

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Саратов – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова».

Научный руководитель:

Анников Вячеслав Васильевич
доктор ветеринарных наук, профессор

Официальные оппоненты

Руденко Андрей Анатольевич
доктор ветеринарных наук, доцент ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», профессор кафедры «Ветеринарная медицина»

Черненко Василий Васильевич
кандидат ветеринарных наук, доцент, заведующий кафедрой «Эпизоотологии, микробиологии, паразитологии и ветсанэкспертизы» ФГБОУ ВО «Брянский ГАУ»

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный аграрный университет»

Защита состоится «_____» _____ 20____ года в ____:____ часов на заседании диссертационного совета Д 220.061.01 при ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» по адресу: 410005, г. Саратов, ул. Соколова, 335, учебный комплекс № 3, диссертационный зал.

Отзывы просим высылать по адресу: ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова», 410012, г. Саратов, Театральная площадь, д. 1, ученому секретарю диссертационного совета Д 220.061.01; e-mail: vetdust@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова» и на сайте www.sgau.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 20____ года и размещен на сайте ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» www.sgau.ru.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Егунова Алла Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Основная функция сердца 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, является эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов. Который, по разным оценкам регистрируется в 75 - 80 % от 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 клапанов встречается в 50% случаев (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).

Не смотря 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. Bernay, 2010; МК. Ames, 2017).

Также дискуссионным на сегодняшний день является вопросы инцидентности, возраста, породной предрасположенности собак к обсуждаемой патологии, биохимических изменениях в сыворотке крови животных при терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонистом альдостерона, а также изменениях трансторакальных рентгенограмм, электрокардиографических и эхокардиографических показателей у 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 объема левого предсердия методом «площадь-длина» при терапии собак вазотопом и верошпироном. Разработан динамический индекс данных изменений. Установлено, что объем 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 динамика изменений объема левого предсердия у собак при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии.

В процессе исследования использовали клинический, гематологический, биохимический, иммунохроматографический, электрокардиографический, рентгенографический, ультрасонографический 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, 2018-2019гг.), 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** рассматриваются актуальность темы исследования, определена степень разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи исследований.

В **первой главе** представлен обзор литературы. Рассматривается актуальность хронической сердечной недостаточности, эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов, как частное проявление хронической сердечной недостаточности, методика диагностики и информативность некоторых методов, эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, нейрогормональные изменения при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов у собак на доклинической стадии эндокардиоза. Также представлена информация о физиологических эффектах антагонистов альдостерона и их роли в блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Во **второй главе** представлены предмет, материалы и методы исследований.

Научные исследования по теме диссертации проводились 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)).

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

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 группе – 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:

$$Pp = \frac{P * Dд}{D}$$

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

Клинические, гематологические, биохимические, 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.

Клиническое обследование выполняли общепринятыми в ветеринарии методами, в которое 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, тонометрия (В.К. Илларионова, 2006; Е.Н. Моисеев, 2011).

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 (В.К. Илларионова, 2006).

Аускультацию сердца проводили по точкам проекции клапанов на грудной клетке:

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

Для гематологических исследований 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.

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). При этом определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), щелочной фосфотазы, содержание креатинина, мочевины, α -амилазы, общего белка, альбумина, общего билирубина, глюкозы, калия, магния, кальция, фосфора, хлора и натрия. Расчетным путем определяли коэффициент де Ритиса (М.А. Медведева, 2009).

Запись электрокардиограмм осуществляли на элетрокардиографе Biokare (Китай) в одноканальном режиме при скорости 25 или 50 мм/с и амплитудой 10мм/мВ в течение 5 минут. Регистрировали биполярные отведения с конечностей по Энтховену (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 сбрав шерсть и обработав электропроводным гелем. Размещали электроды в соответствии с цветом и названием каждого зажима:

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

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.

Рентгенологическое 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 (Е.Н. Моисеев, 2011; Е.В. Бушарова, 2012; Ю.В. Кривова, 2014; К.Н. Налетова, 2015).

Иммунохроматографические исследования проводили в день поступления животных на лечение. Для этого использовались экспресс-тесты фирмы Vet Expert для исключения клещевого боррелиоза, хламидиоза, дирофиляриоза.

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.

