

НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДУБОВА Оксана Анатоліївна

УДК:619:618:636.7:636:612.1

**СИНДРОМ ДИСЕМІНОВАНОГО ВНУТРІШНЬОСУДИННОГО
ЗГОРТАННЯ КРОВІ ПРИ ВАГІТНОСТІ І ШОМЕТРИ У СОБАК**

16.00.07 – ветеринарне акушерство

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата ветеринарних наук**

Київ–2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному агроєкологічному університеті Міністерства аграрної політики України, м. Житомир.

Науковий керівник – доктор ветеринарних наук, професор

Калиновський Григорій Миколайович,

Державний агроєкологічний університет, м. Житомир,
завідувач кафедри акушерства, терапії і хірургії

Офіційні опоненти : доктор ветеринарних наук, професор

Хомин Степан Петрович,

Львівська державна академія ветеринарної медицини
ім. С.З. Гжицького,

завідувач кафедри акушерства і штучного осіменіння
сільськогосподарських тварин ім. Г.В.Звереві

кандидат ветеринарних наук, доцент

Раєвський Аполлінарій Йосипович,

Білоцерківський державний аграрний університет,
кафедра акушерства і штучного осіменіння
сільськогосподарських тварин

Провідна установа – Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок Міністерства аграрної політики України, м. Львів

Захист відбудеться 14 травня 2003 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 26.004.13 у Національному аграрному університеті за адресою: 03041, м. Київ-41, вул. Героїв оборони, 15, навчальний корпус №3, ауд.65.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного університету за адресою: 03041, м. Київ-41, вул. Героїв оборони, 13, навчальний корпус №4, к.41

Автореферат розісланий 11 квітня 2003 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

Лакатош В.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Важкі ускладнення, що зустрічаються у дрібних домашніх тварин при перебігу основного захворювання, найчастіше зумовлені факторами виникнення синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ). Лікарі клінік ветеринарної медицини, які обслуговують дрібних тварин, через відсутність методів діагностики не виявляють цього важкого ускладнення. Ефективність лікування хворих тварин знижується, а саме ДВЗ часто є основною причиною смерті.

Отже, при ускладненні основного захворювання синдромом ДВЗ зниження летальності хворих тварин можливе при чіткому і своєчасному використанні сучасних методів його діагностики і диференціації, ефективного контролю за лікуванням хворих тварин. За таких умов вивчення патогенезу синдрому ДВЗ як виду набутих гемостазіопатій у тварин є проблемою актуальною і своєчасною у ветеринарній медицині.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Матеріали дисертаційної роботи є окремим підрозділом “Перспективного плану наукових досліджень колективу факультету ветеринарної медицини ДАУ м.Житомира на 2000 – 2005 рр.” (вивчити синдром ДВЗ при акушерській і хірургічній патології у собак) – номер державної реєстрації 0199U001822.

Мета і завдання досліджень. Метою досліджень було розробити, обґрунтувати і апробувати методи діагностики синдрому ДВЗ, лікування хворих з синдромом та його профілактики як важкого ускладнення у патології собак.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання:**

- виявити причини і вивчити механізм розвитку та лабораторні методи діагностики синдрому ДВЗ у сук;
- вивчити зміни системи гемостазу та передумови виникнення синдрому ДВЗ при фізіологічній вагітності собак;
- дослідити роль синдрому ДВЗ в патогенезі піометри і його прояв у післяопераційний період при лікуванні піометри;
- встановити спільність і відмінність патогенезу синдрому ДВЗ при патологіях різного походження;
- розробити способи експрес-діагностики синдрому ДВЗ, рекомендації щодо його профілактики, запропонувати ефективні методи терапії хворих собак з синдромом ДВЗ.

Об'єкт дослідження: система гемостазу клінічно здорових собак, вагітних та хворих піометрою сук.

Предмет дослідження: методи діагностики, лікування хворих собак і профілактики синдрому ДВЗ.

Методи дослідження: цитогематологічні, біохімічні, гемостазіологічні, біометричні.

