с, и градиентом давления по уравнению Бернулли в 1 группе $1,3 \pm 0,1$ мм.рт.ст., во 2– $0,9 \pm 0,3$ мм.рт.ст., в 3 – $1,3 \pm 0,2$ мм.рт.ст., что говорит о физиологической норме. Отношение времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка к времени выброса (АТ/ЕТ) составляло в 1 группе $0,42 \pm 0,2$ у.е., во 2 - $0,43 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $0,45 \pm 0,2$ у.е. Среднее давление в легочной артерии, определенное расчетным путём по отношению АТ к ЕТ, было в 1 группе 16 ± 2 мм.рт.ст., во 2 - 15 ± 1 мм.рт.ст., в 3 - 13 ± 2 мм.рт.ст, что определяло отсутствие легочной гипертензии у всех исследуемых животных (рисунок 13 – а, б).

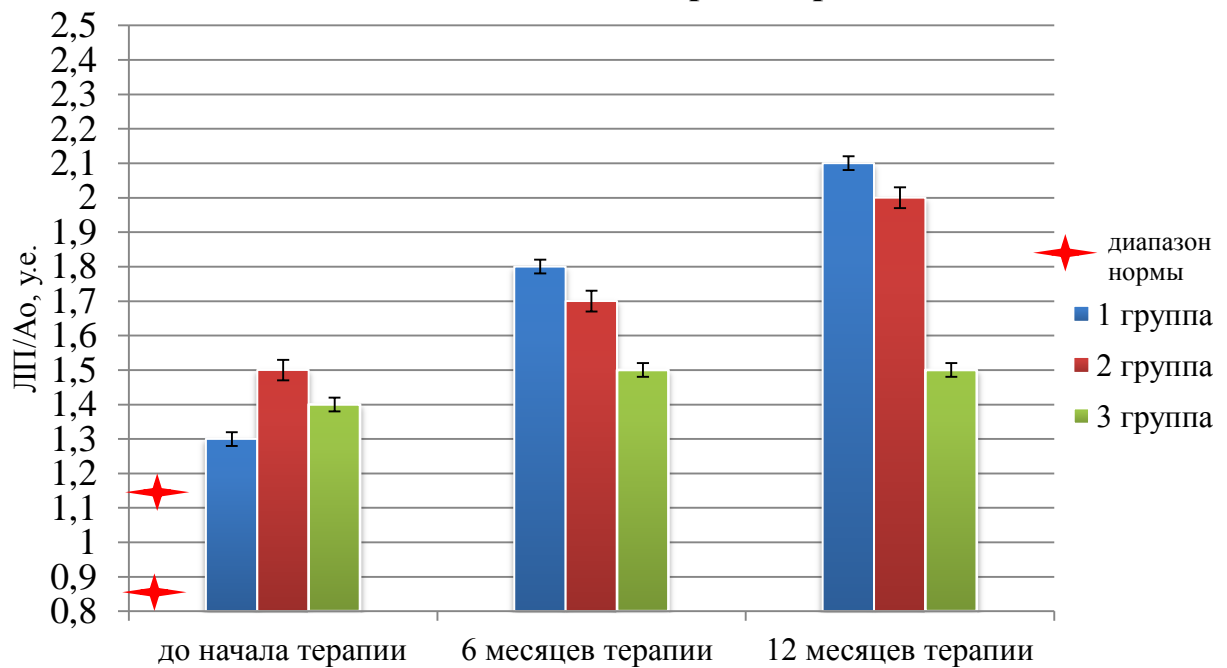


а)

б)

Рисунок 13 - Транспульмональный поток в правой парастернальной проекции на уровне лёгочной артерии: а) измерение скорости и градиента давления; б) определение наличия лёгочной гипертензии методом отношения АТ к ЕТ

Диаграмма 18. Динамика изменения отношения левого предсердия к аорте при терапии собак, страдающих эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии в период терапии



В левой парастернальной проекции в четырёхкамерном сечении отмечали измененный митральный клапан, створки которого были утолщены, подвижны и деформированы. При использовании импульсно-волнового доплера получали доплерограмму с элайзингом и пределом Найквиста. По этой причине, мы в своём исследовании использовали постоянно-волновую доплерометрию, где был явно выражен ламинарный поток с соотношением скорости раннего диастолического наполнения (пик E) и раннего систолического наполнения левого желудочка (пик A) в 1 группе - $0,8 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $0,7 \pm 0,2$ у.е., в 3 - $0,8 \pm 0,1$ у.е., что соответствовало диастолической дисфункции по типу «замедление релаксации» (диаграмма 19). Также в этой проекции и по этому сечению лоцировали регургитирующий поток через митральный клапан в полость левого предсердия, рассчитанный по процентному соотношению площади струи к площади левого предсердия. При цветном доплеровском картировании он составил в 1 группе $32 \pm 1,2\%$, во 2 - $29 \pm 1,5\%$, в 3 - $31 \pm 1,7\%$, что соответствовало у всех животных II степени митральной регургитации (умеренная). Время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTE) составляло в 1 группе $253 \pm 2,1$ м/с, во 2 - $248 \pm 2,6$ м/с в 3 - $267 \pm 2,3$ м/с, что также подтверждало диастолическую дисфункцию левого желудочка по типу «замедленной релаксации» (диаграмма 20). Трикуспидальный клапан у 1 головы в 1 группе, 1 головы во 2 и 1 головы в 3 группе ($4,0\%$) был изменён, створки деформированы, утолщены и дискордантны с трикуспидальной регургитацией 1 степени (менее $20,0\%$ по соотношению площади струи к площади правого предсердия), у остальных животных ($96,0\%$) клапан лоцировался без изменений, створки были тонкие не утолщенные. При использовании импульсно-волнового доплера и цветного доплеровского картирования потока определяли ламинарный поток без регургитации со средней скоростью раннего диастолического пика (E) в 1 группе $0,7 \pm 0,2$ м/с, во 2 - $0,5 \pm 0,1$ м/с, в 3 - $0,8 \pm 0,1$ м/с.

Диаграмма 19. Динамика изменения отношения Е/А трансмитрального потока при терапии собак, страдающих эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии

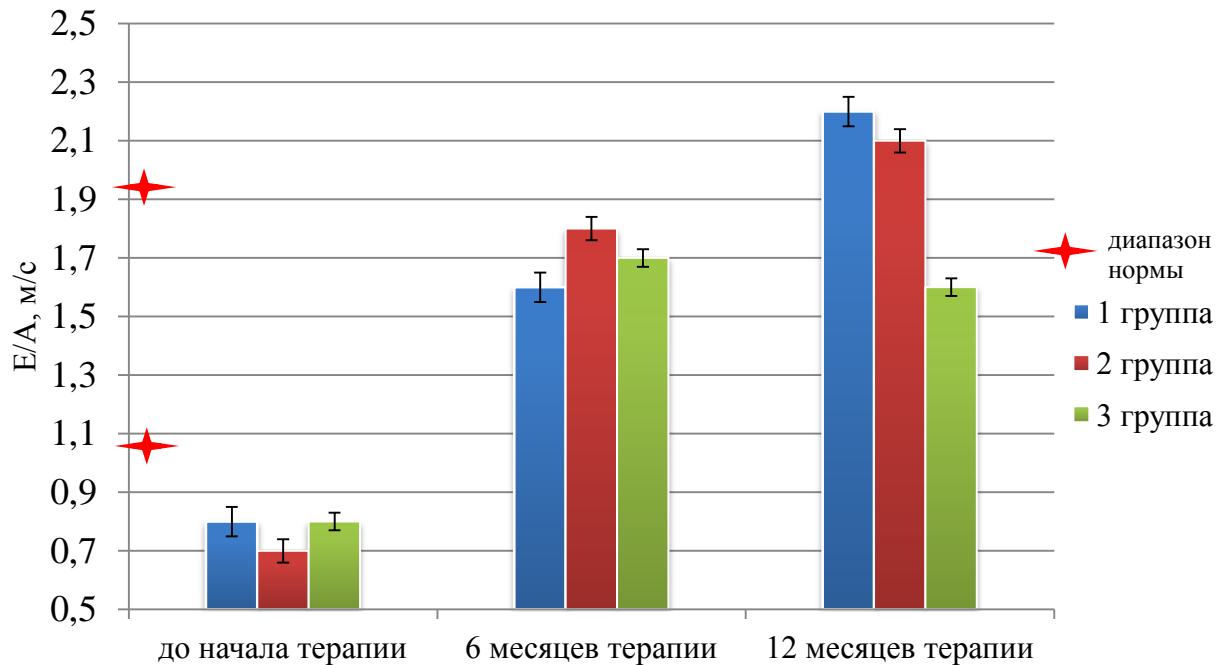
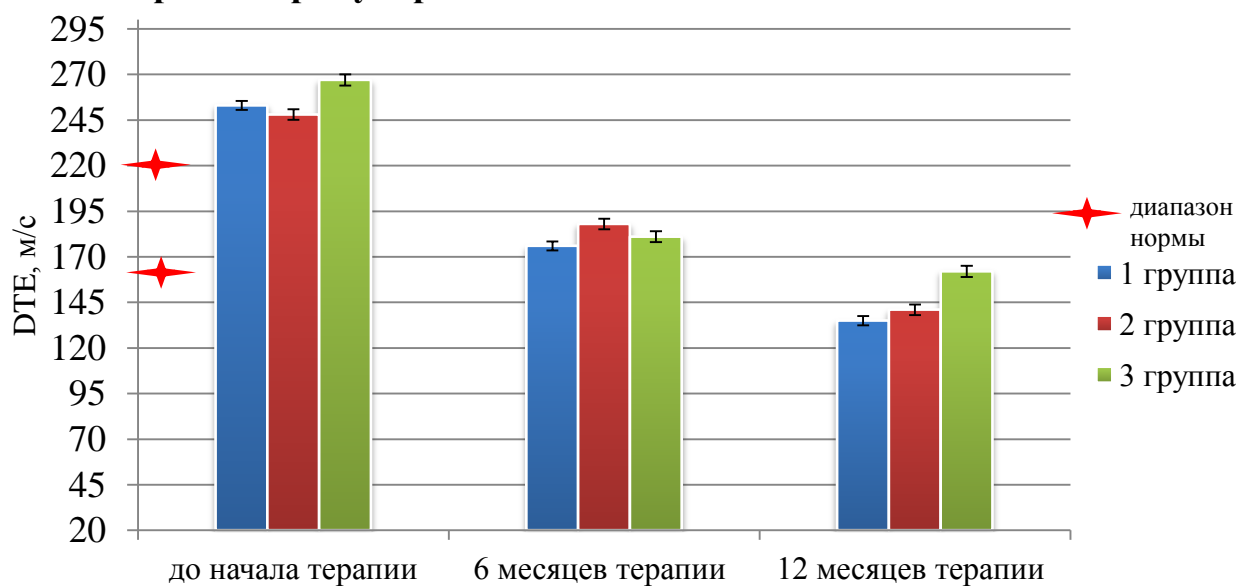


Диаграмма 20. Динамика изменения времени раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTE) при терапии собак, страдающих эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии



В левой парастернальной проекции в пятикамерном сечении определяли аортальный поток, который у всех животных отмечался как ламинарный без регургитации. Средняя скорость в среднем значении составляла у животных 1 группы $1,3 \pm 0,2$ м/с, во 2 – $1,6 \pm 0,1$ м/с, в 3 – $1,2 \pm 0,2$ м/с, что соответствовало референсным значениям.

Также для контроля динамики ремоделирования произвели замеры объема левого предсердия в правой парастернальной проекции в короткой оси на уровне аортального клапана и левой парастернальной проекции в четырёхкамерном сечении, как в систолу, так и в диастолу, определив объём полости.

Через 6 месяцев терапии при контрольной эхокардиографии в В- и М-режимах в правой парастернальной проекции по длинной оси у всех животных во всех группах отмечали наличие изменений митрального клапана, створки которого были деформированы, утолщенные, подвижные. Отмечали правильное движение створок митрального клапана. Установлено, что расстояние от межжелудочковой перегородки до конца передней створки митрального клапана (EPSS) находилось в пределах весовых референсных значений. Конечно-диастолический и систолический размеры левого желудочка находились в пределах физиологической нормы в прямой корреляции с весом животного. Фракция сократимости по методу Teicholz в 1 группе составляли $39,4 \pm 3,5\%$, во 2 – $43,4 \pm 2,6\%$, в 3 – $39,1 \pm 2,4\%$ (в норме 33 – 46%). Конечно-диастолический и конечно-систолический объёмы соответствовали норме. Фракция выброса и ударный объём не выходили за рамки референсных значений и составили: фракция выброса в 1 группе – $57,3 \pm 1,8\%$, во 2 – $63,4 \pm 2,2\%$, в 3 – $58,7 \pm 2,4\%$ (норма 55 – 65 %); ударный объём в 1 группе $62,2 \pm 1,6$ мл, во 2 – $64,7 \pm 1,9$ мл, в 3 – $59,8 \pm 1,7$ мл (норма 48 – 67 мл). Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка как в систолу, так и в диастолу у всех исследуемых животных во всех группах находилась в пределах референсных, весовых значений. Правая ветвь легочной артерии и легочная вена лоцировались без

изменений. Отношение правой ветви легочной артерии к легочной вене также соответствовало физиологической норме. В частности, в 1 группе составляло $1,1 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $0,9 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $1,1 \pm 0,1$ у.е. У всех животных отмечали тонкие и подвижные створки аортального клапана. Диаметр корня аорты и синуса Вальсальвы также у всех подопытных был не изменен. Признаков выпота в полость перикарда и новообразований средостения не визуализировали ни у одного животного. Движение межжелудочковой и межпредсердной перегородки определяли как правильное у всех животных во всех группах. Правый желудочек визуализировался как $1/3$ размера левого желудочка, что соответствовало норме. Размер правого предсердия не был изменен и находился в рамках референсных величин (коррелирован с весом) у всех животных.

По короткой оси в правой парастернальной проекции, на уровне аортального клапана отмечали эксцентрическую гипертрофию левого предсердия и нормальный, коррелированный с весом животных аортальный клапан у всех животных во всех группах. Индекс отношения левого предсердия к аорте в 1 группе составил $1,8 \pm 0,2$ у.е., во 2 - $1,7 \pm 0,3$ у.е., в 3 - $1,5 \pm 0,3$ у.е. что определяло наличие дилатации левого предсердия (диаграмма 18). У всех собак створки клапана легочной артерии были тонкие, подвижные. Диаметр легочной артерии и фиброзного кольца клапана легочной артерии соответствовал физиологической норме. Отношение клапана легочной артерии к клапану аорты в 1 группе составляло $1,0 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $1,1 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $0,8 \pm 0,1$ у.е., что не выходило за рамки физиологической нормы. При использовании импульсно-волнового доплера и цветного доплеровского картирования потока установили, что транспульмональный ламинарный поток без регургитации, со средней скоростью в 1 группе $0,8 \pm 0,2$ м/с, во 2- $1,2 \pm 0,2$ м/с, в 3 - $1,0 \pm 0,1$ м/с, и градиентом давления в 1 группе $1,1 \pm 0,1$ мм.рт.ст., во 2- $1,0 \pm 0,2$ мм.рт.ст., в 3 - $1,0 \pm 0,2$ мм.рт.ст., что говорит о физиологической норме. Отношение времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка к времени выброса (АТ/ЕТ) составило в 1

группе $0,40 \pm 0,2$ у.е., во 2 - $0,41 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $0,43 \pm 0,1$ у.е. Среднее давление в легочной артерии, определенное расчетным путём по отношению АТ к ЕТ, было в 1 группе 19 ± 2 мм.рт.ст., во 2 - 17 ± 1 мм.рт.ст., в 3 - 15 ± 1 мм.рт.ст, что определяло отсутствие легочной гипертензии у всех исследованных животных.