В **третьей главе** представлены результаты собственных исследований, которые были опубликованы в научных статьях в соавторстве, они уточнены, расширены и содержат новые сведения.

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 2018 года.

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%). 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%).

При анализе незаразной патологии (диаграмма 1) 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 выше сказанного становится очевидным, что заболевания сердечно-сосудистой системы встречаются в 17,4 % случаев, что диктует необходимость дальнейшего анализа кардиологической патологии с целью совершенствования лечебных мероприятий.

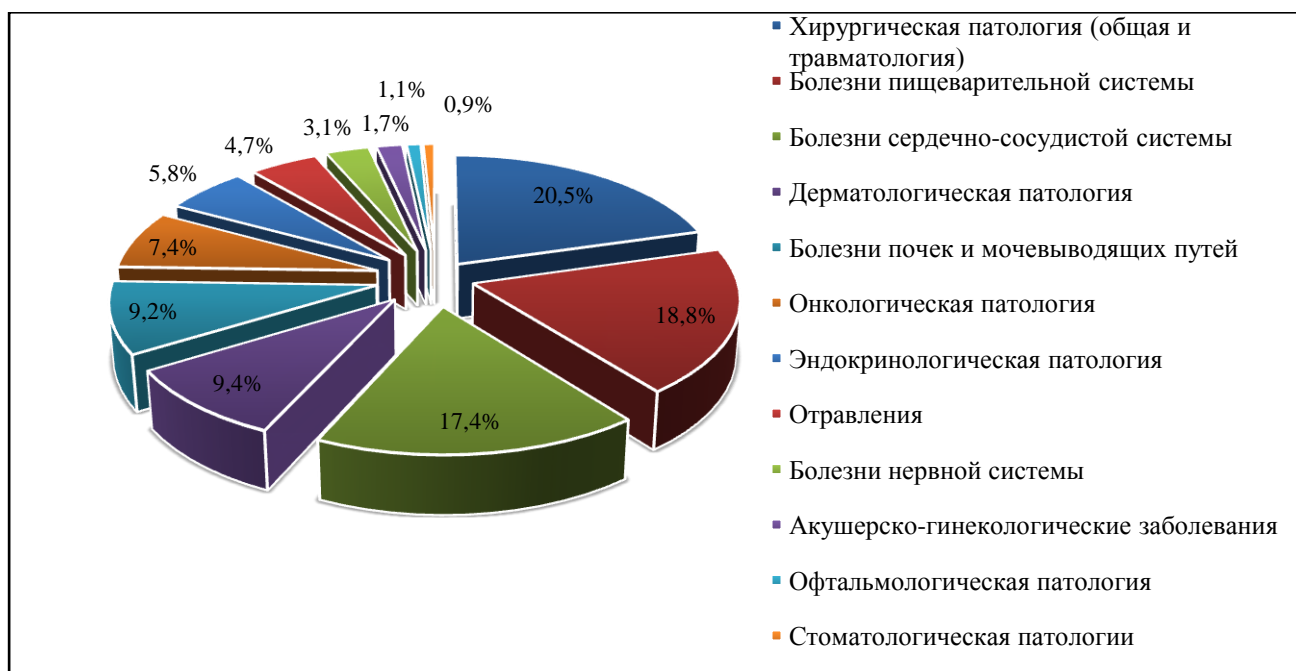


Диаграмма 1 – Структура незаразных болезней собак в городах Пущино и Серпухов в период 2016-2018 гг.

Анализ структуры заболевания сердечно-сосудистой системы (диаграмма 2) 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.