Наукова новизна одержаних результатів

Установлені звужені нормативні величини гематологічних і гемостазіологічних показників гомеостазу у собак. Виявлено розвиток синдрому ДВЗ у патогенезі піометри. Вивчено закономірність розвитку синдрому ДВЗ після операції при лікуванні хворих піометрою сук. Обґрунтовано та запропоновано способи експрес-діагностики синдрому ДВЗ та його стадійності, ефективні методи лікування хворих собак з синдромом ДВЗ, заходи щодо профілактики його розвитку. Виявлено передумови виникнення синдрому ДВЗ у вагітних сук.

Практичне значення одержаних результатів. Вперше обґрунтовано і запропоновано для впровадження у практику ветеринарної медицини методи діагностики і диференціації набуті гемостазіопатії – синдрому ДВЗ, способи і засоби ефективного лікування хворих тварин та його профілактики при перебігу піометри і після овариогістеректомії.

Результати роботи впроваджені в клінічну практику у навчальній науково-дослідній клініці патології дрібних тварин Державного агроєкологічного університету (м. Житомир), приватній клініці “Багіра” (м. Житомир), державних підприємств ветеринарної медицини міст Житомира та Коростишева Житомирського району, лікарні ветеринарної медицини № 4 Ленінського району м.Одеси, у навчальному процесі при вивченні дисциплін “Клінічна діагностика хвороб тварин”, “Внутрішні хвороби тварин”, “Ветеринарне акушерство і гінекологія” Державного агроєкологічного університету (м. Житомир), Національного аграрного університету, Сумського національного аграрного університету, Львівської Державної академії ветеринарної медицини, Білоцерківського Державного аграрного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто підібрані і сформовані групи досліджуваних тварин, виконані експериментальні дослідження, встановлені зміни системи гемостазу при фізіологічному перебігу вагітності у сук, вивчена поширеність і особливості патогенезу та критерії діагностики синдрому ДВЗ як ускладнення при перебігу піометри і лікуванні хворих собак, запропоновані ефективні методи лікування хворих та профілактики ускладнення.

Апробація роботи. Матеріали дисертації викладені, обговорені і схвалені на міжнародних науково-практичних конференціях з проблем ветеринарної медицини (Львів, 2000, 2001, 2002; Київ, 2001, 2002; Харків, 2000; Полтава, 2002)

Публікації. Основні результати експериментальних досліджень викладені у 7 наукових працях, опублікованих у фахових виданнях.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 141 сторінці комп'ютерного тексту, ілюстрована 12 таблицями і 17 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, вибору напрямків досліджень, матеріалу і методів виконання роботи, результатів досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, пропозицій виробництву та списку літератури, який включає 213 джерел, в тому числі 73 англійською, німецькою і французькою мовами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведені у 1999-2001 рр. на собаках різних порід і вікових груп в умовах навчальної науково-дослідної клініки патології дрібних тварин Державного агроекологічного університету (м. Житомир).

З метою оцінки статусу гемостазу здорових тварин було сформовано контрольну групу з 34 собак. Кількість тварин у виборці дозволила вивести звужені нормативні величини ($M \pm \sigma$) (Гольдберг Е.Д., 1989). Між групою самиць і самців, що склалися з 17 тварин кожна, визначали різницю показників залежно від статі. Для визначення вікових особливостей системи гемостазу сформували різновікові групи: молодняк до 1 року – 16 собак, старші 1 року – 18 собак.

Зрушення системи гемостазу при вагітності і піометрі сук вивчали за схемою (рис. 1)

Примітка: безперервна лінія позначає проведення досліджень, а перервна – порівняння.

Рис. 1. Схема проведення досліджень

Оцінку фізіологічної схильності до розвитку гемостазіопатій на різних термінах вагітності проводили у 11 сук: 20 діб – нідації зародка, 40 діб – завершення плацентації, 60 діб – перед родами (Аллен В.Е., 2002; Гмурман Е.Г. та ін., 1995). Контролем були невагітні тварини у стадію рівноваги статевого циклу.