В левой парастернальной проекции в четырёхкамерном сечении отмечали измененный митральный клапан, створки которого были утолщены, подвижны и деформированы. При использовании постоянно-волновой доплерометрии лоцировали ламинарный поток с соотношением скорости раннего диастолического наполнения (пик Е) и раннего систолического наполнения левого желудочка (пик А) в 1 группе - $1,6 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $1,8 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $1,7 \pm 0,1$ у.е., что соответствовало диастолической дисфункции по типу «псевдонормализации» (диаграмма 19). Также в этой проекции и по этому сечению лоцировали регургитирующий поток через митральный клапан в полость левого предсердия, рассчитанный по процентному соотношению площади струи к площади левого предсердия. При цветном доплеровском картировании он составил в 1 группе $27 \pm 1,6\%$, во 2 - $32 \pm 1,2\%$, в 3 - $30 \pm 1,3\%$, что соответствовало у всех животных II степени митральной регургитации (умеренная). Время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTE) составило в 1 группе $176 \pm 2,5$ м/с, во 2 - $188 \pm 2,1$ м/с в 3 - $181 \pm 2,2$ м/с, что также подтвердило диастолическую дисфункцию левого желудочка по типу «псевдонормализации» (диаграмма 20). Трикуспидальный клапан у 1 головы в 1 группе, 1 головы во 2 и 1 головы в 3 группе ($4,0\%$) был изменён, створки деформированы, утолщены и дискордантны с трикуспидальной регургитацией 1 степени (менее $20,0\%$ по соотношению площади струи к площади правого предсердия), у остальных животных ($96,0\%$) клапан лоцировался без изменений, створки были определены как тонкие, не утолщенные. При использовании импульсно-волнового доплера и цветного доплеровского картирования потока определяли ламинарный поток без регургитации со средней скоростью раннего

диастолического пика (E) в 1 группе $0,8 \pm 0,2$ м/с, во 2 - $0,6 \pm 0,1$ м/с, в 3 - $0,8 \pm 0,1$ м/с.

В левой парастернальной проекции в пятикамерном сечении определяли аортальный поток, который у всех животных был ламинарный без регургитации, средняя скорость в среднем значении составила у животных 1 группы $1,1 \pm 0,2$ м/с, во 2 - $1,3 \pm 0,1$ м/с, в 3 - $1,3 \pm 0,2$ м/с, что соответствовало референсным значениям.

Также для контроля динамики ремоделирования, произвели замеры объема левого предсердия в правой парастернальной проекции в короткой оси на уровне аортального клапана и левой парастернальной проекции в четырёхкамерном сечении, как в систолу, так и в диастолу, определив при этом объём полости и по авторской методике расчетным путём вычислили динамический индекс ремоделирования левого предсердия, который составил в 1 группе - $0,82 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $0,84 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $1 \pm 0,1$ у.е (диаграмма 21).

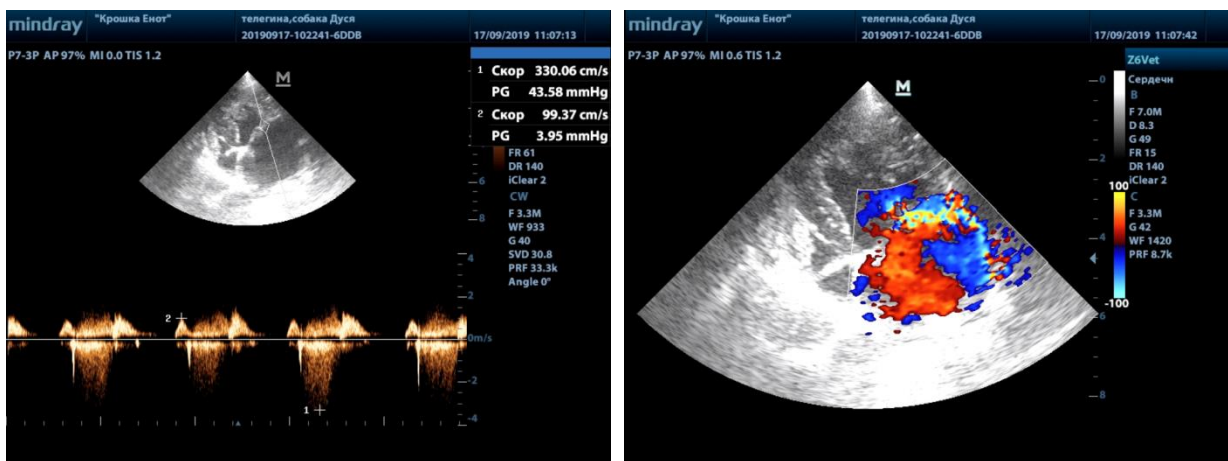


Через 12 месяцев терапии при контрольной эхокардиографии в В- и М-режимах в правой парастернальной проекции по длинной оси у всех животных во всех группах отмечали наличие изменений митрального клапана, створки которого были деформированы, утолщенные, подвижные. Отмечали правильное движение створок митрального клапана, расстояние от межжелудочковой перегородки до конца передней створки митрального клапана (EPSS) находилось в пределах весовых референсных значений. Конечно-диастолический и систолический размеры левого желудочка находились в пределах физиологической нормы в прямой корреляции с весом животного. Фракция сократимости в 1 группе составила $38,4 \pm 4,1\%$, во 2 - $41,2 \pm 2,4\%$, в 3 - $39,4 \pm 4,8\%$ (в норме 33 – 46%). Конечно-диастолический и конечно-систолический объемы соответствовали норме. Фракция выброса и ударный объем не выходили за рамки референсных значений и составили: фракция выброса в 1 группе - $64,3 \pm 2,9\%$, во 2 - $56,8 \pm 2,4\%$, в 3 - $61,2 \pm 2,1\%$ (норма 55 – 65 %); ударный объем в 1 группе $57,4 \pm 1,3$ мл, во 2 - $65,2 \pm 1,4$ мл, в 3 - $59,8 \pm 1,9$ мл (норма 48 – 67 мл). Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, как в систолу, так и в диастолу у всех исследованных животных во всех группах находились в пределах референсных, весовых значений. Правая ветвь легочной артерии и легочная вена лоцировались без изменений. Отношение правой ветви легочной артерии к легочной вене определялось в физиологической норме, в 1 группе составило $1,1 \pm 0,1$ у.е., во 2- $1,0 \pm 0,1$ у.е., в 3 – $0,9 \pm 0,1$ у.е. У всех животных отмечали тонкие и подвижные створки аортального клапана. Диаметр корня аорты и синуса Вальсальвы были не изменены. Признаков выпота в полость перикарда и новообразований средостения не визуализировали ни у одного животного. Движение межжелудочковой и межпредсердной перегородки определяли как правильное у всех животных во всех группах. Правый желудочек визуализировался как $1/3$ размера левого желудочка, что соответствовало норме. Размер правого предсердия не был изменен и находился в рамках референсных величин (коррелирован с весом) у всех животных.

По короткой оси в правой парастернальной проекции, на уровне аортального клапана отмечали эксцентрическую гипертрофию левого предсердия и нормальный, коррелированный с весом животных аортальный клапан у всех животных во всех исследуемых группах. Индекс отношения левого предсердия к аорте в 1 группе составил $2,1 \pm 0,2$ у.е., во 2 – $2,0 \pm 0,1$ у.е., в 3 – $1,5 \pm 0,2$ у.е., что свидетельствовало о наличии дилатации левого предсердия (рисунок 15 – б) (диаграмма 18). У всех собак створки клапана легочной артерии были тонкие, подвижные. Диаметр легочной артерии и фиброзного кольца клапана легочной артерии находился в физиологической норме. Отношение клапана легочной артерии к клапану аорты в 1 группе составило $0,9 \pm 0,1$ у.е., во 2 – $1,1 \pm 0,1$ у.е., в 3 – $0,9 \pm 0,1$ у.е., что не выходило за рамки физиологической нормы. При использовании импульсно-волнового доплера и цветного доплеровского картирования потока определяли транспульмональный ламинарный поток, без регургитации, со средней скоростью в 1 группе $0,9 \pm 0,2$ м/с, во 2- $1,0 \pm 0,2$ м/с, в 3 – $1,1 \pm 0,1$ м/с, и градиентом давления в 1 группе $1,0 \pm 0,1$ мм.рт.ст., во 2 – $1,2 \pm 0,2$ мм.рт.ст., в 3 – $1,0 \pm 0,2$ мм.рт.ст., что говорит о физиологической норме. Отношение времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка к времени выброса (АТ/ЕТ) составило в 1 группе $0,45 \pm 0,2$ у.е., во 2 – $0,42 \pm 0,1$ у.е., в 3 – $0,43 \pm 0,2$ у.е. Среднее давление в легочной артерии, определенное расчетным путём по отношению АТ к ЕТ, было в 1 группе 13 ± 2 мм.рт.ст., во 2 – 16 ± 1 мм.рт.ст., в 3 – 15 ± 2 мм.рт.ст, что определяло отсутствие легочной гипертензии у всех исследуемых животных.

В левой парастернальной проекции в четырёхкамерном сечении отмечали измененный митральный клапан, створки которого были утолщены, подвижны и деформированы. Путём постоянно-волновой доплерометрии лоцировали ламинарный поток с соотношением скорости раннего диастолического наполнения (пик Е) и раннего систолического наполнения левого желудочка (пик А) в 1 группе – $2,2 \pm 0,2$ у.е., во 2 – $2,1 \pm 0,1$, что соответствовало диастолической

дисфункции левого желудочка по типу «рестриктивного потока». В 3 группе по-прежнему была выявлена «псевдонормализация» и соотношение составило $1,6 \pm 0,1$ у.е (диаграмма 19). Также, в этой проекции и по этому сечению лоцировали регургитирующий поток через митральный клапан в полость левого предсердия, рассчитанный по процентному соотношению площади струи к площади левого предсердия. При цветном доплеровском картировании он составил в 1 группе $31 \pm 1,8\%$, во 2 - $27 \pm 1,4\%$, в 3 - $31 \pm 1,2\%$, что по-прежнему соответствовало у всех животных II степени митральной регургитации (умеренная) (рисунок 14 – а,б).



а)

б)

Рисунок 14 - Митральная регургитация в левой парастернальной четырёхкамерной проекции: а) непрерывно-волновой доплер; б) цветное доплеровское картирование

Время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTE) составило в 1 группе $135 \pm 2,1$ м/с, во 2 – $141 \pm 2,5$ м/с, что также подтверждало диастолическую дисфункцию левого желудочка по «рестриктивному» типу, но в 3 группе по-прежнему регистрировалась «псевдонормализация» с временем замедления $162 \pm 2,7$ м/с (диаграмма 20). Трикуспидальный клапан у 1 головы в 1 группе, 1 головы во 2 и 1 головы в 3 группе (4,0%) был изменён, створки деформированы, утолщены и дискордантны с митральной регургитацией 1

степени (менее 20,0% по отношению площади струи к площади правого предсердия). У остальных животных (96,0 %) клапан лоцировался без изменений, створки были тонкие, не утолщенные. При использовании импульсно-волнового доплера и цветного доплеровского картирования потока установили ламинарный поток без регургитации, со средней скоростью раннего диастолического пика (Е) в 1 группе $0,7 \pm 0,2$ м/с, во 2- $0,8 \pm 0,1$ м/с, в 3 – $0,7 \pm 0,1$ м/с.

В левой парастернальной проекции в пятикамерном сечении определяли аортальный поток, который у всех животных был ламинарный, без регургитации. Средняя скорость в среднем значении составила у животных 1 группы $1,3 \pm 0,2$ м/с, во 2 – $1,1 \pm 0,1$ м/с, в 3 – $1,1 \pm 0,2$ м/с, что соответствовало референсным значениям.

Также для контроля динамики ремоделирования произвели замеры объема левого предсердия в правой парастернальной проекции в короткой оси на уровне аортального клапана и левой парастернальной проекции в четырёхкамерном сечении как в систолу, так и в диастолу, определив объём полости и расчетным путём установили динамический индекс ремоделирования левого предсердия, который составил в 1 группе - $0,77 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $0,79 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $1 \pm 0,1$ у.е (рисунок 15 – а) (диаграмма 21).

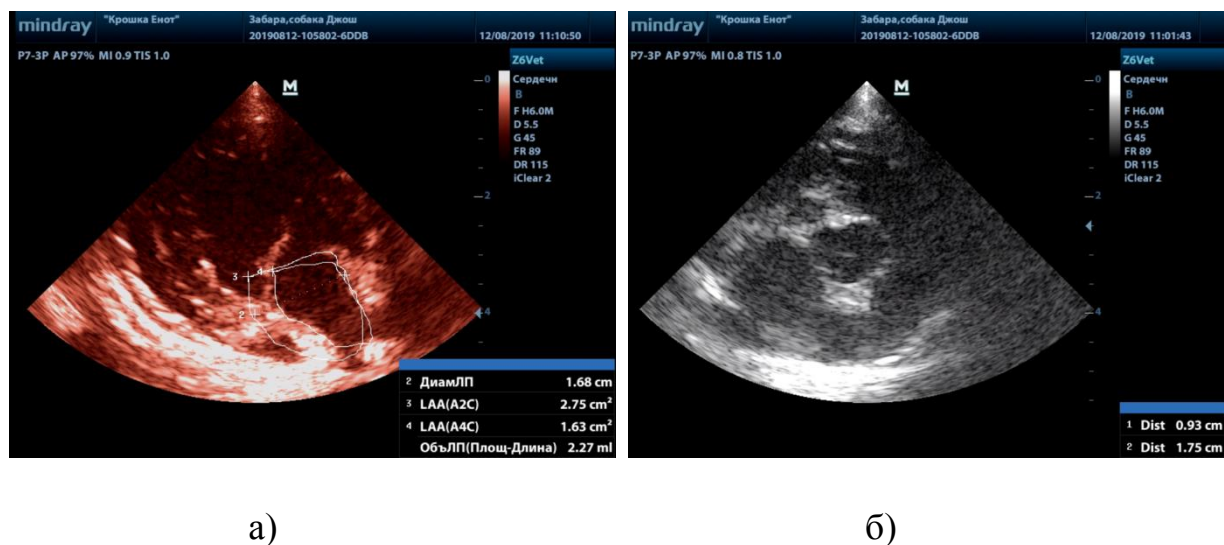


Рисунок 15 - Измерение левого предсердия: а) методом «площадь-длина»; б) методом соотношения левого предсердия к аорте.