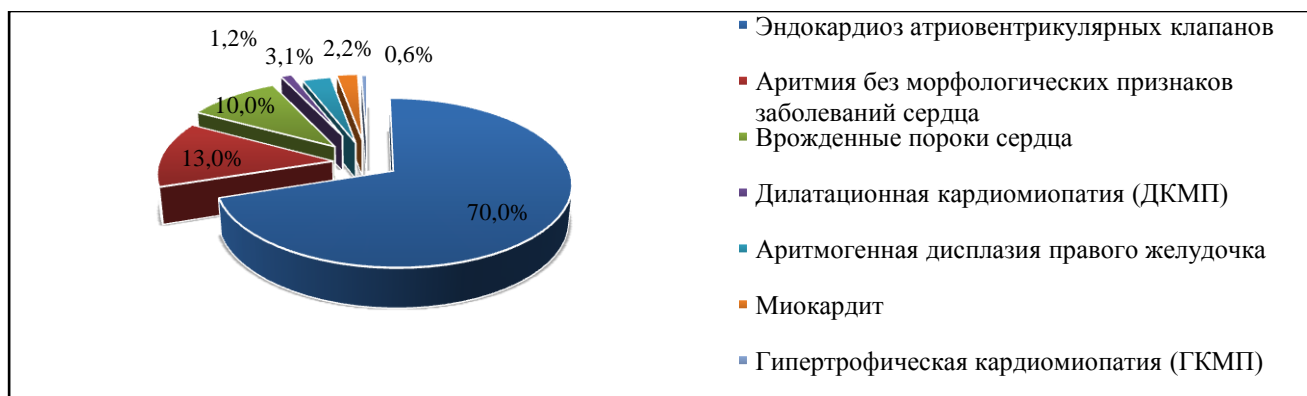


Диаграмма 2 – Структура патологии сердечно-сосудистой системы собак.

Проведя анализ породного состава собак, больных эндокардиозом (диаграмма 3) мы установили, что инцидентность поражения атриовентрикулярных клапанов без клинических проявлений оказалась следующей: такса (23,0% - 58 голов), йоркширский терьер (21,0% - 53 головы), русский той-терьер (14,1% - 36 голов), померанский шпиц (13,0% - 33 головы), чихуа-хуа (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).

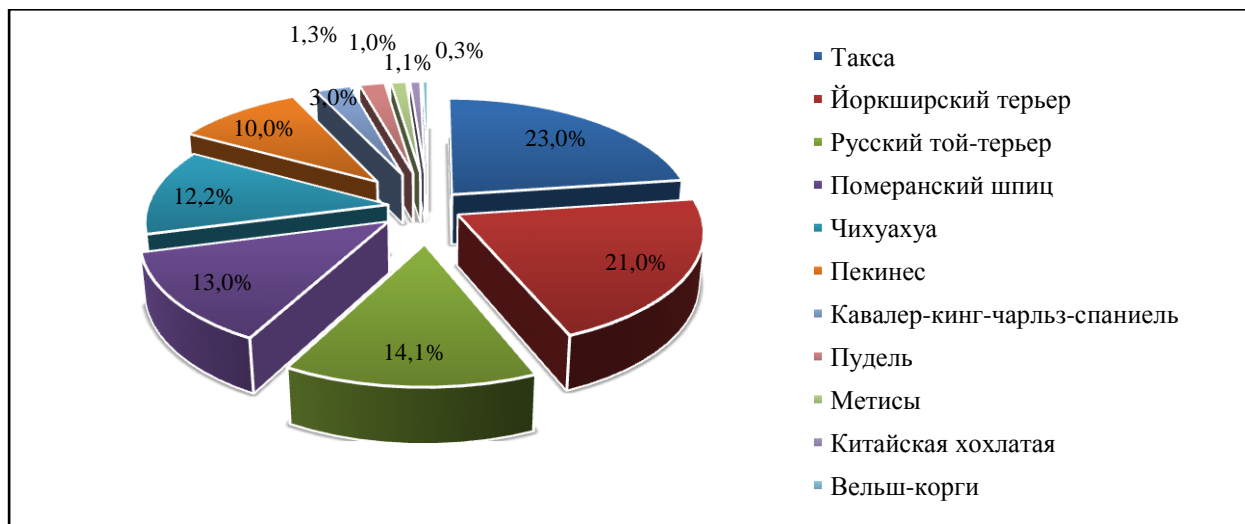


Диаграмма 3 – Породный состав собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии.

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 всех кардиологических патологий. По сравнению с трикуспидальной недостаточностью, митральная недостаточность превалирует (87,4 % случаев). В соответствии с классификацией хронической сердечной недостаточности ACVIM, у 59,0% собак отметили стадию C, а у 29,3% стадию B2 и это в основном собаки мелких пород, такие как такса (23,0%), йоркширский терьер (21,0%), русский той-терьер (14,1%).