Критерії синдрому ДВЗ, як ускладнення при піометрі, визначали у 15 сук при первинному амбулаторному обстеженні. Після овариогістеректомії їх визначали у 10 собак у такі періоди: 1-а доба – розвитку стрес-реакції на оперативне втручання і дію наркотизуючої речовини; 3-а доба – максимального розвитку катаболічної фази післяопераційного періоду; 7-а доба – загоєння операційної рани; 10-а доба – зняття швів і завершення післяопераційного періоду (Скипетров В.П., 1978).

Клінічний статус тварин визначали шляхом термометрії, огляду, пальпації, перкусії, аускультатії.

Гематологічні дослідження: визначали концентрацію гемоглобіну (гемоглобін-ціанідним методом), швидкість осідання еритроцитів (уніфікованим методом Панченкова), кількість формених елементів крові (підрахунком у камері Горяєва), гематокритну величину (макрометодом) (Меньшиков

В.В., 1982). Підрахунок середнього об'єму еритроцита проводили за стандартною формулою (Тиц Н.У., 1986).

Дослідження системи гемостазу проводили за декількома напрямками.

Судинно-тромбоцитарну ланку гемостазу оцінювали, визначаючи спонтанну агрегацію тромбоцитів (метод Тарасової Н.І.) та індекс змочування судинної стінки (Балуда В.П. и др., 1980).

Дослідження коагуляційної ланки гемостазу проводили, використовуючи комплекс методів: час спонтанного згортання за Лі-Уайтом (Кассирский И.А., 1979); силіконовий час цільної крові за Margulies and Barker (Меньшиков В.В., 1982); час контактної фази згортання крові (Грицюк А.И. и др., 1987); процес згортання за участю плазмених систем та тромбоцитів або без тромбоцитів оцінювали тестами рекальцифікації тромбоцитної (метод Howell) та безтромбоцитної (метод Bergerhof-Roka) плазми (Кассирский И.А., 1979; Меньшиков В.В., 1982); постконтактну фазу згортання оцінювали у тестах рекальцифікації плазми в умовах активації контакту каоліном (Hattersley P.G., 1966); визначали активність (доступність) фактора 3 тромбоцитів (ТФ-3) (Rabiner S.F., Hrodek O., 1968).

Зовнішній механізм згортання крові оцінювали у протромбіновому тесті (Quick A.J., 1966), внутрішній механізм – у парціальних тромбопластинових тестах – частковому (Larrieu M.J., Weiland C., 1957) та активованому частковому (Caen J. et al., 1968), останню ланку згортання крові (конверсія фібриногену у фібрин) – у тесті визначення тромбінового часу (Biggs R.M., Macfarlane R.G., 1962) та активності фібринстабілізуючого фактора XIII (уніфікованим методом з використанням набору реактивів виробництва “Simko, Ltd”, м. Львів) (Меньшиков В.В., 1982). Вміст фібриногену визначали гравіметрично за методом Рутберг (Детинкина Г.Н. и др., 1984; Кассирский И.А., 1979).

Антикоагулянтну ланку системи гемостазу оцінювали в тесті толерантності плазми до гепарину за макрометодом Сул'є (Кассирский И.А., 1979).

Оцінку фібринолітичного компонента системи гемостазу проводили в тестах визначення ретракції згустку крові та спонтанного фібринолізу (Филатов А.Н., Котовщикова М.А., 1962) і лізису еуглобулінових згустків (Андреев Г.В. и др., 1981). Концентрацію розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) визначали в тестах “паракоагуляції”: етаноловому (Меньшиков В.В., 1982) та фосфатному (Варецкая Т.В., 1992), вміст продуктів деградації фібриногену/фібрину (ПДФ) – колориметрично хімічним методом Nanniga Guest (Балуда В.П., Баркаган З.С. и др., 1980).