Таким образом, при митральной регургитации в результате эндокардиоза митрального клапана на доклинической стадии можно отнести эксцентрическую гипертрофию левого предсердия, которая наблюдалась в процессе исследования у всех животных по отношению левого предсердия к аорте. В начале терапии отмечали у всех животных во всех группах диастолическую дисфункцию левого желудочка по типу «замедление релаксации», которое отчетливо выражалась в увеличении фракции предсердного наполнения (пик А). То есть по закону Франка-Старлинга значительная часть диастолического потока осуществлялась в фазу систолы левого предсердия. На доплерограммах отчетливо было видно уменьшение отношения E/A трансмитрального потока ниже 1,0 у.е., и увеличение времени раннего диастолического наполнения (DTE) более 220 м/с. В процессе терапии через 6 месяцев во всех группах диастолическая дисфункция левого желудочка приобретала тип «псевдонормализации», о чем свидетельствовали нормализация отношения пиков E/A и времени раннего диастолического наполнения. Через 12 месяцев в 1 и 2 группах диастолическая дисфункция приобрела вид «рестриктивный», о чем свидетельствовало увеличение отношения пиков E/A более 1,6 у.е., и уменьшение DTE менее 160 м/с, в отличие от 3 группы

где у всех животных по-прежнему наблюдалась «псевдонормализация». Нами было отмечено, что объем митральной регургитации опосредовано влияет на процессы ремоделирования левого предсердия, что подтверждалось неизменяемой степенью регургитации в период терапии. По нашему мнению, ремоделирование происходит от хронической перегрузки объемом и переход доклинической стадии в клиническую происходит без увеличения объема регургитирующего потока. Также было отмечено, что фракция сократимости левого желудочка в группах животных с прогрессирующим ремоделированием левого предсердия не изменялась. Таким образом, можно утверждать о том, что на начальной клинической стадии эндокардиоза сократимость не отличается от нормы. Рутинное применение в практике отношения диаметра аорты к левому предсердию хоть и даёт представление о гипертрофии левого предсердия, но так как эхокардиографический метод диагностики является отчасти субъективным методом и при определении данного параметра могут происходить разногласия при динамическом контроле, предложенный нами метод оценки не диаметра, а объёма левого предсердия с дальнейшим анализом динамического индекса даёт неоспоримые преимущества в диагностики эндокардиоза. Из вышесказанного можно утверждать, что в группе с терапией ингибитором ангиотензин-превращающего фермента и антагонистом альдостерона процессы ремоделирования, вследствие эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов были значительно снижены, о чем свидетельствуют критерии оценки диастолической дисфункции, объёмы левого предсердия и динамический индекс ремоделирования.

3.7. Анализ терапевтической эффективности иАПФ и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов у собак

При контрольном осмотре животных и проведении всех диагностических исследований мы установили, что в 1 - интактной группе уже через 6 месяцев исследования у 7 голов, а через 12 месяцев у 16 голов появились или усилились первые клинические признаки заболевания, такие как кашель в утренние часы и при активной физической нагрузке, которая в свою очередь снизилась, также отмечены одышка при сильном эмоциональном возбуждении и снижение аппетита. Владельцы этих животных отмечали тахипноэ во сне питомцев. При биохимическом исследовании определяли повышение концентрации натрия, активности АСТ и повышение коэффициента де Ритисса, что косвенно указывало на активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Изменения на торакальных рентгенограммах говорили о наличии кардиомегалии (увеличение коэффициента Бьюкенена и кардиовертебрального индекса) у всех животных группы. Также через 6 месяцев исследования в среднем по группе было отмечено уменьшение трахеовертебрального угла с $45,3 \pm 1,4^{\circ}$ до $42,2 \pm 1,3^{\circ}$, а через 12 месяцев до $41,5 \pm 1,4^{\circ}$, что указывало на наличие дорсальной элевации трахеи. Также отмечали в вентро-дорсальной проекции через 6 месяцев у 7 голов, а через 12 месяцев у 16 голов изменение диаметра вены, которая была толще диаметра артерии и бронха, соответственно, общая толщина при использовании метода «квадрата», триады «артерия-бронх-вена» - превышала ширину девятого ребра, что указывало на наличие застойных явлений в каудальных отделах легких. При оценке эхокардиограмм отмечали прогрессивное увеличение индекса отношения левого предсердия к аорте, который составил до начала исследования $1,3 \pm 0,2$ у.е., через 6 месяцев - $1,8 \pm 0,2$ у.е. и через 12 - $2,1 \pm 0,2$ у.е., что указывало на дилатацию левого предсердия. При интерпретации доплерограмм время раннего диастолического наполнения до начала исследования составило $253 \pm 2,1$ м/с, однако через 6 месяцев наблюдения произошло уменьшение времени до

176±2,5 м/с, также дальнейшее уменьшение было зафиксировано и через 12 месяцев, которое составило 135±2,1 м/с. Соотношение скорости раннего диастолического наполнения (пик E) и раннего систолического наполнения левого желудочка (пик A) в среднем по группе до начала исследования составило 0,8±0,1 у.е., через 6 месяцев мы обнаружили прогрессивное увеличение данного индекса, который составил в среднем 1,6±0,1 у.е., и через 12 месяцев 2,2±0,2 у.е., что в сумме с временем раннего диастолического наполнения левого желудочка, до начала исследования указывало на наличие диастолической дисфункции по типу «замедление релаксации», через 6 месяцев на диастолическую дисфункцию по типу «псевдонормализации» и через 12 месяцев диастолическую дисфункцию по типу «рестриктивного потока». При оценке динамического индекса ремоделирования, который через 6 месяцев в среднем по группе уменьшился и составил 0,82±0,1 у.е., а через 12 месяцев – 0,77±0,1 у.е., что говорит об изменении объема левого предсердия в сторону увеличения. При интерпретации электрокардиограмм были выявлены через 6 месяцев у 7 голов, а через 12 - у 16 голов группы наличие синусовой тахикардии, что, по нашему мнению, является проявлением компенсационного рефлекса Бейнбриджа. Через 12 месяцев отмечали увеличение продолжительности и раздвоение вершины зубца P в I, II и aVL отведениях у 7 голов, которая составила 0,06±0,01с, что говорит об увеличении полости левого предсердия. Также отмечено увеличение индекса Макруза через 12 месяцев исследования, что также подтверждает дилатацию левого предсердия.

При анализе терапевтической эффективности собак 2 группы, животные которой получали помимо диетического корма ингибитор ангиотензин-превращающего фермента через 6 месяцев исследования у 3 голов, а через 12 месяцев у 8 голов отмечено появление или усиление первых клинических признаков заболевания, таких, как кашель в утренние часы и при активной физической нагрузке, которая в свою очередь снизилась, также отмечены одышка

при сильном эмоциональном возбуждении и снижении аппетита. Владельцы этих животных отмечали тахипноэ во сне. При биохимическом исследовании через 6 месяцев уровень натрия снизился до референсных значений и составил $146,5 \pm 0,78$ ммоль/л. Однако при контрольном исследовании через 12 месяцев уровень натрия в среднем по группе находился выше референсных показаний и составил $153,3 \pm 0,79$ ммоль/л, что косвенно указывало на активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Активность АСТ через 6 месяцев терапии находилась в пределах референсных величин и составила $39,4 \pm 1,31$ U/L, но при исследовании через 12 месяцев активность повысилась до $47,1 \pm 1,28$ U/L. Соответственно коэффициент де Ритиса понизился. В отличие от исследования в начале терапии, активность ЛДГ ($179,4 \pm 1,12$ U/L) во 2 группе животных снизилась и находилась в рамках референсных значений ($143,4 \pm 1,19$ U/L).

Изменения на торакальных рентгенограммах говорили о наличии кардиомегалии (увеличение коэффициента Бьюкенена и кардиовертебрального индекса) у всех животных группы в течение всего исследования. Однако через 6 месяцев исследования в среднем по группе было отмечено уменьшение трахеовертебрального угла с $46,2 \pm 1,2^{\circ}$ до $43,1 \pm 1,4^{\circ}$, а через 12 месяцев до $42,7 \pm 1,5^{\circ}$, что указывало на наличие дорсальной элевации трахеи. Также через 6 месяцев у 5 голов, а через 12 месяцев у 8 голов группы в вентро-дорсальной проекции отмечали изменения диаметра вены, которая была толще диаметра артерии и бронха, соответственно, общая толщина, при использовании метода «квадрата», триады «артерия-бронх-вена» - превышала ширину девятого ребра, что указывало на наличие застойных явлений в каудальных отделах легких.

При оценке эхокардиограмм отмечали прогрессивное увеличение индекса отношения левого предсердия к аорте, который составил до начала исследования $1,5 \pm 0,1$ у.е., через 6 месяцев - $1,7 \pm 0,3$ у.е. и через 12 - $2,0 \pm 0,1$ у.е., что указывало на дилатацию левого предсердия.

При интерпретации доплерограмм время раннего диастолического наполнения до начала исследования составляло $248 \pm 2,6$ м/с, однако через 6 месяцев наблюдения произошло уменьшение времени до $188 \pm 2,1$ м/с, также дальнейшее уменьшение было зафиксировано и через 12 месяцев, которое составило $141 \pm 2,5$ м/с. Соотношение скорости раннего диастолического наполнения (пик E) и раннего систолического наполнения левого желудочка (пик A) в среднем по группе до начала исследования составило $0,7 \pm 0,2$ у.е. Через 6 месяцев мы обнаружили прогрессивное увеличение данного индекса, который составил в среднем $1,8 \pm 0,1$ у.е., и через 12 месяцев $2,1 \pm 0,1$ у.е., что в сумме с уменьшением времени раннего диастолического наполнения левого желудочка, до начала исследования указывало на наличие диастолической дисфункции по типу «замедление релаксации». Через 6 месяцев - на диастолическую дисфункцию по типу «псевдонормализации» и через 12 месяцев диастолическую дисфункцию по типу «рестриктивного потока». При оценке динамического индекса ремоделирования установили, что он через 6 месяцев уменьшился и составил $0,84 \pm 0,1$ у.е., а через 12 месяцев – $0,79 \pm 0,1$ у.е., что говорит об изменении объема левого предсердия в сторону дилатации.

При интерпретации электрокардиограмм были выявлены у 5 голов этой группы через 6 месяцев, а у 8 голов через 12 - наличие синусовой тахикардии, что, по нашему мнению, является проявлением компенсационного рефлекса Бейнбриджа. Также через 12 месяцев отмечали увеличение продолжительности и раздвоение вершины зубца P в I, II и aVL отведениях у 5 голов. В среднем по группе она составила $0,04 \pm 0,01$ с, что говорит об увеличении полости левого предсердия. Однако индекс Макруза на данном этапе исследования был на пороговом значении нормы, что можно расценить как дилатацию левого предсердия.

В 3 группе, животные которой получали помимо диетического корма ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и спиронолактон только через

12 месяцев исследования у 1 головы появились первые клинические признаки заболевания, такие как кашель в утренние часы и при активной физической нагрузке, которая в свою очередь снизилась. Также отмечена одышка при сильном эмоциональном возбуждении и снижение аппетита. Владельцы этого животного отмечали тахипноэ во сне. При биохимическом исследовании через 6 месяцев уровень натрия снизился до референсных значений и составил в среднем по группе $144,6 \pm 1,01$ ммоль/л, через 12 месяцев терапии уровень находился в пределах референсных величин и составлял $145,2 \pm 0,96$ ммоль/л.

Активность АСТ через 6 и 12 месяцев терапии находилась в пределах референсных величин и составила $35,2 \pm 1,21$ U/L и $38,4 \pm 1,26$ U/L соответственно. Коэффициент де Ритиса также понизился. Изменения на торакальных рентгенограммах говорили о наличие кардиомегалии (увеличение коэффициента Бьюкенена и кардиовертебрального индекса) у всех животных группы в течение всего исследования. Однако через 6 месяцев исследования в среднем по группе было отмечено умеренное уменьшение трахеовертебрального угла с $45,4 \pm 1,3^{\circ}$ до $44,8 \pm 1,1^{\circ}$, а через 12 месяцев до $44,7 \pm 1,2^{\circ}$, что указывало на наличие умеренной дорсальной элевации трахеи. Также через 12 месяцев у 1 головы группы в ventro-дорсальной проекции отмечали изменение диаметра вены, которая была толще диаметра артерии и бронха, соответственно, общая толщина при использовании метода «квадрата», триады «артерия-бронх-вена» - превышала ширину девятого ребра, что указывало на наличие незначительных застойных явлений в каудальных отделах легких.

При оценке эхокардиограмм отмечали умеренное увеличение индекса отношения левого предсердия к аорте, который составил в среднем по группе до начала исследования $1,4 \pm 0,1$ у.е., через 6 месяцев - $1,5 \pm 0,3$ у.е., но через 12 месяцев терапии соотношение не увеличилось и составило $1,5 \pm 0,2$ у.е.

При интерпретации доплерограмм время раннего диастолического наполнения до начала исследования составило $267 \pm 2,3$ м/с, однако через 6

месяцев наблюдения произошло уменьшение времени до $181 \pm 2,2$ м/с. Дальнейшее уменьшение было зафиксировано и через 12 месяцев, которое составило $162 \pm 2,7$ м/с. Соотношение скорости раннего диастолического наполнения (пик E) и раннего систолического наполнения левого желудочка (пик A) в среднем по группе до начала исследования составило $0,8 \pm 0,1$ у.е., через 6 месяцев мы обнаружили увеличение данного индекса, который составил в среднем $1,7 \pm 0,1$ у.е., но через 12 месяцев было без явного изменения - $1,6 \pm 0,1$ у.е., что в сумме с уменьшением времени раннего диастолического наполнения левого желудочка, до начала исследования указывало на наличие диастолической дисфункции по типу «замедление релаксации». Через 6 месяцев - на диастолическую дисфункцию по типу «псевдонормализации» с сохранением через 12 месяцев диастолической дисфункции по типу «псевдонормализации». Динамический индекс ремоделирования через 6 месяцев не уменьшился и составил $1 \pm 0,1$ у.е., а через 12 месяцев - $1 \pm 0,1$ у.е., что говорит об отсутствии прогрессивной дилатации левого предсердия.

При интерпретации электрокардиограмм было выявлено у 1 животного из группы через 12 месяцев, наличие синусовой тахикардии, что по нашему мнению является проявлением компенсационного рефлекса Бейнбриджа. Увеличение продолжительности и раздвоение вершины зубца P в I, II и aVL в группе выявлено не было. Индекс Макруза на протяжении всего исследования не выходил за рамки референсных величин.

Таким образом, анализ терапевтической эффективности показал, что у животных в интактной группе без лекарственной терапии, которым был назначен только коммерческий диетический корм с пониженным содержанием натрия, клинические проявления обсуждаемого заболевания проявились намного раньше животных группы вазотопа и группы вазотоп-спиронолактон. Что говорит о ранней активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако в группе животных с терапией только ингибитором ангиотензин-превращающего фермента

клинические проявления заболевания проявились через 6 месяцев, что говорит о недостаточной блокаде РААС и определенном прорыве альдостерона. В 3 группе животных с фармакотерапией вазотопом и верошпироном клинические проявления возникли только у одной головы через 12 месяцев, что может быть связано с несоблюдением владельцами животного рекомендаций о приеме препаратов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты, полученные при решении поставленных задач, позволили выявить ряд закономерностей, которые в отдельных случаях совпадают с ранее высказанным мнением, в других противоречат либо оказались новыми.