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

При изучении особенностей проявления эндокардиоза на доклинической стадии у собак мы отметили нечеткость клинической картины. У животных с сочетанным поражением клапанов отмечали холосистолический шум в точке *puncta optima* правого (трехстворчатого) и левого (митрального) атриовентрикулярных клапанов – в четвертом межреберье справа и слева на уровне грудино – реберных сочленений. 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, а также появление тахипноэ во сне. Также отмечена одышка при активной физической нагрузке и сильном эмоциональном возбуждении. В 3 группе данных клинических признаков не обнаружено.

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. Это свидетельствует о том, что гематологическое исследование не является экспертным при обсуждаемой патологии, но позволяет исключить микст-патологию.

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

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 уменьшился коэффициент 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 установили, что активность аспартатаминотрансферазы повысилась 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. 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 $163,2 \pm 1,23$ 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 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 оставалось 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 величин.

Таким образом, снижение активности трансаминаз, уровня альбуминов, общего белка и коэффициента де Ритиса до физиологических значений в течение 12 месяцев в третьей группе свидетельствовали об уменьшении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ослаблении дальнейшего ремоделирования сердца. В первой и частично во второй группе эти процессы не ослабли.

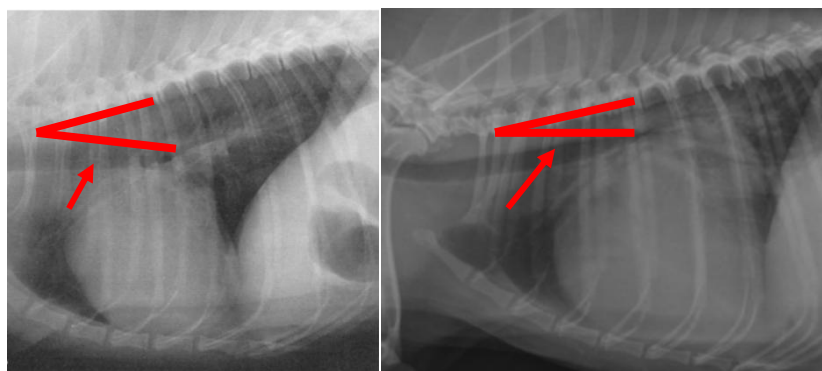
Таблица 1 - Динамика наиболее информативных биохимических показателей при терапии собак с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии (n=25, M ± m, P)

Показатели	Референтные 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
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
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
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
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
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 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 обозначена *

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

При проведении трансторакальной рентгенографии в правой латеральной проекции на протяжении всего исследования у всех животных по всем группам мы отмечали увеличение коэффициента Бьюкенена и кардиовертебрального индекса, 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 по всем группам в течение всего исследования мы выявляли локальную кардиомегалию в правой латеральной проекции в секторе 12-3 часов, а в вентродорсальной проекции - в секторе 2-3 часов, что указывало на гипертрофию левого предсердия. При определении трахеовертебрального угла мы 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 составил $42,2 \pm 1,3^{\circ}$, 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- $41,5 \pm 1,4^{\circ}$, во 2 - $42,7 \pm 1,5^{\circ}$, но в третьей группе по-прежнему не было явного изменения данного параметра, который составил $44,7 \pm 1,2^{\circ}$ (рисунок 1 - а, б)



а)

б)

Рисунок 1 – Рентгенограмма собаки 1 группы в правой латеральной проекции. Стрелками обозначен трахеовертебральный угол: а) в начале наблюдения; б) через 12 месяцев.

Таким образом, прогрессивное уменьшение угла в 1 и 2 группах указывало на наличие дорсальной элевации трахеи и левого главного бронха, которые, 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. Разница 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 развиться в большей мере, а в каудальных долях эти процессы уже присутствовали.

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

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. Следует отметить, что 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 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 ($213,1 \pm 12,5$ 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 $98,2 \pm 13,3$ 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% с 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, обусловлено, по нашему мнению, 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 (рисунок 2).



Рисунок 2– 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.

Также нами были выявлены изменения продолжительности зубца P, 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. Индекс Макруза через 12 месяцев был повышенным в 1 группе животных, а во второй находился на пороговом значении, что также подтверждает дилатацию левого предсердия.