Визначення статистичних параметрів отриманих результатів проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel, порівняння середніх величин – за t-критерієм Ст'юдента на 5%-му довірчому рівні. Гіпотезу про рівність генеральних дисперсій перевіряли за критерієм Фішера-Снедекора на 95 %-му рівні значимості (Гмурман В.Е., 1975) з використанням пакета прикладних програм Mathcad 7.0 Professional. Для наближеного обчислення результатів значень функції у проміжках між вузловими точками вимірів застосовували одномірний сплайн-інтерполяційний аналіз з використанням пакета прикладних програм Mathcad 7.0 Professional (Дьяконов В.П. и др., 1999).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Клініко-гематологічний статус клінічно здорових собак

Установлені нами звужені нормативні показники крові є оптимальними для нормального функціонування організму як біологічної системи. Окремі з них залежать від віку тварин: знижена гематокритна величина ($0,376 \pm 0,02$ л/л) та довший час активації фактору 3 тромбоцитів (ТФ-3) ($67,4 \pm 4,8$ с) у молодняка собак віком до 1 року, у порівнянні з дорослими тваринами (відповідно $0,454 \pm 0,02$ л/л, $p < 0,01$, та $47,5 \pm 4,5$ с, $p < 0,05$), вказують на незавершеність розвитку системи кровотворення.

Циркуляція в крові клінічно здорових собак розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) (етаноловий тест – $0,15 \pm 0,02$, фосфатний тест – $0,5 \pm 0,07$) та продуктів деградації фібриногена/фібрин (ПДФ) у концентрації $0,093 \pm 0,01$ г/л визначає наявний в організмі фізіологічний процес постійного внутрішньосудинного мікрозгортання крові та вторинного фібринолізу.

Зміни системи гемостазу та синдром ДВЗ при перебігу вагітності сук

Склад крові під час вагітності динамічно змінюється. Зниження гематокритної величини виражене найяскравіше на 20-у добу вагітності ($0,309 \pm 0,04$ л/л; $p < 0,01$), прогресує до 40-ї доби ($0,283 \pm 0,22$ л/л; $p < 0,01$) і надалі лишається стабільним до 60-ї доби ($0,286 \pm 0,02$ л/л; $p < 0,001$). Ми погоджуємося з думкою (Вихляева Е.М., 1974), що зниження відсотка формених елементів відбувається внаслідок збільшення плазматичного об'єму і розвитком фізіологічної гіперволемії, пов'язаної із формуванням плоду і необхідністю забезпечення його життєдіяльності за рахунок ресурсів матері. Стабільність зниження показника з 40-ї до 60-ї доби вагітності пов'язана, на нашу думку, з періодом завершення формування організму плоду, а також з адаптаційними властивостями організму вагітної суки.

Прогресивне зниження концентрації гемоглобіну і еритроцитів протягом 3-х періодів вагітності (відповідно: I період – $107,0 \pm 3,9$ г/л, $p > 0,05$; $4,11 \pm 0,3$ Т/л, $p < 0,01$; II період – $89,5 \pm 6,7$ г/л, $p < 0,01$; $3,75 \pm 0,2$ Т/л, $p < 0,001$; III період – $73,1 \pm 8,7$ г/л, $p < 0,001$; $3,5 \pm 0,5$ Т/л, $p < 0,001$) вказує на анемію вагітності. Ми погоджуємося з думкою (Сомова Е.П., 1966; Макаричева А.Д., 1979), що ця анемія зумовлена щільною адсорбцією антигенів плоду, що містять полісахаридний компонент та проходять через плацентарний бар'єр, на поверхні еритроцитів матері. Під їх впливом виявляються часті розриви оболонок еритроцитів, внаслідок чого зменшується їх кількість і вміст гемоглобіну у крові. Кількість полісахарид-вмісних антигенів плоду в тканинах і в крові матері підвищується впродовж вагітності (Грищенко В.І., 1973), що і визначає прогресуючий характер анемії.