Так, при анализе распространенности заболеваний незаразной этиологии среди животных в гг. Серпухов и Пушкино Московской области нами было установлено, что болезни сердечно-сосудистой системы встречается в 17,4% случаев. Анализ структуры заболеваний сердца выявил, что 70,0% патологий приходится на эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов. Наши результаты отчасти совпадают с мнением некоторых авторов (J.C. Whitney, 1974; J. Buchanan, 1999; A. Egenvall, 2006; Е.Н. Моисеев, 2011). Однако противоречат другим исследованиям, где на долю эндокардиоза относят всего 50,0% (Ф.П. Сутер, 2011), 32% (Е.М. Marin, 2019) и 40,7% случаев (О.А. Жуликова, 2016). Некоторые исследователи отмечают всего 7,8% животных от общего количества приобретенных заболеваний сердца у собак (А.Н. Шинкаренко, 2012). Полученная статистика позволяет однозначно утверждать, что миксоматозная дегенерация атриовентрикулярных клапанов является весьма распространенной патологией у собак и требует пристального внимания со стороны ветеринарных специалистов.

Проведя анализ структуры эндокардиоза, мы установили, что в 87,4% случаев регистрируется поражение митрального, а в 12,6% трикуспидального клапанов. Наши результаты совпадают с мнением коллег (В.К. Илларионова, 2003).

Анализируя эндокардиоз в соответствии с классификацией ACVIM, мы пришли к выводу, что наиболее часто данная патология встречается на стадии С, то есть с клиническими проявлениями, однако животных на стадии В2 с

выявленными структурными изменениями клапанного аппарата с кардиомегалией также достаточно много 29,3%.

Проведя анализ породного состава собак, мы установили, что инцидентность поражения атриовентрикулярных клапанов без клинических проявлений проявилась в следующем порядке: такса (23,0%), йоркширский терьер (21,0%), русский той-терьер (14,1%), померанский шпиц (13,0%), чихуахуа (12,2%), пекинес (10,0%), кавалер-кинг-чарльз-спаниель (3,0%), пудель (1,3%), метисы (1,0%), китайская хохлатая (1,1%), вельш-корги (0,3%). Наши данные во многом совпадают с мнением коллег (А. Босвуд, 2009; Ф.П. Сутер, 2011; Н.G. Parker, 2012; В.К. Илларионова, 2014; Р.Р. Фокс, 2012; К. Jepsen- Grant, 2013; М.В.С. Мартин, 2014). К данным результатам мы относимся критически, так как исследование было проведено на территории лишь юга Московской области. Возможно, такая статистика получилась в связи с популярностью этих пород среди владельцев данного региона.

При определении полового состава собак, больных миксоматозной дегенерацией атриовентрикулярных клапанов без клинических проявлений, мы определили, что в подавляющем большинстве случаев болеют самцы как кастрированные, так и нет (63,3%). И наше мнение совпадает с мнением других исследователей (А. Egenvall, 2006; Сутер, 2011; М.В.С. Мартин, 2014). Однако эти авторы не определяли стадийности заболевания. Учитывая породный состав больных собак эндокардиозом, мы высказали мнение в генетической детерминации обсуждаемой патологии, что не противоречит мнению других авторитетных коллег (А. Beardow, 1993; L. Swenson, 1996; С. Gagna, 1998; L. Olsen, 1999). Мы склонны считать, что накопленные знания в этой области, могут в дальнейшем привести к разработке генетических тестов на определение патологии, которых на данный момент нет.

При изучении особенностей проявления эндокардиоза на доклинической стадии у собак мы отметили нечеткость клинической картины, что совпадает с

мнением большинства авторов (А. Босвуд , 2009; Ф.П. Сутер, 2011; Мартин, 2014; В.К. Илларионова, 2014). У животных всех групп был отмечен холосистолический шум в точке *puncta optima* правого атриовентрикулярного (трехстворчатого) клапана – в четвертом межреберье справа на уровне грудино – реберных сочленений у животных с сочетанным поражением клапанов, а у собак с монопатологией митрального клапана только в точке *puncta optima* левого атриовентрикулярного (митрального) клапана слева на уровне грудино – реберных сочленений. Однако у 28,0% животных первой, интактной группы и у 20,0% второй группы с применением вазотопа, через 6 месяцев исследований владельцы отмечали кашель в утренние часы и при активной физической нагрузке, которая в свою очередь снизилась и появление тахипноэ во сне. Также отмечена одышка при активной физической нагрузке и сильном эмоциональном возбуждении. При контрольном исследовании через 12 месяцев владельцы 64,0 % животных 1 группы и 32,0% 2 группы отмечали наличие кашля в покое и при малой физической нагрузке, одышку, как в покое, так и при физической нагрузке и эмоциональном возбуждении. В 3 группе у 4,0% собак появился кашель в утренние часы и при активной физической нагрузке. При гематологическом исследовании заметные изменения отсутствовали поскольку, очевидно, ещё не были исчерпаны все компенсаторные возможности организма. Наши данные не противоречат мнению других исследователей, которые заметили изменения в крови только при более выраженной декомпенсации хронической сердечной недостаточности (М.А. Медведева, 2009; Е. Н. Моисеев, 2011; А.А. Стекольников и др., 2013; Ш. Ваден, 2013). Это свидетельствует о том, что гематологическое исследование не является экспертным при обсуждаемой патологии, но позволяет исключить микст-патологию.

Согласно мнению многих авторов, при сердечно-сосудистой патологии в крови животных отмечается ряд изменения биохимических показателей. В частности отмечается повышение активности лактатдегидрогеназы и

аспартатаминотрансферазы (М.А. Медведева, 2009; Е. Н. Моисеев, 2011; А.А. Стекольников и др., 2013), также повышение коэффициента де Ритиса (М.А. Медведева, 2009; Е. Н. Моисеев, 2011). Однако в других источниках отмечается повышение активности как аланинаминотрансферазы, так и аспартатаминотрансферазы что обусловлено гипоксией (Ш. Ваден, 2013). Нами было отмечено увеличение активности аспартатаминотрансферазы до начала терапии во всех исследуемых группах ($58,4 \pm 1,25$ U/L в 1 группе, $63,2 \pm 1,34$ U/L во 2, $62,8 \pm 1,28$ U/L в 3), а следовательно и увеличение коэффициента де Ритиса соответственно во всех группах (1 группа – $1,74 \pm 0,1$, 2 – $1,59 \pm 0,1$, 3 – $1,66 \pm 0,1$). Однако через 6 месяцев при контрольном исследовании мы отметили повышение активности АСТ лишь в 1 группе животных ($48,3 \pm 1,24$ U/L). Во 2 и 3 группах животных активность снизилась (2 группа - $39,4 \pm 1,31$ U/L, 3 группа – $35,2 \pm 1,21$ U/L), а следовательно и уменьшение коэффициента де Ритиса во 2 и 3 группах (в 2 группе – $0,95 \pm 0,1$, в 3 группе – $0,98 \pm 0,1$) но в 1 группе он по-прежнему оставался повышенным ($1,35 \pm 0,1$). Через 12 месяцев мы обнаружили, что активность аспартатаминотрансферазы повышена в 1 ($50,4 \pm 1,32$ U/L) и во 2 ($47,1 \pm 1,28$ U/L) группах. Однако в 3 группе животных данный показатель не выходил за пределы референсных значений. Следовательно, данные показатели привели к уменьшению коэффициента де Ритиса во 2 и 3 группах (во 2 группе – $0,95 \pm 0,1$, в 3 группе – $0,98 \pm 0,1$) но в 1 группе он оставался умеренно повышенным ($1,35 \pm 0,1$).

В начале исследований мы отмечали повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) выше нормы во 2 ($159,2 \pm 0,93$ U/L) и в 3 группах ($164,1 \pm 0,86$ U/L), а в 1 группе активность находилась в пределах референсных значений ($105,3 \pm 1,13$ U/L). Однако через 6 месяцев данный показатель находился в рамках референсных интервалов у всех животных во всех группах, но через 12 месяцев мы отметили повышение активности во 2 группе, которая составила в среднем по группе $163,2 \pm 1,23$ U/L.

Активность лактатдегидрогеназы в начале исследования мы отметили только во 2 группе ($179,4 \pm 1,12$ U/L) а в остальных исследуемых группах отличий от референсных значений не было. К 6 месяцу исследования активность снизилась и находилась, как и в 1 и 3 группах в пределах референсных величин.

При проведении исследования до начала терапии у животных всех трех групп отмечали повышение уровня натрия ($168,4 \pm 1,08$ ммоль/л в 1 группе, $163,8 \pm 1,32$ ммоль/л во 2, $169,6 \pm 1,03$ ммоль/л в 3), что мы оценили как активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, который через 6 месяцев снизился во 2 и 3 группах ($146,5 \pm 0,78$ ммоль/л и $144,6 \pm 1,01$ ммоль/л соответственно), но в первой группе его концентрация оставалась повышенной ($163,2 \pm 0,96$ ммоль/л). Однако через 12 месяцев исследования мы отмечали повышение концентрации натрия в сыворотке крови в 1 группе животных ($158,8 \pm 0,84$ ммоль/л) и во 2 группе ($153,3 \pm 0,79$ ммоль/л), а в 3 по-прежнему концентрация электролита находилась в рамках референсных величин ($145,2 \pm 0,96$ ммоль/л).

Также у животных с сочетанной хронической недостаточностью атриовентрикулярных клапанов во всех группах до начала терапии наблюдалось незначительное повышение общего белка и альбумина, но в целом по группам содержание общего белка и альбуминов у остальных животных с монопатологией митрального клапана оставалась в пределах референсных значений, что может косвенно указывать на небольшой застой крови в большом круге кровообращения и умеренную дегидратацию. Однако через 6 месяцев терапии мы выявили, что у всех животных концентрация общего белка и альбуминов находилась в рамках референсных значений. При контрольном обследовании через 12 месяцев у собак с недостаточностью митрального и трикуспидального клапанов в первой и второй группах уровень альбуминов и общего белка находились в умеренно повышенном значении, но в среднем по группам показатели не выходили за референсные значения. В третьей группе показатели находились в рамках референсных значений.

При анализе ветеринарной литературы мы не нашли четкого и последовательного алгоритма интерпретации трансторакальных рентгенограмм, поэтому мы алгоритмизировали доступные на данный момент методики (В.Н. Митин, 2006; Е.Н. Моисеев, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; Ю.В. Кривова, 2014; В.К. Илларионова, 2014; М.В.С. Мартин, 2014; Е. Котэ, 2018). При проведении трансторакальной рентгенографии в правой латеральной проекции на протяжении всего исследования у всех животных во всех группах мы отмечали увеличение коэффициента Бьюкенена и кардиовертебральный индекс, которые менялись в течение 12 месяцев на незначительные интервалы. По их величине мы судили о наличии общей кардиомегалии. Также, методом «циферблата часов» у всех животных во всех группах в течение всего исследования мы выявляли локальную кардиомегалию в правой латеральной проекции в секторе 12-3 часов, а в вентро-дорсальной проекции в секторе 2-3 часов, что указывало на гипертрофию левого предсердия. И наши выводы совпадают с мнением некоторых авторов, которые также отмечали, что расширение левого предсердия при эндокардиозе митрального клапана является одним из ранних и последовательных рентгенографических особенностей (Ф.П. Сутер, 2011).

Из некоторых литературных источников известно, что при увеличении левого предсердия уменьшается угол между трахеей и позвоночным столбом, который в норме должен составлять 45° (Е.Н. Моисеев, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; В.К. Илларионова, 2014; М.В.С. Мартин, 2014). Мы в своём исследовании при определении трахеовертебрального угла отметили его диагностическую и динамическую изменчивость. Так, до начала терапии, угол в 1 группе составил $45,3 \pm 1,4^{\circ}$, во 2 – $46,2 \pm 1,2^{\circ}$, в 3 – $45,4 \pm 1,3^{\circ}$. При контрольном исследовании через 6 месяцев мы отметили уменьшение данного показателя, который в 1 группе составлял $42,2 \pm 1,3^{\circ}$, во 2 - $43,1 \pm 1,4^{\circ}$, однако в третьей группе угол существенно не изменился и составил $44,8 \pm 1^{\circ}$. При интерпретации трансторакальных рентгенограмм через 12 месяцев нами было отмечено, что трахеовертебральный

угол в первой и второй группах был менее, чем при контрольном исследовании через 6 месяцев и в среднем по группам составил в 1- $41,5 \pm 1,4^0$, во 2 – $42,7 \pm 1,5^0$, но в третьей группе по-прежнему не было явного изменения данного параметра, который составил $44,7 \pm 1,2^0$.

Таким образом, прогрессивное уменьшение угла в 1 и 2 группах указывало на наличие дорсальной элевации трахеи и левого главного бронха, которая, по нашему мнению, возникла вследствие локального увеличения левого предсердия. Кардиоторакальный и торакальный индексы, определяемые в вентро-дорсальной проекции, были выше референсных интервалов и менялись в небольших диапазонах в течение всего исследования у всех животных всех групп и указывали на общую кардиомегалию. Диаметр вены каудальных долей легких, определяемый в вентро-дорсальной проекции, в начале исследования был равен диаметру артерии и бронха. По толщине данные размеры совпадали с шириной девятого ребра. Однако через 6 месяцев у 28,0% животных 1 группы, 20,0% 2 группы, а через 12 месяцев исследования у 64,0% 1 группы, 32,0% 2 группы и 4,0% 3 группы диаметр вены каудальных долей легких был толще диаметра артерии и бронха. Соответственно, общая толщина при использовании метода «квадрата», триады «артерия-бронх-вена» превышала ширину девятого ребра, что мы расценили как явления застойного характера в каудальных отделах легких у данных животных. Разницу между диаметром вены в правой латеральной и вентро-дорсальной проекциях у некоторых животных первой и второй группы, по нашему мнению, говорит о том, что застойные процессы в краниальных долях легких ещё не успели развиваться в большей мере, а в каудальных долях эти процессы уже присутствовали.