Таким образом, в первой и второй группах животных данные виды изменений электрокардиограмм свидетельствуют о наличии хронических процессов ремоделирования в сердце. В группе с терапией ингибитором ангиотензин-превращающего фермента и антагонистом альдостерона данных нарушений, кроме одной собаки, у которой появилась синусовая тахикардия через 12 месяцев терапии, мы не обнаружили.

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

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. 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.

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 течении 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 составил $1,8 \pm 0,2$ у.е., $1,7 \pm 0,3$ у.е., соответственно. Однако в третьей группе значимого увеличения не произошло ($1,5 \pm 0,3$ 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 - $1 \pm 0,1$ 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 изменения 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 прогрессивно увеличивались, однако в 3 группе животных мы явно не отметили динамического изменения полости.

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 выражалось до начала лечения в уменьшении данного параметра и составило 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 выражалось 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 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 $1,6 \pm 0,1$ у.е., и времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка $162 \pm 2,7$ м/с (рисунок 3-а).

Также в левой парастернальной проекции в четырёхкамерном сечении 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) (рисунок 3-б).



а)

б)

Рисунок 3 - Митральная регургитация в левой парастернальной четырёхкамерной проекции: а) непрерывно-волновой доплер; б) цветное доплеровское картирование

Нами было отмечено, что объём 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 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 митральной 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. По нашему мнению, возможно на более поздней стадии при прогрессировании болезни, клиническая картина правосторонней сердечной недостаточности и дилатация правого предсердия будет отчетлива видна.

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. Отмечали в вентро-дорсальной проекции через 6 месяцев у 7 голов, а через 12 месяцев у 16 голов 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 в среднем по группе до начала исследования $1,3 \pm 0,2$ у.е., через 6 - $1,8 \pm 0,2$ 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 в среднем по группе $253 \pm 2,1$ м/с, однако через 6 месяцев наблюдения произошло уменьшение времени до $176 \pm 2,5$ м/с, также дальнейшее уменьшение было зафиксировано и через 12 месяцев, которое составило $135 \pm 2,1$ м/с. Соотношение скорости раннего диастолического наполнения (пик E) и раннего систолического наполнения левого желудочка (пик A) до начала исследования составило $0,8 \pm 0,1$ у.е., через 6 месяцев мы обнаружили прогрессивное увеличение данного индекса, который составил $1,6 \pm 0,1$ у.е., и через 12 месяцев $2,2 \pm 0,2$ 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 через 6 месяцев уменьшился и составил $0,82 \pm 0,1$ у.е., а через 12 месяцев - $0,77 \pm 0,1$ 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 в среднем по группе составила $0,06 \pm 0,01$ с, 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 снижение 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 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 было отмечено уменьшение трахеовертебрального угла с $46,2 \pm 1,2^0$ до $43,1 \pm 1,4^0$, а через 12 месяцев до $42,7 \pm 1,5^0$, 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 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 $1,5 \pm 0,1$ 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) до начала исследования составило $0,7 \pm 0,2$ у.е. Через 6 месяцев мы обнаружили прогрессивное увеличение данного индекса, который составил $1,8 \pm 0,1$ 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 наличии кардиомегалии (увеличение коэффициента Бьюкенена и кардиовертебрального индекса) у всех животных группы в течение всего исследования. Однако, через 6 месяцев исследования 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 вентро-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 $1,7 \pm 0,1$ 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 R в I, II и aVL в группе выявлено не было. Индекс Макруза на протяжении всего исследования не выходил за рамки референсных величин.

В четвертой главе приводится обсуждение результатов собственных исследований. Так, при анализе распространенности заболеваний незаразной этиологии среди животных в гг. Серпухов и Пущино 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).

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.Г. Parker, 2012; В.К. Илларионова, 2014; P.R. Fox, 2012; K. Jepsen-Grant, 2013; М.В.С. Мартин, 2014).

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).

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).

Согласно мнению многих авторов, при сердечно-сосудистой патологии в крови животных отмечается ряд изменений 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, а, следовательно, и увеличение коэффициента де Ритиса соответственно во всех группах. Однако через 6 месяцев при контрольном исследовании мы отметили повышение активности АСТ лишь в 1 группе животных. Во 2 и 3 группах животных активность снизилась, а следовательно и уменьшился коэффициент де Ритиса во 2 и 3 группах, но в 1 группе он по-прежнему оставался повышенным. Через 12 месяцев мы обнаружили, что активность аспартатаминотрансферазы повышена в 1 и во 2 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, но в 1 группе он оставался умеренно повышенным.