Кількість лейкоцитів динамічно зростає (I період – $18,0 \pm 1,1$ Г/л, $p < 0,001$; II – $23,4 \pm 2,7$ Г/л, $p < 0,001$; III – $24,5 \pm 3,5$ Г/л, $p < 0,001$). Ми погоджуємося з думкою (Макаричева А.Д., 1979), що лейкоцитоз пов'язаний з реактивністю організму матері відносно плода як трансплантата і має

фізіологічний характер. Відомо (Гуртовой Б.Л. и др., 1981), що фон естрогенів, прогестерону та глюкокортикоїдів за нормальних умов перебігу вагітності здійснює імунодепресивний вплив на організм матері, тому відторгнення плода не відбувається.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) є інтегральним показником перерозподілу білкових фракцій плазми крові і прогресивно зростає до 40-ї доби вагітності (I період – $17,6 \pm 2,3$ мм/год, $p < 0,001$; II – $35,8 \pm 4,4$ мм/год, $p < 0,001$), а з 40-ї до 60-ї доби знижується майже втричі ($13,1 \pm 4,3$ мм/год), але залишається вірогідно більшою у порівнянні з невагітними тваринами ($3,8 \pm 0,2$ мм/год). Відомо (Мачабели М.С., 1970; Скипетров В.П., 1976), що при вагітності внаслідок гіперадреналінемії та гіпергістамінемії підвищується проникність судин і з тканин у кров інтенсивно переходять грубодисперсні білки. Отже, при гестації підвищення ШОЕ закономірне і зумовлене перебудовою обмінних процесів в організмі матері, пов'язаних з вагітністю.

Динаміка кількості тромбоцитів характеризується деяким збільшенням їх до 20-ї доби вагітності ($331,4 \pm 93,2$ Г/л, $p > 0,05$), а надалі прогресує тромбоцитопенія (на 40-у добу – $209,1 \pm 28,5$ Г/л, $p < 0,05$; на 60-у – $148 \pm 26,3$ Г/л, $p < 0,001$). Зменшення вмісту тромбоцитів у крові під час вагітності ми пов'язуємо з тромбоутворенням у мікроциркуляторному руслі і виходом кров'яних пластинок з циркуляції у тромби. Це підтверджується динамічним зростанням спонтанної агрегації тромбоцитів: на 20-у добу $32,3 \pm 7,4\%$ ($p > 0,05$), на 40-у – $44,7 \pm 6,5\%$ ($p < 0,001$), на 60-у – $55,3 \pm 11,0\%$ ($p < 0,01$). У зв'язку з важливістю цих показників для діагностики синдрому ДВЗ ми вивели рівняння їх залежності від терміну вагітності. Так, для кількості тромбоцитів це рівняння має вигляд $f(x) = 0,005x^3 - 0,5x^2 + 10,1x + 288,3$, де x – доба вагітності, а $f(x)$ – розрахункова кількість тромбоцитів, Г/л, а для спонтанного згортання тромбоцитів – $f(x) = -2,1 \cdot 10^{-3}x^2 + 0,7x + 18,2$, де x – доба вагітності, а $f(x)$ – спонтанна агрегація тромбоцитів, %. Відомо, що стимуляція процесу адгезії-агрегації тромбоцитів приводить як до тромбоутворення, так і до запуску процесу згортання крові і відбувається за рахунок впливу таких агрегантів, як біогенні аміни, а також субендотеліальних структур судин, зокрема, колагену, що оголюються під впливом гістаміну (Баркаган З.С., 1980; Балуда В.П. та ін., 1980). Оскільки підвищений вміст біогенних амінів зумовлений характерними для вагітності гормональними перебудовами, а також імунологічними відносинами організму матері з антигенами плоду і є явищем фізіологічно закономірним (Мачабели М.С., 1970), то процес тромбоутворення у кровоносному руслі і, зокрема, у мікроциркуляторній мережі треба також вважати закономірним.