При интерпретации электрокардиограмм в процессе всего исследования у всех животных всех групп регистрировали синусовый ритм. Однако у 16,0% 1 и 2 групп и 20,0% животных 3 группы мы обнаружили синусовую аритмию. Но это для животных является нормой. Также в процессе всего исследования у 8,0%

животных 1 и 3 групп выявлялись единичные левожелудочковые экстрасистолы. Частота сердечных сокращений во всех во всех группах не превышала референсных значений и составила в среднем в 1 группе $103,2 \pm 12,7$ в минуту, во 2 – $96,7 \pm 16,3$ в минуту, в 3 – $110,6 \pm 21,2$ в минуту. Однако через 6 месяцев при контрольной регистрации у 28,0% животных первой группы и у 20,0% животных второй группы была обнаружена синусовая тахикардия (в среднем $213,1 \pm 12,5$ сокращений в минуту в 1 группе, $209,5 \pm 7,8$ сокращений в минуту во 2). В третьей группе у всего поголовья (100,0%) частота не превышала референсных значений и составила в среднем $98,2 \pm 13,3$ в минуту. Также, при контрольном обследовании через 12 месяцев мы выявили синусовую тахикардию в 1 группе у 64,0% животных со средней частотой $231,7 \pm 24,3$ сокращений в минуту, во 2 у 32,0% со средней частотой $218,3 \pm 12,2$ сокращений в минуту и в 3 у 4,0% со средней частотой $208,2 \pm 21,1$ сокращений в минуту. У остального поголовья животных частота не превышала референсных значений. Появление тахикардии на ранних стадиях заболевания, по нашему мнению обусловлена, проявлением патофизиологического компенсационного механизма гемодинамических нарушений - рефлекса Бейнбриджа – увеличение частоты сердечных сокращений в ответ на увеличение объема циркулирующей крови, который произошел в результате гетерометрического защитного механизма Франка-Старлинга. Наше мнение совпадает с таковым некоторых коллег (В. А. Войнов, 2017). Однако противоречат другим авторам, которые отмечают появление тахикардии на более поздних стадиях при выраженных изменениях в сердце (Илларионова, 2014). Также нами были выявлены изменения продолжительности зубца Р, которые проявились при контрольном исследовании через 12 месяцев у 28,0% животных 1 группы и у 20,0% второй группы, что, по нашему мнению, говорит об увеличении полости левого предсердия и наши выводы не противоречат выводам других авторов (Ф.П. Сутер, 2011; М.В.С. Мартин, 2014). Однако противоречат таковым других исследователей (Р. Сантилли, 2017). Индекс Макруза через 12 месяцев был повышенным в 1 группе животных, а во второй находился на пороговом

значении, что также подтверждает дилатацию левого предсердия, что не противоречат исследованиям, проведенным в медицине человека (N. Reichek, 1981; А.П. Иванов, 2004). В ветеринарной литературе динамику данного индекса при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов у собак нам найти не удалось, но исходя из имеющихся сведений, он был выше предлагаемых некоторыми авторами референсных величин (А.А. Руденко, 2018).

Из многих литературных источников достоверно известно, что эхокардиография является экспертным методом диагностики эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов (В.К. Илларионова, 2006; Ф.П. Сутер, 2011; Д. Бун, 2014; М.В.С. Мартин, 2014; В.К. Илларионова, 2014; М. К. Рыбакова, 2018). На протяжении всего исследования в правой парастернальной проекции по длинной оси левого желудочка у всех животных во всех группах отмечали наличие изменений митрального клапана, створки которого были деформированы, утолщенные. При визуализации две створки, по нашему мнению, были поражены в равной степени. Однако, некоторые авторы отмечают о более выраженном поражении в передней створки, чем в задней (M. Borgarelli, 2012; М.В.С. Мартин, 2014). Возможно, при дальнейшем прогрессировании дегенеративных изменений передняя створка поражается более задней, но на стадии В2 изменения условно равны. По мнению коллег, пролапс митрального клапана является ранним маркером индикации миксоматозного изменения (Н. Pedersen, 1999). Однако наши данные не совпадают с данным суждением. Ни у одного животного не было выявлен пролапс в течение всего исследования. Также нами было отмечено, что конечно-диастолический и систолический размеры левого желудочка находились в пределах физиологической нормы в прямой корреляции с весом животного в течение всего исследования и у всех животных. Фракция сократимости по методу Teicholz, фракция выброса и ударный объем по методу Simpson, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, как в систолу, так и в диастолу не выходили за рамки референсных значений. Наши данные не противоречат данным других исследователей (P. Lord,

2010; I. Ljungvall, 2011). Которые, также как и мы предполагают, что только при прогрессировании процесса дегенерации клапанов изменяется только диастолический размер, а систолический остается интактен, что и будет выражаться в неизменной толщине стенки - эксцентрической гипертрофией (P. Lord, 2010; I. Ljungvall, 2011). Однако есть сведения о том, что конечно-систолический размер левого желудочка может увеличиваться в процессе заболевания (MD. Kittleson, 1984). Для оценки дилатации левого предсердия в рутинной практике ветеринарных кардиологов используется метод соотношения левого предсердия к корню аорты, который является относительно постоянным для данного размера животного в короткой оси правой парастернальной проекции на уровне концов створок аортального клапана (В.К. Илларионова, 2006; Д. Бун, 2014). При лоцировании по короткой оси в правой парастернальной проекции, на уровне аортального клапана мы отмечали дилатацию левого предсердия и нормальный, коррелированный с весом животных аортальный клапан у всех животных во всех исследуемых группах в процессе всего исследования. Однако индекс отношения левого предсердия к аорте менялся в течение времени и составил в 1 группе до начала исследования $1,3 \pm 0,2$ у.е., во 2 – $1,5 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $1,4 \pm 0,1$ у.е. При контрольном измерении через 6 месяцев индекс в первой и второй группах увеличился и в среднем составил $1,8 \pm 0,2$ у.е., $1,7 \pm 0,3$ у.е., соответственно. Однако в третьей группе значимого увеличения не произошло, в среднем по группе был рассчитан как $1,5 \pm 0,3$ у.е. При подсчете индекса отношения левого предсердия к аорте через 12 месяцев мы отметили значительное увеличение данного параметра в среднем в 1 группе до $2,1 \pm 0,2$ у.е., во 2 до $2,0 \pm 0,1$ у.е. Однако в 3 группе мы не увидели значительного увеличения данного критерия, он составил в среднем по группе $1,5 \pm 0,2$ у.е. Однако стоит отметить тот факт, что трансторакальная эхокардиография отчасти является субъективным методом диагностики, и правильная интерпретация эхокардиограмм отчасти зависит от опыта оператора. Поэтому нами из медицины человека был заимствован и в дальнейшем применён дополнительный метод

оценки изменения объёма, а не диаметра левого предсердия - «площадь-длина» (А.В. Струтынский, 2014; М. К. Рыбакова, 2018). Поскольку в доступной нам ветеринарной литературе мы не обнаружили референсных значений кубического объёма левого предсердия и учитывая тот факт, что он может коррелировать с весом, при том, что целью нашего исследования являлась не физиологическая оценка данного отдела сердца, а его патологическое изменение в течение заболевания и в период терапии, нами был разработан унифицированный индекс. Полученные цифровые данные объёма до лечения при дальнейшем наблюдении делили на объёмы через 6 и 12 месяцев. В итоге получали индекс, который, по нашему мнению, оценивал процессы ремоделирования левого предсердия. Если индекс равен $1,0 \pm 0,1$ то его мы оценивали как референсный, из чего делали вывод, что ремоделирования нет. При индексе менее 1,0, делали заключение о наличии дилатации левого предсердия. Так, в нашем исследовании, при оценке авторского индекса через 6 месяцев в 1 группе он составил $0,82 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $0,84 \pm 0,1$ у.е., в 3 – $1,0 \pm 0,1$ у.е., а через 12 месяцев уменьшился в 1 группе до $0,77 \pm 0,1$ у.е., во 2 до $0,79 \pm 0,1$ у.е. Однако в 3 группе явного возрастания мы не отметили, и индекс составлял $1 \pm 0,1$ у.е.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что совместно с критерием оценки соотношения левого предсердия к аорте и унифицированного авторского индекса изменения объёма левого предсердия в 1 и отчасти во 2 группах процессы дилатации левого предсердия не уменьшились, а прогрессивно увеличивались, однако в 3 группе животных мы явно не отметили динамического изменения полости. Также при исследовании в процессе всего исследования мы отмечали отсутствие легочной гипертензии, что не противоречит мнению коллег, которые также отмечали данное состояние только при исчерпании резервов организма при явном снижении сердечного выброса и повышении давления в левом предсердии, которое приводило к перегрузке легочного кровообращения и тем самым - развитию легочной гипертензии (В.К. Илларионова, 2014). При

проведении доплеровского исследования в левой парастернальной проекции в четырёхкамерном сечении при использовании постоянно-волнового доплера лоцировали ламинарный диастолический трансмитральный поток в процессе всего исследования у всех животных. Однако, отмечено изменение соотношения раннего диастолического и раннего систолического наполнения левого желудочка, которое выразалось до начала лечения в уменьшении данного параметра и составило в среднем в 1 группе $0,8 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $0,7 \pm 0,2$ у.е., в 3- $0,8 \pm 0,1$ у.е. Также при измерении времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка до начала исследования выявили увеличение данного показателя, который составил в 1 группе $253 \pm 2,1$ м/с, во 2 - $248 \pm 2,6$ м/с в 3 - $267 \pm 2,3$ м/с, что в сумме с изменением соотношения раннего диастолического и раннего систолического наполнений позволило нам судить о наличии диастолической дисфункции левого желудочка по типу «замедленной релаксации». При контрольном исследовании животных через 6 месяцев при оценке изменения соотношения раннего диастолического и раннего систолического наполнений левого желудочка мы отметили наличие диастолической дисфункции по типу «псевдонормализации», которое выразалось в 1 группе - $1,6 \pm 0,1$ у.е., во 2 - $1,8 \pm 0,1$ у.е., в 3 - $1,7 \pm 0,1$ у.е. Данная дисфункция была подтверждена наличием изменения времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, которое к данному времени составило в 1 группе $176 \pm 2,5$ м/с, во 2 - $188 \pm 2,1$ м/с в 3 - $181 \pm 2,2$ м/с. Но при проведении исследования через 12 месяцев нами установлено, что в 1 и отчасти во 2 группах диастолическая дисфункция левого желудочка приобретала вид «рестриктивного потока», где соотношение скорости раннего диастолического наполнения и раннего систолического наполнения левого желудочка в 1 группе в среднем составило $2,2 \pm 0,2$ у.е., во 2 - $2,1 \pm 0,1$, и время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка составило в 1 группе $135 \pm 2,1$ м/с, во 2 - $141 \pm 2,5$ м/с. Однако в 3 группе животных мы отметили по-прежнему наличие диастолической дисфункции по типу «псевдонормализации», что

выражалось в соотношении скорости раннего диастолического наполнения и раннего систолического наполнения левого желудочка $1,6 \pm 0,1 \text{ y.e.}$, и времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка $162 \pm 2,7 \text{ м/с}$.

Также, в левой парастернальной проекции в четырёхкамерном сечении у всех животных лоцировали регургитирующий поток через митральный клапан в полость левого предсердия, рассчитанный по процентному соотношению площади струи и площади левого предсердия, который соответствовал II степени митральной регургитации (умеренной). Нами было отмечено, что объем митральной регургитации опосредовано влияет на процессы ремоделирования левого предсердия, что подтверждается неизменяемой степенью регургитации в процессе исследования. По нашему мнению, дилатация происходит от хронической перегрузки объёма, и переход доклинической стадии в клиническую происходит без увеличения объема регургитирующего потока. Но, так как методика измерения регургитации в нашем исследовании является полуколичественной, она не даёт четкого представления об объёме регургитации, поэтому наши суждения остаются дискуссионными. Также у 4,0% животных в левой парастернальной проекции в четырёхкамерном сечении отмечали измененный трикуспидальный клапан, створки которого были деформированы, утолщены и дискордантны с трикуспидальной регургитацией 1 степени (менее 20% по соотношению площади струи к площади правого предсердия). Динамического изменения процента трикуспидальной регургитации мы также не отметили в течение всего исследования. Правое предсердие при этом не изменялось и соответствовало референсным интервалам у всех животных. Клинических признаков правосторонней недостаточности мы не отметили, так как возможно, по нашему мнению, развитие эндокардиоза трикуспидального клапана протекает менее прогрессивно в отличие от митрального. Некоторые авторы отмечают, что при отсутствии легочной гипертензии изолированная миксоматозная дегенерация трикуспидального клапана редко приводит к

клиническим проявлением заболевания (D. Sisson, 1999; J. Häggström, 2005; Ф.П. Сутер, 2011;). По нашему мнению, возможно на более поздней стадии при прогрессировании болезни, клиническая картина правосторонней сердечной недостаточности и дилатация правого предсердия будет отчетлива видна.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов встречается в 70,0% случаев из всей кардиологической патологии. При этом митральная недостаточность превалирует над трикуспидальной и составляет 87,4%. По классификации хронической сердечной недостаточности АСВИМ, у 59,0% собак отмечается стадия С, а у 29,3% - В2. К эндокардиозу атриовентрикулярных клапанов предрасположены таксы (23,0%), йоркширские терьеры (21,0%), русские той-терьеры (14,1%). Самцы болеют чаще (63,3%) чем самки (36,7%).
2. Появление кашля в утренние часы и тахипноэ во сне говорит о начале клинической стадии заболевания. На доклинической стадии заболевания отсутствует чёткость клинической картины.
3. Снижение активности трансаминаз, уровня альбумина, общего белка и коэффициента де Ритиса до физиологических значений в течение 12 месяцев в третьей группе говорит об уменьшении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и тем самым о снижении дальнейшего ремоделирования сердца под влиянием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона.
4. Использование комбинации вазотопа с верошпироном позволяет добиться отсутствия дилатации левого предсердия, о чем свидетельствуют отсутствие изменений трахеовертебрального угла и застойных явлений в лёгких.
5. Коэффициент Бьюкенена, кардиовертебральный, кардиоторакальный и торакальный индексы на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов отражают степень общей кардиомегалии, но не дают четкого понятия о локализации патологических изменений в сердце.
6. Метод «циферблата часов» позволяет определить конкретные, локальные изменения в сердце, но четкого понятия о патологии и стадийности болезни этот критерий не позволяет сделать.

7. Синусовая тахикардия является патогномоничным электрокардиографическим изменением для доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов. Увеличение продолжительности (более 0,04 с) и раздвоение вершины зубца Р, повышение индекса Макруза (более 1,6 у.е.) проявляется на более поздних (с клиническим проявлением) стадиях болезни и свидетельствует об увеличении полости левого предсердия.
8. При митральной регургитации в результате эндокардиоза митрального клапана на доклинической стадии при эхокардиографическом методе диагностики отмечается прогрессирующая дилатация левого предсердия. Динамическое изменение диастолической дисфункции левого желудочка в начале заболевания выражается в увеличении фракции предсердного наполнения и приводит к типу «замедление релаксации». При прогрессировании заболевания отмечается диастолическая дисфункция по типу «псевдонормализации». В группе с терапией вазотопом и верошпироном дальнейшее прогрессирование дилатации в течение года не отмечалось, что свидетельствует о стагнации дилатации левого предсердия обсуждаемой комбинацией лекарственных препаратов.
9. Метод измерения объёма левого предсердия позволяет объективно судить о дилатации в противовес методу соотношения левого предсердия к аорте.
10. Применение корма с низким содержанием натрия приводит к ранней активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ускоряет появление клинических признаков заболевания, таких как кашель в утренние часы, при активной физической нагрузке и в покое, одышке как в покое, так и при физической нагрузке и эмоциональном возбуждении.
11. Применение вазотопа в дозе 0,25 мг на 1 кг массы животного 1 раз в сутки внутрь (с последовательным, плавным увеличением дозы) и верошпирона в дозе 1 мг на 1 кг массы животного 1 раз в сутки внутрь в течение 12 месяцев в

качестве терапии собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии, позволяет достичь отсрочки появления клинических признаков заболевания.