Активность лактатдегидрогеназы в начале исследования мы отметили только во 2 группе, 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. Также в начале исследований мы отмечали повышение активности креатинфосфокиназы выше нормы во 2 группе и в 3 группе, а в 1 группе активность находилась в пределах референсных значений. 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 только во 2 группе.

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- $41,5 \pm 1,4^{\circ}$, во 2 – $42,7 \pm 1,5^{\circ}$, но в третьей группе по-прежнему не было явного изменения данного параметра, который составил $44,7 \pm 1,2^{\circ}$.

При интерпретации электрокардиограмм до начала исследований 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 обусловлено, по нашему мнению, 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).

Для оценки дилатации левого предсердия при проведении эхокардиографического исследования 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 течении времени и составил в 1 группе до начала исследования

1,3±0,2 у.е., во 2 – 1,5±0,1 у.е., в 3 - 1,4±0,1у.е. При контрольном измерении через 6 месяцев индекс в первой и второй группах увеличился и в среднем составил 1,8±0,2 у.е., 1,7±0,3 у.е., соответственно. Однако в третьей группе значимого увеличения не произошло, в среднем по группе был рассчитан как 1,5±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±0,2 у.е., во 2 до 2,0±0,1 у.е. Однако в 3 группе мы не увидели значительного увеличения данного критерия, он составил в среднем по группе 1,5±0,2 у.е.

При проведении доплерометрии нами 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±0,1 у.е., во 2 - 0,7±0,2 у.е., в 3- 0,8±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±2,1 м/с, во 2 – 248±2,6м/с в 3 –267± 2,3 м/с, что в сумме с изменением соотношения раннего диастолического и раннего систолического наполнения 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 наполнения левого желудочка мы отметили наличие диастолической дисфункции по типу «псевдонормализации», которое выразалось в 1 группе - 1,6±0,1 у.е., во 2 - 1,8±0,1 у.е., в 3 - 1,7±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±2,5 м/с, во 2 – 188±2,1 м/с в 3 –181±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±0,2 у.е., во 2 - 2,1±0,1, и время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка составило в 1 группе 135±2,1м/с, во 2 –141±2,5м/с. Однако в 3 группе животных мы отметили по-прежнему наличие диастолической дисфункции по типу «псевдонормализации», что выразалось в соотношении скорости раннего диастолического наполнения и раннего систолического наполнения левого желудочка 1,6±0,1у.е., и времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка 162±2,7м/с. Данные виды диастолической дисфункции отмечены рядом авторов в медицине человека, однако в ветеринарной медицине мы не нашли информации по данному поводу (А.В. Струтынский, 2014; М. К. Рыбакова, 2018).

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 АСVIM 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 трансминаз, 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 патогномичным 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 данного отдела сердца 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 кашля 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 гемобиохимического 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 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:

$$Pp = \frac{P \cdot Dd}{D}$$

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 ультразвуковом 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Анников, В. В. 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.
2. Анников, В. В. 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.
3. Анников, В. В. 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.

В научных изданиях, включенных в базы Scopus

4. **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.

Свидетельства о государственной регистрации баз данных

5. Особенности динамики эхокардиографических показателей при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и антагонистом альдостерона собак на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов. Электронная база данных. / Анников В.В., **Михалкин А.С.**, Платицына Е.С., Анникова Л.В., Майнулова Е.И. – Саратов, 2019; правообладатель ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ». – Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2019622081№; опубл. 14.11.2019; Объем: 24,9 Кб.
6. Особенности динамики расчётных рентгенологических показателей при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и антагонистом альдостерона у собак с эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии. Электронная база данных. / Анников В.В., **Михалкин А.С.**, Платицына Е.С., Анникова Л.В., Майнулова Е.И.; правообладатель

Статьи в других изданиях

7. **Михалкин, А. С.** Эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов собак (литературный обзор) / **А. С. Михалкин, В. В. Анников.** // Материалы Национальной научно-практической конференции. – Саратов: Саратовский ГАУ, 2018. - С. 212-217.
8. Анников, В. В. 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.
9. Анников, В. В. 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.
10. Анников, В.В. 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.
11. Анников, В.В. 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.