Таблиця 1 – Гемостазіограма сук у різні періоди вагітності, $M \pm m$

Показник	Періоди вагітності			Контроль n=17
	I n=7	II n=11	III n=10	

Час спонтанного згортання крові, с	262,8 ± 32,3	176,3 ± 24,2	274,6 ± 24,1	283,8 ± 12,2
Рекальцифікація безтромб.плазми,с	120,6 ± 14,7	136,6 ± 24,8	244 ± 33,4 ***	128,4 ± 12,8
Контактна фаза, с	142,2 ± 28,5	71,1 ± 18,5 **	61,7 ± 32,0 *	151,6 ± 20,4
Силіконовий час згортання крові, с	447,1 ± 56,4 ***	247,1 ± 21,0 ***	366,2 ± 28,0 ***	918,9 ± 70,0
Індекс змочування	0,61 ± 0,07 ***	0,71 ± 0,07 ***	0,76 ± 0,04 ***	0,305 ± 0,02
Протромбіновий час плазми, с	18,3 ± 1,1	11,7 ± 2,3 **	23 ± 5,7	20,3 ± 1,2
Тромбіновий час плазми. с	18,4 ± 1,4	10,3 ± 2,0 ***	23,0 ± 5,9	20,4 ± 2,2
Частковий тромбопластиновий час плазми, с	64,9 ± 6,5	69,3 ± 21,6	49,7 ± 8,3	61,4 ± 8,5
Активованій частковий тромбопластиновий час плазми, с	52,0 ± 6,7	66,0 ± 19,8	36,4 ± 5,9	45,8 ± 6,3
Активність фактору XIII, %	61,5 ± 9,2 ***	55,8 ± 10,6 ***	40,2 ± 10,8 ***	102,2 ± 6,5
Концентрація фібриногену, г/л	2,06 ± 0,29	0,98 ± 0,2	1,1 ± 0,15	2,31 ± 0,26
Ретракція згустку, %	66,8 ± 3,1	60,7 ± 4,3	41,5 ± 4,6 ***	66,7 ± 3,4
Спонтанний фібриноліз, %	9,2 ± 0,9 ***	6,5 ± 1,95 ***	11,6 ± 2,7 *	23,4 ± 4,7
Еуглобуліновий лізис, хвилин	3,061 ± 0,776	23,9 ± 4,6 ***	1,65 ± 0,648 ***	4,82 ± 0,622
ПДФ, г/л	0,16 ± 0,03 *	0,27 ± 0,04 ***	0,23 ± 0,04 ***	0,08 ± 0,01
Етаноловий тест	0,26 ± 0,16	0,86 ± 0,07	0,8 ± 0,1	0,15 ± 0,02

		***	***	
Фосфатний тест	1,29 ± 0,31	3,2 ± 0,28	2,8 ± 0,26	0,5 ± 0,07
	*	***	***	

Примітка: різниця з контролем * - $p < 0,05$; ** $< p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

У гемостазіограмі (табл.1) на 20-у добу вагітності спостерігається переважання гіперкоагуляційних зрушень у 56,25% тестів. Гіпокоагуляційні зрушення встановлено у 18,75% тестів. Вони характеризують внутрішній механізм згортання крові. У 25% тестів встановлено нормокоагуляцію. Отже, на 20-у добу вагітності спостерігаються різноспрямовані зрушення у гемостазіограмі, але перевагу мають гіперкоагуляційні зміни, а також вірогідне зростання розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) (фосфатний тест – $1,286 \pm 0,31$, $p < 0,05$) та продуктів деградації фібриногену/фібрину (ПДФ) ($0,160 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,05$).

На 40-у добу загальна частина гіперкоагуляційних зрушень зменшується до 50%, але вірогідні збільшуються вдвічі. Це тести, що відображають стан судинно-тромбоцитарного гемостазу, системи фібринолізу, зовнішнього механізму згортання та фази трансформації фібриногену у фібрин. Гіпокоагуляція встановлена у 31,25% тестів. Як бачимо, на 40-у добу інтенсивність змін гемостазу наростає. Зрушення у гемостазіограмі загальному посилюються в бік гіпокоагуляції, хоча зростає кількість вірогідних гіперкоагуляційних змін. Кількість нормокоагуляційних показників знижується до 18,75%. Вірогідно зростають концентрації РФМК (етаноловий тест – $0,86 \pm 0,07$, $p < 0,001$; фосфатний тест – $3,18 \pm 0,28$, $p < 0,001$) та ПДФ ($0,27 \pm 0,04$ г/л, $p < 0,001$). Розвивається тенденція до гіпофібриногенемії ($0,98 \pm 0,2$ г/л, $p > 0,05$). Зниження рівня фібриногену у зв'язку з можливою зміною його якості, тобто заблокуванням у РФМК та ПДФ, не знижує гіперкоагулемічних властивостей крові, оскільки ці сполуки впливають на в'язкість крові (Баркаган З.С., 1980), що на певному етапі може реалізувати необхідний гемостатичний потенціал.