Практические рекомендации

1. Собаки группы риска: такса, йоркширский терьер, русский той-терьер и другие 1 раз в 12 месяцев должны подвергаться диспансеризации у врача кардиолога.
2. Эхокардиографию следует считать экспертным методом диагностики эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов с учетом данных рентгенографии, электрокардиографии и гемо-биохимического скрининга.
3. Для диагностики и динамического контроля изменений дилатированного предсердия при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии болезни у собак следует применять метод оценки объёма «площадь и длина». Для контроля дилатации предсердия необходимо использовать расчетный динамический индекс оценки ремоделирования.
4. Для оценки трансторакальных рентгенограмм использовать алгоритм:
 - в правой латеральной проекции:
 - визуализировать сердечную тень, её форму, границы, величину кардиостернального контакта, контакта с диафрагмой;
 - расчетным путем определять коэффициент Бьюкенена, кардиовертебральный индекс, трахеовертебральный угол;
 - методом триады «артерия-бронх-вена» оценивать состояние сосудов краниальных долей легких. Диаметр легочных вен, артерий и бронхов сравнивать с шириной четвертого ребра;
 - оценивать локальную кардиомегалию по методу «циферблата часов».

В вентро-дорсальной проекции:

- расчетным путем определять кардиоторакальный и торакальный индексы;
 - оценивать сосуды каудальных долей легких, при этом использовать метод «квадрата» (пересечение сосудов и бронха с девятым ребром);
 - оценивать локальную кардиомегалию по методу «циферблата часов».
5. Для профилактики симптомов хронической сердечной недостаточности при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов у собак на доклинической стадии в схему терапии следует включать вазотоп в дозе в дозе 0,25 мг на 1 кг массы животного 1 раз в сутки внутрь (с последовательным, плавным увеличением дозы). Начальная доза должна быть менее половины целевой с увеличением через 7 суток, и верошпирон в дозе 1 мг на 1 кг массы животного 1 раз в сутки внутрь.
6. Для упрощения дозирования верошпирона, равно как и других таблетированных лекарственных препаратов, применять метод получения пероральной взвеси с растворенным препаратом в воде и дальнейшем через шприц введением в ротовую полость по формуле:

$$Pp = \frac{P * Dd}{D} \quad (1)$$

где Pp – количество готового раствора для применения в мл, P – количество жидкости в шприце в мл, Dd – доза требуемая для назначения животному в мг, D – содержание действующего вещества в мг.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенные исследования позволили более глубоко понять патологические процессы при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов у собак на доклинической стадии и оценить терапевтическую эффективность при данной патологии ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона. Не до конца остаются изученными концентрация альдостерона и ренина при данной патологии, отсутствуют современные

диагностические методики оценки их динамики. Также на современном рынке лекарственных препаратов появились совершенно новые вещества, антагонисты рецепторов ангиотензина II (AT₁-подтип), которые могут пролить свет на блокаду нежелательных эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности прессорного влияния ангиотензина II и понижения уровня альдостерона в плазме. Отсутствие на современном ветеринарном Российском рынке диагностических систем для определения натрийуретического пептида (BNP) и тропонина у собак, ограничивает диагностику и динамику обсуждаемого заболевания. Кроме того, на современном оборудовании существует технология определения объёма регургитации по радиусу проксимальной части струи PISA (proximal isovelocity surface area), которая косвенным образом позволяет судить о тяжести поражения клапана. Данный метод значительно расширит понятие о регургитирующем потоке.

Это создает определенные предпосылки и диктует необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анников, В. В., Михалкин, А. С. Динамика биохимических показателей у собак, больных эндокардиозом АВ - клапанов на доклинической стадии при терапии ингибитором АПФ и антагонистом альдостерона / В. В. Анников, А. С. Михалкин, Л. В. Анникова // Международный вестник ветеринарии. – 2019. – № 1 - С. 133 – 138.
2. Анников, В. В., Михалкин, А. С. Динамика изменений торакальных рентгенограмм у собак, больных эндокардиозом АВ-клапанов на доклинической стадии при терапии ингибитором АПФ и антагонистом альдостерона / В. В. Анников, А. С. Михалкин, А. В. Егунова, Л. В. Анникова, А. М. Пантюлин, Э. Ш. Шайхразиева // Инновационные технологии в науке и образовании: сборник статей XII Международной научно-практической конференции. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». - 2019. – С. 324– 329.
3. Анников, В. В., Михалкин, А. С. Динамика некоторых биохимических показателей у собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии при использовании ингибитора АПФ и антагониста альдостерона / В. В. Анников, А. С. Михалкин, Л. В. Анникова, Е. С. Платицына // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. –2019. – № 1 - С. 201 – 203.
4. Анников, В. В., Михалкин, А. С. Структура заболеваемости собак сердечно-сосудистой патологией в южной части Московской области / В. В. Анников, А. С. Михалкин, А. В. Егунова, Л. В. Анникова, А. М. Пантюлин, Э. Ш. Шайхразиева // Инновационные технологии в науке и образовании: сборник статей XII Международной научно-практической конференции. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». - 2019. – С. 330 – 332.
5. Анников, В. В., Михалкин, А. С. Структура кардиопатологии в южной части Московской области / В. В. Анников, А. С. Михалкин, Л. В.

- Анникова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. –2018. – № 2 - С. 64 – 65.
6. Анников, В.В., Анникова, Л.В., Егунова, А.В., Михалкин, А.С. Оценка электрокардиографических изменений у собак с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии в процессе терапии иАПФ и антагонистом альдостерона / В.В. Анников, Л.В. Анникова, А.В. Егунова, А.С. Михалкин, Е.И. Майнулова // Достижения и перспективы развития биологической и ветеринарной науки: материалы Национальной научно-практической конференции с международным участием посвященной памяти заслуженного деятеля науки РФ, доктора ветеринарных наук, профессора, Мешкова В.М. – Оренбург, 2019. – С. 16-19.
 7. Анников, В.В., Анникова, Л.В., Егунова, А.В., Михалкин, А.С. Оценка изменений торакальных рентгенограмм у собак, больных эндокардиозом АВ-клапанов на доклинической стадии при терапии ингибитором АПФ и антагонистом альдостерона / В.В. Анников, Л.В. Анникова, А.В. Егунова, А.С. Михалкин, Е.И. Майнулова // Достижения и перспективы развития биологической и ветеринарной науки: материалы Национальной научно-практической конференции с международным участием посвященной памяти заслуженного деятеля науки РФ, доктора ветеринарных наук, профессора, Мешкова В.М. – Оренбург, 2019. – С. 19-24.
 8. Анникова, Л.В. Положение тела собак и кошек при записи ЭКГ / Л.В. Анникова, Е.М. Соловьёва, М.И. Храмова // Ветеринарная медицина домашних животных. - Казань: Печатный двор, 2006. - 47 – 48 с.
 9. Атрощенко, Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов / Е.С. Атрощенко. // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013, - №3. – С. 5-15.

10. Атрощенко, Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов / Е.С. Атрощенко. // Медицинские новости. – 2012. - №8. – С. 4-8.
11. Болезни собак / А.Д. Белов [и др.] - М.: Колос, 1999. - 276 с.
12. Болезни собак и кошек. Комплексная диагностика и терапия / А.А. Стекольников [и др.] - СПб.: 2013. - 1031 с.
13. Босвуд, А. Клапанные пороки сердца у собак / А. Босвуд // Фокус. -2009. - № 18.-С. 25 -31.
14. Бун, Д. Эхокардиография в двухмерном и М-режиме у собак и кошек / Д. Бун - М.: Аквариум - Принт, 2014 – 95 с.
15. Бушарова, Е.В. Рентгенологическое исследование внутренних органов мелких домашних животных. Практическое руководство с графическими схемами и рентгенограммами / Е.В. Бушарова. – СПб.: НОУ ДО «Институт ветеринарной биологии», 2012. – 296 с.
16. Ваден, Ш. Полное руководство по лабораторным и инструментальным исследованиям у собак и кошек. Ветеринарная консультация за пять минут / Ш. Ваден. Перевод с англ. яз. – М.: Аквариум Принт, 2013. – 1120 с.
17. Войнов, В. А. Патофизиология сердца и сосудов / В. А. Войнов - М.: БИНОМ, 2017. – 49-192с.
18. Гиляревский, С.Р. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина. // Русский Медицинский Журнал. -2014. - № 23. – С. 98 – 1689.
19. Иванов, А.П. Диагностическое значение фибрилляции предсердий, индуцированной при чреспищеводной электрокардиостимуляции у больных стабильной стенокардией / А.П. Иванов, И.А. Эльгардт, Т.С. Горностаева, Н.С. Сдобникова. // Вестник аритмологии. – 2004. - № 38. – С.35 – 39.

20. Илларионова, В. К. Морфологические и функциональные показатели сердца собак в норме и при недостаточности атриовентрикулярных клапанов : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13, 16.00.01 / Илларионова Владислава Константиновна. – Москва., 2006. – 143 с.
21. Илларионова, В.К. Миксоматозная дегенерация митрального клапана у йоркширских терьеров / В.К. Илларионова // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние животные. – 2014. - № 3 – С. 6 - 10.
22. Илларионова, В.К. Этиология и патогенез хронической недостаточности атриовентрикулярных клапанов у собак / В.К. Илларионова // Труды XI Московского Международного ветеринарного конгресса по болезням мелких непродуктивных животных. - М., 2003. - С. 52.
23. Жуликова, О.А. Мониторинг распространения сердечно-сосудистых заболеваний среди кошек и собак в г. Благовещенск Амурской области/ О.А. Жуликова// Дальневосточный аграрный вестник. – Благовещенск: Изд-во Дальневосточного ГАУ, 2016. - №2 (38). – С.49-56.
24. Жуликова, О.А. Статистический анализ распространения сердечно-сосудистых заболеваний среди кошек и собак в г. Благовещенске Амурской области. / О.А. Жуликова // Молодёжь XXI века: шаг в будущее : материалы XVII региональной научно-практической конференции (24 мая 2016 года) : в 4 т. – Благовещенск: Изд-во БГПУ, 2016. – Т. 2. – С.242-244.
25. Карпов, Ю.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: показания к назначению и выбор препарата в свете современных знаний / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин. // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. - № 1. – С. 21-26.
26. Козловская, Н.Г. Породная предрасположенность собак и кошек к кардиологическим заболеваниям / Н.Г. Козловская // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние животные. – 2013. - № 6 – С. 32-35.

27. Колесников, П.В. Нарушение ритма и проводимости сердца у собак при парвовирусном энтерите / П. В. Колесников, А.Н. Шинкаренко. // Известия нижеволжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование.- 2012.- № 2(26).- С. 119-121.
28. Комолов, А.Г. Диагностика ХСН / А.Г. Комолов // Труды X Московского Международного ветеринарного конгресса по болезням мелких непродуктивных животных. - М., 2002. - С. 53 - 56.
29. Котэ, Е. Кардиология кошек / Е. Котэ, К. МакДональд, К. Меюрс, перевод и научная редакция А.В. Каменева, П.А. Кузнецов – М.: Издательский дом «Научная библиотека», 2018. – 578 с.
30. Кривова, Ю.В., Илларионова, В.К. Рентгеновская анатомия сосудов легких и средостения у собак / Ю.В. Кривова, В.К. Илларионова // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние животные. – 2014. - № 2 – С. 30-32.
31. Купченко, В.А. Анализ морфометрических корреляций сердечного силуэта при рентгенографическом исследовании с данными эхокардиографии у собак / В.А. Купченко. // Ветеринария Кубани. – 2010. - №2. – С. 3-7.
32. Курятова, Е.В. Распространение сердечно-сосудистых заболеваний среди собак и кошек в г.Благовещенске Амурской области. / Е.В. Курятова, О.А. Жуликова // Проблемы зоотехнии, ветеринарии и биологии животных на Дальнем востоке: сб. науч. тр./ отв. Ред. Канд. С.-х. наук, доцент В.А. Гоголов. – Благовещенск: Дальневосточный ГАУ, 2016. – Вып. 23. – С.81-85.
33. Лутра, А. ЭхоКГ понятным языком / А. Лутра. – М.: Практическая медицина, 2015.-129 с.
34. Мареев, В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью / В.Ю. Мареев. // Consilium Medicum. – 1999. - №3. – С. 42 – 138.

35. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, и др. // Сердечная недостаточность. - 2013. - № 7. - С. 379–472.
36. Марьин, Е.М. Распространенность и эффективность лечения эндокардиоза митрального клапана у собак / Е.М. Марьин, В.А. Ермолаев, О.Н. Марьина, и др. // «Наука в современных условиях: от идеи до внедрения». Материалы национальной научно-практической конференции - Димитровград: «Технологический институт - филиал ФГБОУ ВО Ульяновский ГАУ». - 2018.- С. 142-150.
37. Мартин, М.В.С. Кардиореспираторные заболевания собак и кошек / М.В.С. Мартин, Б.М. Коркорэн. - М.: Аквариум - Принт, 2014. - 496 с.
38. Мартин, М.В.С. Руководство по электрокардиографии мелких домашних животных / М.В.С. Мартин. - М.: Аквариум - Принт, 2012. - 141 с.
39. Медведева, М.А. Клиническая ветеринарная лабораторная диагностика. Справочник для ветеринарных врачей / М.А. Медведева. - М.: Аквариум - Принт, 2009. – 416 с.
40. Митин, В.Н., Митрохина, Н.В. Рентгенанатомия органов грудной полости у мелких домашних животных / В.Н. Митин, Н.В. Митрохина. // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2006. - №1. – С. 2-7.
41. Михалкин, А. С., Анников, В. В. Эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов собак (литературный обзор) / А. С. Михалкин, В. В. Анников. // Материалы Национальной научно-практической конференции. – Саратов: Саратовский ГАУ, 2018. - С. 212-217.
42. Моисеев, Е. Н. Клинико-морфологические изменения и эффективность применения вазотопа при лечении больных кардиомегалией собак : дис. ... канд. вет. наук : 06.02.01 / Моисеев Евгений Николаевич. – Саратов., 2011. – 116 с.

43. Мурашко, В. В. Электрокардиография: учеб. пособие. / В. В. Мурашко, А. В. Струтынский. – 12-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 320 с.
44. Налетова, К.Н. Кардиовертебральный индекс как объективный способ оценки размера сердечного силуэта при торакальной рентгенографии / К.Н. Налетова. // Современная ветеринарная медицина. – 2015. - №4. – С. 24-34.
45. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. - М.: 2001.- 521 с.
46. Подзолков, В.И. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. - № 13(2). – С. 263-269.
47. Руденко, А.А. Влияние живой массы тела на эхокардиографические показатели у физиологически здоровых собак / А.А. Руденко, В.И. Максимов, Ю.А. Ватников. // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. - № 11. – С. 74-83.
48. Руденко, А.А. Влияние массы тела на электрокардиографические показатели у клинически здоровых собак / А.А. Руденко. // Ветеринария. – 2018. - № 1. – С. 41-46.
49. Рыбакова, М. К. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой / М. К. Рыбакова; В. В. Митьков; Д. Г. Балдин – М.: Издательский дом Видар-М, 2018. – 51-511 с.
50. Сантили, Р. Электрокардиография собак и кошек. Формирование и интерпретация сердечного ритма. – Пер. с итальянского А. Канунниковой / под редакцией В. Илларионовой. – М.: Издательство Аквариум, 2017. – 280 с.
51. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Альдактон при сердечной недостаточности: новое рождение или второе дыхание // Рус. мед. журн. 1999. № 12. С. 1072–1074.

52. Струтынский, А.В. Эхокардиограмма : анализ и интерпретация / А.В. Струтынский, - М.: Медпресс-информ, 2014.- 206 с.
53. Сутер Ф.П. Болезни собак. Практическое руководство / Ф.П. Сутер, Б. Кон. - М.: Аквариум - Принт, 2011. – 581-629с.
54. Чазов, Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. А. Карпова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Литтерра, 2014. – 1056 с.
55. Черненко, В.В. Электрокардиографические параметры у племенных лошадей / В.В. Черненко, Л.Н. Симонова, Ю.И. Симонов // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. – 2017. - №3. – С. 35-37.
56. Шинкаренко А.Н. Нозологический профиль сердечно-сосудистых заболеваний собак / А.Н. Шинкаренко, П.В. Колесников. // Ветеринарная патология .- 2012.- № 1(39).- С. 31-33.
57. Шляхто, Е. В. Кардиология: национальное руководство / Е.В. Шляхто - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015. – 786.
58. Ahmed, MI. Mitral regurgitation / MI. Ahmed, DC. McGiffin, RA. O'Rourke, et al // Curr Probl Cardiol. - 2009. - №34. - P. 93–136.
59. Ames. МК. Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease / МК. Ames, CE. Atkins, A. Eriksson, AM. Hess. // J Vet Cardiol. – 2017. - № 19(3). – P. 218-227.
60. Aronson, D, Burger, AJ. Neurohormonal prediction of mortality following admission for decompensated heart failure / D. Aronson, AJ. Burger. // Am J Cardiol. - 2003. - № 91. – P. 8 - 245.
61. Atkins, C. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated,

- naturally occurring mitral valve insufficiency / C. Atkins, B. Keene, W. Brown, et al. // *J Am Vet Med Assoc.* – 2007. - № 231. – P. 1061–1069.
62. Atkins, C. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease / C. Atkins, J. Bonagura, S. Ettinger, et al // *J. Vet. Intern Med.* - 2009. - № 23. – P. 1142–1150.
63. Atkins, C.E. Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs / C.E. Atkins, J. Haggstrom // *Journal of Veterinary Cardiology.* — 2012. — V. 14. — № 1. — P. 165–184.
64. Bayliss, J. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics / J. Bayliss, M. Norell, R. Canepa-Anson, G. Sutton, P. Poole-Wilson. // *Br Heart J.* – 1987. - № 57. – P. 17-22.
65. Beardow, A. Chronic mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels: 95 cases (1987-1991) / A. Beardow, JJ. Buchanan // *Am Vet. Med. Assoc.* – 1993. - №203. P. 1023–1029.
66. Bernay F. Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease / F. Bernay, JM. Bland, J. Haggstrom, Baduel L, B. Combes, A. Lopez, V. Kaltsatos // *J. Vet. Intern Med.* - 2010. - №24 – P. 31-41.
67. Birkegård, AC. Breeding restrictions decrease the prevalence of myxomatous mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels over an 8- to 10-year period / AC. Birkegård, MJ. Reimann, T. Martinussen, et al // *J. Vet. Intern Med.* - 2016. - №30. P. 63–68.
68. Black, A. Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous degeneration of the mitral valve / A. Black, AT. French, J. Dukes-McEwan, et al // *Am J. Vet. Res.* – 2005. - №66. - P. 1408–1414.
69. Bolte, E. Studies on New Diuretic Compounds: Spirolactone and Chlorothiazide / E. Bolte, M. Verdy, J. Marc-Aureleet, et al. // *Can Med Assoc J.* – 1958. - №79(11). – P. 8 – 881.

70. Bomback, AS. The incidence and implications of aldosterone breakthrough / AS. Bomback, PJ. Klemmer. // *Nat Clin Pract Nephrol.* - 2007. - №3. – P. 92 – 486.
71. Bomback, AS. Aldosterone breakthrough during aliskiren, valsartan, and combination (aliskiren + valsartan) therapy / AS. Bomback, Y. Rekhman, PJ. Klemmer, PA. Canetta, J. Radhakrishnan, GB. Appel. // *J Am Soc Hypertens.* - 2012. - № 6. – P. 45 – 338.
72. Borgarelli, M. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration / M. Borgarelli, S. Crosara, K. Lamb, et al. // *J Vet Intern Med.* – 2012. - № 26. – P. 69–75.
73. Borgarelli, M. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency / M. Borgarelli, A. Tarducci, R. Zanatta, et al. // *J Vet Intern Med.* – 2007. - № 21. – P. 61–67.
74. Borgarelli, M. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease / M. Borgarelli, J.W. Buchanan // *Journal of Veterinary Cardiology.* - 2012 — V. 14. — № 1. — P. 93–101.
75. Borgarelli, M. Mitral valve insufficiency in large bred dogs / M. Borgarelli // Thesis. Torino: Universita' degli studie di Torino. - 2004. - №1. - P.124.
76. Borgarelli, M. Survival characteristics and prognostic variables in canine mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease in dogs / M. Borgarelli, P. Savarino, S. Crosara, et al. // *Vet Intern Med.* - 2008. - №22. – P. 120– 128.
77. Borgarelli, M. Survival characteristics and prognostic variables in canine mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease in dogs / M. Borgarelli, P. Savarino, S. Crosara, et al. // *Vet Intern Med.* - 2008. - №22. – P.120 – 128.
78. Buchanan, J.W., Bucheler, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs / J.W. Buchanan, J. Bucheler. // *Journal of the American Veterinary Medical Association.* - 1995. - № 206. – P. 194 — 199.

79. Buchanan, J. Prevalence of cardiovascular disorders. / J. Buchanan // Fox P, Sisson D, Moise N. Canine and feline cardiology. ed 2. – Philadelphia: WB Saunders, 1999. - 457–470 p.
80. Buchanan, JW. Chronic valvular disease (Endocardiosis) in dogs / JW. Buchanan. // Adv Vet Sci. - 1977. - №21. – P. 57–106.
81. Cachofeiro, V. Aldosterone and the vascular system / V. Cachofeiro, M. Miana, N. de Las Heras, et al. // J Steroid Biochem Mol Biol. - 2008. - № 109. – P. 331–335.
82. Cha, AJ. Aldosterone, a new appreciation of its role in heart failure / AJ. Cha, SE. Malecha, KW. Judge // Pharmacotherapy. – 2000. - № 20. – P. 1107–1115.
83. Cicoira, M. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE)inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype / M. Cicoira, L. Zanolla, A. Rossi, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2001. - № 37. – P. 12 – 1808.
84. Cohn, JN. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality / JN. Cohn, TS. Rector. // Am J Cardiol. – 1988. - №62. – P. 25–30.
85. Corcoran, BM. Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. // BM. Corcoran, A. Black, H. Anderson, et al // Am J Vet Res.- 2004. - №65. P. 198–206.
86. Crosara, S. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease / S. Crosara, M. Borgarelli, M. Perego, et al. // Aust Vet J. – 2010. - № 88. P. 386–392.
87. de Tombe, PP. Myofilament length dependent activation / PP. de Tombe, RD. Mateja, K. Tachampa, et al. // J Mol Cell Cardiol. – 2010. - № 48. – P. 851–858.
88. Dillon, A.R. Left ventricular remodeling in preclinical experimental mitral regurgitation of dogs / A.R Dillon., L.J. Dell’Italia, M. Tillson, C. Killingsworth, T. Denney, J. Hathcock, L. Botzman // Journal of Veterinary Cardiology. — 2012 — V. 14. — №. 1. — P. 73–92.

89. Dzau, VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure / VJ. Dzau. // Arch Intern Med. – 1993. - № 153. – P. 937–942
90. Edelmann, F., Tomaschitz, A., Wachter, A. et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, N 2. – P. 203–212.
91. Egenvall, A. Heart disease as a cause of death in insured Swedish dogs younger than 10 years of age / A. Egenvall, BN. Bonnett, JJ. Haggstrom // Vet Intern Med. - 2006. - №20. – P. 894–903.
92. Eriksson, A. Pulmonary blood volume in mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels / A. Eriksson, K. Hansson, J. Haggstrom, et al. // J Vet Intern Med. – 2010. - № 24. – P. 1393–1399.
93. Florea, VG. The autonomic nervous system and heart failure / VG. Florea, JN. Cohn. // Circ Res. – 2014. - № 114. – P. 1815–1826.
94. Fox, P.R. Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog / P.R. Fox // Journal of Veterinary Cardiology. — 2012. — V. 14. — N. 1. — P. 103–126.
95. Francis, GS. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure / GS. Francis, C. Benedict, DE. Johnstone, PC. Kirlin, J. Nicklas, C. Liang. // Circulation. - 1990. - № 82. – P. 9- 1724.
96. Fujii, Y. Modulation of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in dogs with chronic mild regurgitation through the mitral valve / Y. Fujii, K. Orito, M. Muto, et al. // Am J Vet Res. – 2007. - №68. – P. 1045–1050.
97. Gagna, C. Pathology of mitral valve in regularly slaughtered pigs: an abattoir survey on the occurrence of myxoid degeneration (endocardiosis), fibrosis and valvulitis / C. Gagna, D. Meier, G. Ru, et al // J. Vet. Med. Ser A. - 1998. - № 45. P. 383–395.
98. Gouni, V. Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method / V. Gouni, FJ. Serres, JL. Pouchelon, et al. // J Am Vet Med Assoc. - 2007. - № 231. – P. 399–406.

99. Grassi, G. Sympathetic activation in congestive heart failure: evidence, consequences and therapeutic implications / G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevano, et al. // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2009. - № 7. – P. 137–145.
100. Griendling, KK. Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system / KK. Griendling, TJ. Murphy // *Circulation.* – 1993. - №87. – P. 1816–1828.
101. Grossman W. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling / W. Grossman, WJ. Paulus // *J. Clin Invest.* – 2013. - №123. – P. 3701–3703.
102. Hadian, M. Molecular changes in fibrillar collagen in myxomatous mitral valve disease. *Cardiovasc Pathol* / M. Hadian, BM. JP. Corcoran // Bradshaw. - 2010. - №19. - P. 141–148.
103. Häggström, J. Textbook of veterinary internal medicine diseases of dogs and cats / J. Häggström, C. Kwart, H. Pedersen S. Ettinger, E. Feldman. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. - 1022– 1040 p.
104. Han , RI. Morphological changes to endothelial and interstitial cells and to the extra-cellular matrix in canine myxomatous mitral valve disease (endocardiosis) / RI. Han , CH. Clark, A. Black, et al // *Vet. J.* - 2013. -№197. P. 388– 394.
105. Han, RI. Structural and cellular changes in canine myxomatous mitral valve disease: an image analysis study / RI. Han, A. Black, G. Culshaw, et al // *J. Heart Valve Dis.* - 2010. - №19. - P. 60–70.
106. Heeneman, S. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling / S. Heeneman, JC. Sluimer, MJ. Daemen // *Circ Res.* – 2007. - №101. – P. 441–454.
107. Hollenberg, NK. Implications of species difference for clinical investigation: studies on the reninangiotensin system / NK. Hollenberg // *Hypertension.* – 2000. - №35. – P. 150–154.
108. Horita, Y. Aldosterone breakthrough during therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in proteinuric patients with

- immunoglobulin A nephropathy / Y. Horita, K. Taura, T. Taguchi, A. Furusu, S. Kohno. // *Nephrology*. – 2006. - № 11. – P. 6- 462.
109. Jepsen-Grant, K. Vertebral heart scores in eight dog breeds / K. Jepsen- Grant, R.E. Pollard, L.R. Johnson // *Vet Radiol Ultrasound*. — 2013 Jan-Feb. — V. 54. — N. 1. — P. 3–8.
110. Kagawa, C.M. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone / C.M. Kagawa F.M. Sturtevant, C.G. Van Arman. // *Pharmacology. J Pharmacol Exp Ther*. – 1959. - № 126(2). – P. 30 – 123.
111. Kagawa, C.M., Van Arman, C.G. Effects of cortisone and hydrocortisone on sodium excretion in adrenalectomized rats / C.M. Kagawa, C.G. Van Arman. // *Proc Soc Exp Biol Med*. – 1957. - № 94(4). P. – 6 – 683.
112. Kao, W. Relation between plasma norepinephrine and response to medical therapy in men with congestive heart failure secondary to coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy / W. Kao, M. Gheorghide, V. Hall, et al. // *Am J Cardiol*. – 1989. - № 64. – P. 609–613.
113. Kapoor, W. Syncope and hypotension / W. Kapoor, E. Branwald. – Philadelphia: WB Saunders, 1997. - 863–877 p.
114. Katz, AM. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure / AM. Katz // *N. Engl. J. Med*. – 1990. №322. -P.100–110.
115. Kittleson, M, Kienle, R. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. Small animal cardiovascular medicine / M. Kittleson, R. Kienle. - St Louis: Mosby, 1998. - 297–318 p.
116. Kittleson, M. Left ventricular function and failure / M. Kittleson. // *Vet*. - 1994. - №16. – P. 1001-1017.
117. Kittleson, M., Brown, W. Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease / M. Kittleson, W. Brown. // *J Vet Intern Med*. – 2003. - № 17. – P. 84–88.