На 60-у добу вагітності доля гіперкоагуляційних зрушень становить теж 50%, з яких 25% вірогідних, і відображає стан судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та системи фібринолізу. Частка гіпокоагуляційних зрушень зростає до 43,75% і характеризує внутрішній механізм згортання крові. Нормокоагуляція встановлена тільки у тесті толерантності плазми до 1,4 одиниць дії гепарину. Отже, є підстави стверджувати, що на 60-у добу вагітності найбільшу кількість складають гіперкоагуляційні зрушення, хоча доля вірогідних знижується у 1,5 раза. Гіпокоагуляційні зміни набувають більшої інтенсивності, їх вірогідність збільшується у 3 рази. Внутрішньосудинне згортання крові у цей період підтверджується вірогідним збільшенням рівня РФМК (етаноловий тест – $0,8 \pm 0,12$, $p < 0,001$; фосфатний тест – $2,8 \pm 0,26$, $p < 0,001$) та ПДФ ($0,23 \pm 0,04$ г/л, $p < 0,001$), тенденцією до гіпофібриногенемії ($1,1 \pm 0,15$ г/л, $p > 0,05$). Воно може вказувати на підготовку системи гемостазу до фізіологічного переривання зв'язків плода з материнським організмом (Макаричева А.Д., 1979).

Узагальнюючи отримані дані, ми відмічаємо, що при перебігу вагітності у сук розвивається внутрішньосудинне тромбоутворення та згортання крові, яке досягає найбільших гіперкоагуляційних зрушень на 40-у добу гестації. Можна припустити, що воно зумовлене гормональними особливостями і зміною гомеостазу організму вагітної суки, пов'язаними із завершенням плаценталії і формування організму плодів. Цей період характеризується максимальною тромбопластичною та антифібринолітичною активністю плаценти (Скипетров В.П., 1976). Надалі переважаюча гіперкоагуляція змінюється різноспрямованими зрушеннями у гемостазіограмі. Це вказує на наростання нестабільності гомеостатичного балансу (Зербино Д.Д. и др., 1989), а наявність внутрішньосудинного згортання крові, що підтверджена вірогідними його маркерами, є одним з факторів підготовки до родів.

У результаті проведених досліджень нами були встановлені такі маркери змін гемостазу при вагітності: тромбоцитопенія (динаміка якої описується рівнянням $f(x) = 0,005x^3 - 0,5x^2 + 10,1x + 288,3$, де x – доба вагітності) та зростання спонтанної агрегації тромбоцитів у 3 рази (яке описується майже лінійною залежністю $f(x) = -2,1 \cdot 10^{-3}x^2 + 0,7x + 18,2$, де x – доба вагітності), що визначає тромбоутворення; зростання рівня РФМК як показника тромбінемії, залежність якого від терміну вагітності (x) описується рівняннями: $f(x) = -2,26 \cdot 10^{-5}x^3 + 2,0 \cdot 10^{-3}x^2 - 0,03x + 0,15$ (в етаноловому тесті) та $f(x) = -7,1 \cdot 10^{-5}x^3 + 5,6 \cdot 10^{-3}x^2 - 0,05x + 0,5$ (у фосфатному тесті), що сягає найбільшого значення на 40-у добу (відповідно за тестами $0,86 \pm 0,07$, $p < 0,001$, та $3,18 \pm 0,28$ балів, $p < 0,001$), а до 60-ї доби трохи зменшується, але залишається більшим у 5,5 разів порівняно з контролем; зростання концентрації ПДФ як критерію плазмінемії, динаміка якого описується рівнянням $f(x) = -0,0003x^2 - 0,001x + 0,09$, найбільше значення має на 40-у добу ($0,27 \pm 0,04$ г/л, $p < 0,001$), а до завершення вагітності вона дещо знижується, але вища за контрольне значення майже у 8 разів; гіпофібриногенемія як показник переходу фібриногену у іншу якість (залежність якої від терміну вагітності (x) описується рівнянням $f(x) = -0,004x^2 + 0,04x + 2,31$) найбільш виражена на 40-у добу, коли концентрація фібриногену у 2 рази нижча порівняно з невагітними і трохи збільшується до настання родів.