118. Kittleson, MD. Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure / MD. Kittleson, GE. Eyster, GG. Knowlen, et al. - JAVMA, 1984. – 184 – 455 p.
119. Kittletson, M. Left ventricular function and failure. Part I / M. Kittletson // Compend Contin Ed Pract Vet. - 1994. - №16. - P. 267-306
120. Kogure, K. Pathology of chronic mitral valve disease in the dog / K. Kogure // Jpn Vet Sci. - 1980. № 42. – P. 323–335.
121. Kotchen, TA., Roy, MW. Renin-angiotensin. Dunn MJ. Renal endocrinology / TA. Kotchen, MW. Roy. - Philadelphia: Williams & Wilkins, 1983. - 181–204 p.
122. Kwart, C. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. / C. Kwart, J. Haggstrom, HD. Pedersen, et al. // J Vet Intern Med. – 2002. - № 16. – P. 80–88.
123. Lamb, CR., Boswood, A. Role of survey radiography in diagnosing canine cardiac disease / CR. Lamb, A. Boswood // Comp Cont Ed Pract Vet - 2002. - № 24. – P. 316–326.
124. Lee, A., MacFadyen, RJ. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study / A. Lee, RJ. MacFadyen. // Eur J Heart Fail. - 1999. - №1. – P. 6- 401.
125. Lewis, T, Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels / T. Lewis, S. Swift, JA. Woolliams, et al. // Vet J -2011. №188. - P. 73–76.
126. Litster, AL., Buchanan, JW. Vertebral scale system to measure heart size in radiographs of cats / AL. Litster, JW. Buchanan. // J Am Vet Med Assoc. - 2000.- № 15. –P. 210 - 216.
127. Ljungvall, I. Assessment of global and regional left ventricular volume and shape by real-time 3-dimensional echocardiography in dogs with myxomatous

- mitral valve disease / I. Ljungvall, K. Hoglund, C. Carnabuci, et al. // *J Vet Intern Med.* - 2011. - № 25. - P. 1036–1043.
128. Lord, P. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation / P. Lord, K. Hansson, C. Kwart, et al. // *J Small Anim Pract.* – 2010. - № 51. – P. 210–218.
129. MacFadyen, RJ. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure / RJ. MacFadyen, AFC. Lee, JJ. Morton, SD. Pringle, AD. Struthers. // *Heart.* - 1999. - № 82. – P. 57-61.
130. Mann, DL. Pathophysiology of heart failure / DL. Mann, RO. Bonow, DP. Zipes, et al. - Philadelphia: Saunders, 2012. - 487–504 p.
131. Mannaerts, HF. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography / HF. Mannaerts, JA. Van der Heide, O. Kamp, et al. // *Eur Heart J.* - 2004. №25. – P. 680– 687.
132. Marin, E. M. Therapy endocardiosis mitral valve heart in dogs / E.M. Marin, K.A. Umnova, et al. // *Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences.*- 2019.- № 2.- P. 1308-1316.
133. McMurray, J.V., Adamopoulos, S., Anker, S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al. // *Eur. Heart J.* - 2012. - V. 33. - P. 1787–1847.
134. Mikhalkin, A.S. Evaluation of an echocardiogram in the preclinical stage of valve endocardiosis in dogs using an angiotensin converting enzyme inhibitor and an aldosterone antagonist / A.S. Mikhalkin, V. V. Annikov, L.V. Annikova, A.V. Yegunova. // *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences.* – 2019. - № 10(4). – P. 2907-2913.
135. Miller M.S. Manual of canine and feline cardiology / M.S. Miller, L. P.Tilley. — W.B. Saunders Company, 1995. — 21-29 p.

136. Nishimura, RA. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / RA. Nishimura, CM. Otto, RO. Bonow, et al // J. Thorac Cardiovasc Surg. - 2014. - №148. – P. 1–132.
137. O'Gara, P. The role of imaging in chronic degenerative mitral regurgitation. / P. O'Gara, L. Sugeng, R. Lang, et al // JACC Cardiovasc Imaging. - 2008. №1. - P. 221–237.
138. Ohad, DG. Sleeping and resting respiratory rates in dogs with subclinical heart disease / DG. Ohad, M. Rishniw, I. Ljungvall, et al // J Am Vet Med Assoc. - 2013. - №243. P. 839–843.
139. Olsen, L. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds / L. Olsen, M. Fredholm, H. Pedersen // J. Vet. Intern. Med. – 1999. №13. P. 448–456.
140. Orton, E.C. Mitral valve degeneration: Still more questions than answers / E.C. Orton // Journal of Veterinary Cardiology. — 2012 — V. 14. — № 1. — P. 3.
141. Oyama, M.A. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs / M.A. Oyama. - J Am Vet Med Assoc. - 2008. - P. 1496 - 1503.
142. Oyama, M.A. Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs / M.A. Oyama. // J Am Vet Med Assoc. – 2008. - P. 1496 - 1503.
143. Parker, H.G. Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter / H.G. Parker, P. Kilroy-Glynn // Journal of Veterinary Cardiology. — 2012 — V. 14. — № 1. — P. 19–29.
144. Pedersen, H. Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier King Charles spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation / H. Pedersen, K. Lorentzen, B. Kristensen. // Vet Rec. – 1999. - №144. – P. 315–320.

145. Pitt, B. Williams, G. The EPHEBUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study / B. Pitt, G. Williams, W. Remme, et al. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2001. - № 15(1). – P. 79-87.
146. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. - № 341. - P. 709–717.
147. Ramires, F.J. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy / F.J. Ramires, A.Mansur, O. Coelho. et al. // *Am J Cardiol.* – 2000. - № 85(10). – P. 11 - 1207.
148. Rasmussen, CE. Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease / CE. Rasmussen, T. Falk, NE. Zois, et al. // *J. Vet. Intern Med.* – 2011. - №26. – P. 76–84.
149. Rasmussen, CE. Holter monitoring of small breed dogs with advanced myxomatous mitral valve disease with and without a history of syncope / CE. Rasmussen, T. Falk, A. Domanjko Petric, et al. // *J. Vet. Intern Med.* - 2014. - №28. – P. 363–370.
150. Rasmussen, CE. Holter monitoring of small breed dogs with advanced myxomatous mitral valve disease with and without a history of syncope / CE. Rasmussen, T. Falk, A. Domanjko Petric, et al. // *J Vet Intern Med.* – 2014. - № 28. – P. 363–370.
151. Reef, V. Severe mitral regurgitation in horses: clinical, echocardiographic and pathological findings / V. Reef, F. Bain, P. Spencer // *Equine Vet. J.* – 1998. № 30. P. 18–27.

152. Reichek N., Devereux R.B. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic imaging / N. Reichek, R.B. Devereux. - *Circulation*, 1981. - 1391-1398p.
153. Rocha, R. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system / R. Rocha, JW. Funder. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2002. - №970. – P. 89–100.
154. Sabbadin , C. The story of spironolactones from 1957 to now: from sodium balance to inflammation / C. Sabbadin, L.A. Calz, D. Armanini // *G Ital Nefrol.* – 2016. - № 33. – P. 33 – 66.
155. Sato, A. Aldosterone escape during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / A. Sato, T. Saruta. - *J Intern Med.* - 2001. - №29. – P. 13-21.
156. Sato, A. Aldosterone breakthrough during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy / A. Sato // *Am J Hypertens.* - 2003. - №16. – P. 8-781.
157. Schebitz, H. Atlas of Radiographic anatomy of the dog and cat / H. Schebitz, H. Wilkens. — Berlin and Hamburg: Verlag Paul Parey., 1977. —124–129 p.
158. Schjoedt, KJ. Aldosterone escape during blockade of the renin- angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate / KJ. Schjoedt, S. Andersen, P. Rossing, L. Tarnow, H-H. Parving. // *Diabetologia.* - 2004. - №47. – P. 9 - 1936.
159. Schrier, RW. Hormones and hemodynamics in heart failure / RW. Schrier, WT. Abraham. // *N Engl J Med.* – 1999. - №341. – P. 577–585
160. Singh, M.K. Bronchomalacia in dogs with myxomatous mitral valve degeneration / M.K. Singh, L.R. Johnson, M.D. Kittleson, R.E. Pollard // *J Vet Intern Med.* — 2012. — V. 26. № 2. — P. 312–319.
161. Sisson, D. Plasma levels of ANP, BNP, epinephrine, norepinephrine, serum aldosterone, and plasma renin activity in healthy cats and cats with myocardial disease / D. Sisson, MA. Oyama, PF. Solter. // *J Vet Intern Med.* – 2003. - № 17. – P. 438.

162. Sisson, DD. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease / DD. Sisson. // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2004. - № 34. – P. 1105–1126.
163. Sisson, D. *Textbook of canine and feline cardiology* / D. Sisson, C. Kwart, P. Darke, P. Fox, N. Moise. – Philadelphia: WB Saunders, 1999. - 536–565 p.
164. Song, JC. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among angiotensin II receptor antagonists / JC. Song, CM. White. // *Pharmacotherapy.* – 2000. - № 20. - P. 130–139
165. Spinale, FG. Bioactive peptide signaling within the myocardial interstitium and the matrix metalloproteinases / FG. Spinale // *Circ Res.* - 2002. - №91. – P. 1082–1084.
166. Staub, N. Pathogenesis of pulmonary edema / N. Staub // *Am Rev Respir Dis.* – 1974. №109. - P. 358–372.
167. Stewart, JJ. Cardiac mast cell- and chymase-mediated matrix metalloproteinase activity and left ventricular remodeling in mitral regurgitation in the dog / JJ. Stewart, C. Wei, G. Brower, et al // *J. Mol Cell Cardiol.* – 2003. - № 35. – P. 311–319.
168. Swenson, L. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles Spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring / L. Swenson, J. Häggström, J. Kwart, et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1996. - №208. P. 2009–2012.
169. Tang, WHW. Neurohormonal and clinical responses to high- versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure / WHW. Tang, RH. Vagelos, Y-G. Yee, et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2002. - № 39. – P. 8 - 70.
170. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // *N Engl J Med.* – 1987. - №316(23). – P. 1429-35.
171. Tidholm, A. Comparisons of 3-, 2-dimensional, and M-mode echocardiographical methods for estimation of left chamber volumes in dogs with and without

- acquired heart disease / A. Tidholm, AB. Westling, K. Hoglund, et al. // *J Vet Intern Med.* - 2010. - № 24. – P. 1414–1420.
172. Timmermans, PB. Receptors and angiotensin II receptor antagonists / PB. Timmermans, PC. Wong, AT. Chiu, et al. // *Pharmacol Rev.* – 1993. - №45. – P. 205–251.
173. Tsakiris, AG. Von Size and motion of the mitral valve annulus in anesthetized intact dogs / AG. Tsakiris, G. Bernuth, GC. Rastelli, et al // *J. Appl Physiol.* – 1971. - №30. - P.611–618.
174. Uechi, M. Mitral valve repair under cardiopulmonary bypass in smallbreed dogs: 48 cases (2006-2009) / M. Uechi, T. Mizukoshi, T. Mizuno, et al. // *J Am Vet Med Assoc.* – 2012. - № 240. – P. 1194–1201.
175. Ware W.A. Cardiovascular disease in small animal medicine / W.A. Ware. Manson Publishing Ltd, 2011. — 40–43 p.
176. Ware, WA. Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy / WA. Ware, DD. Lund, AR. Subieta, et al. // *J Am Vet Med Assoc.* -1990. - №197. – P. 1475–1481.
177. Weber, K.T., Brilla, C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system / K.T. Weber, C.G. Brilla. // *Circulation.* – 1991. - № 83(6). - P. 65 – 1849.
178. Weber, K. T. Aldosterone in congestive heart failure / KT. Weber // *N Engl J Med.* – 2001. - № 345. – P. 1689–1697.
179. Whitney, JC. Observation on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog / JC. Whitney. // *J Small Anim Pract.* – 1974. - № 15. – P. 511–522.
180. Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on

- practice guidelines / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. // *Circulation*. - 2013. - № 128. - P. 1810–1852.
181. Zannad, F. Aldosterone and heart failure / F. Zannad, // *Eur Heart J*. -1995. - № 16. - № 98. – P. 102.
182. Zannad F., Alla F., Dousset B. et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES) Rales Investigators / F. Zannad, F. Alla, B. Dousset, et al. // *Circulation*. – 2000. - № 102. – P. 2700- 6.
183. Zannad, F., McMurray, J.J., Krum, H. et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum, et al. // *N Engl J Med*. – 2011. - № 364(1). – P.11-21.

7. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1



Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» им. Н.И. Вавилова
УНТЦ "ВЕТЕРИНАРНЫЙ ГОСПИТАЛЬ"
410005, Саратов, ул. Б. Садовая 220
т. 72-68-29, 55-02-23

СПРАВКА

Дана соискателю кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Михалкину Антону Сергеевичу в том, что материал его кандидатской диссертации «Терапевтическая эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов у собак», а именно, комбинация вазотопа и верошпирона при терапии собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов, алгоритм оценки трансторакальных рентенограмм и методы оценки эхокардиографических показателей, используются в практике ветеринарными врачами клиники.

Заместитель начальника
управления по производственному
обучению и трудоустройству
УНТЦ «Ветеринарный госпиталь»
д.в.н., профессор



Рыхлов А.С.



Ветеринарная клиника доктора Анникова

г. Саратов, ул. Перспективная, д.38, тел: (8452) 372-725

СПРАВКА

Дана соискателю кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Михалкину Антону Сергеевичу в том, что материал его кандидатской диссертации «Терапевтическая эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов у собак», а именно, комбинация вазотопа и верошпирона при терапии собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов, алгоритм оценки трансторакальных рентенограмм, используются в практике ветеринарными врачами клиники.

Директор клиники
кандидат ветеринарных наук



Анникова Т.С.



ВЕТЕРИНАРНАЯ КЛИНИКА

врачей СУМБАЕВЫХ

г. Пенза, ул. Калинина, д.99а, тел. 89603251619, 89061573137

СПРАВКА

Дана соискателю кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Михалкину Антону Сергеевичу в том, что материал его кандидатской диссертации «Терапевтическая эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов у собак», а именно, комбинация вазотопа и верошпирона при терапии собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов, используются в практике ветеринарными врачами клиники.

Главный ветеринарный врач клиники

Кандидат ветеринарных наук



Сумбаева А.И.

**Ветеринарная клиника
"КРОШКА ЕНОТ"**

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬ ВОТРИН СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ
142290, Московская область, г. Пушкино, микрорайон «Д», д.19, кв. 13
ИНН №580311922676, р/с№ 40802810102141000084 в ПАО «УРАЛСИБ», г. Москва
тел. 8(4967)33-13-72, e-mail: vetvot@mail.ru

г. Пушкино, м-н «Д», д. 2а торговый центр, 2 этаж. Круглосуточно. Тел. 8 (4967) 33-13-72, 8 (906) 065-01-41
г. Серпухов, Московское шоссе, дом 51 с 10:00 до 21:00. Тел. 8 (4967) 76-53-55, 8(905) 560-06-08

СПРАВКА

Дана соискателю кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» Михалкину Антону Сергеевичу в том, что материал его кандидатской диссертации «Терапевтическая эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов у собак», а именно, комбинация вазотопа и верошпирона, методы оценки эхокардиографических показателей и алгоритм интерпретации трансторакальных рентгенограмм при терапии собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов, используются в практике ветеринарными врачами клиники.

Главный врач



Вотрин Сергей Владимирович

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации базы данных

№ 2019622081

«Особенности динамики эхокардиографических показателей при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и антагонистом альдостерона собак на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова» (RU)*

Авторы: *см. на обороте*



Заявка № **2019622011**
Дата поступления **29 октября 2019 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных **14 ноября 2019 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 **Г.П. Иванов**

Авторы: *Анников Вячеслав Васильевич (RU), Михалкин Антон Сергеевич (RU), Платицына Елизавета Сергеевна (RU), Анникова Людмила Викторовна (RU), Мануйлова Елизавета Ильинична (RU)*

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации базы данных
№ 2019622082

«Особенности динамики расчетных рентгенологических показателей при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и антагонистом альдостерона у собак с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова» (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № **2019622012**
Дата поступления **29 октября 2019 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных **14 ноября 2019 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности



Г.П. Ильин Г.П. Ильин

Авторы: *Анников Вячеслав Васильевич (RU), Михалкин Антон Сергеевич (RU), Платицына Елизавета Сергеевна (RU), Анникова Людмила Викторовна (RU), Мануйлова Елизавета Ильинична (RU)*