Виявлені зрушення системи гемостазу вагітних сук якісно подібні за своїми характеристиками до показників, які проявляються у невагітних хворих на піометру тварин при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові на стадії коагулопатії споживання підгострої форми (див.нижче). Зазначені зміни є явищем фізіологічним, але наявність внутрішньосудинного згортання крові визначає стан нестабільного гомеостатичного балансу, який може бути виведений з рівноваги дією будь-якого патологічного стимулу як екзогенного, так і ендогенного походження.

Синдром ДВЗ як ускладнення при піометрі сук

При оцінці загального статусу організму у хворих на піометру тварин виявлено зниження гематокритної величини ($0,31 \pm 0,04$ л/л, $p < 0,01$), прискорення ШОЕ ($21,9 \pm 6,3$ мм/год, $p < 0,01$),

лейкоцитоз ($22,0 \pm 3,9$ Г/л, $p < 0,05$), тромбоцитопенію ($178,5 \pm 27,1$ Г/л, $p < 0,001$), збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів ($51,4 \pm 6,4\%$, $p < 0,001$).

Зниження гематокритної величини характеризує зменшення об'єму циркулюючої крові і вказує на розвиток циркуляторних розладів і визначає патологічне депонування значних об'ємів крові (sludge-феномен). При цьому знижується величина венозного повернення і розвивається недостатність кровообігу (Соринсон С.Н., 1990). Збільшена ШОЕ та встановлений лейкоцитоз відображають інтенсивний запальний процес в організмі і можуть вказувати на те, що запалення матки набуло септичного характеру. Відомо (Баркаган З.С., 1992), що під час запалення при активізації лейкоцитів виділяються лейкоцитарні тромбопластичні фактори та протеази, які значно опосередковують септичний ДВЗ-синдром. Вірогідні тромбоцитопенія та збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів вказують на посилений вихід тромбоцитів у тромби мікроциркуляторного русла. Отже, виходячи з показників загального статусу, ми можемо зробити висновок, що при піометрі у сук розвивається септичний стан з вираженими мікроциркуляторними розладами у вигляді патологічного депонування крові у мікроциркуляторному руслі та внутрішньосудинного тромбоутворення.

Аналізуючи дані гемостазіограми, ми виявили збільшення індексу змочування судинної стінки ($0,92 \pm 0,04$; $p < 0,001$), що вказує на розвиток ангіопатії та порушення цілісності судинних стінок і має дуже важливе значення для тромбоутворення.

Тенденція до укорочення часу контактної фази згортання крові ($95,7 \pm 25,5$ с; $p > 0,05$) зумовлена, на нашу думку, посиленою контактною активацією його внутрішнього механізму різними "речовинами запалення".

В основних коагуляційних тестах зрушення різнобічні: протромбіновий час (ПТЧ) має тенденцію до збільшення ($22,1 \pm 1,4$ с; $p > 0,05$), тромбіновий час (ТЧ) практично не відрізняється від контролю ($20,8 \pm 1,8$ с; $p > 0,05$), частковий тромбопластиновий час (ЧТЧ) вірогідно прискорений ($45,8 \pm 7,4$ с; $p < 0,05$), а активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) має незначну тенденцію до зниження ($47,3 \pm 7,1$ с; $p > 0,05$). Це вказує на те, що у реалізації згортання крові переважає внутрішній механізм. Різнобічність зрушень характеризує стадію коагулопатії споживання синдрому ДВЗ.

Збільшення у циркуляції РФМК (етаноловий тест – $0,75 \pm 0,11$; фосфатний тест – $3,29 \pm 0,21$; $p < 0,001$) та ПДФ ($0,25 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,001$) є беззаперечним підтвердженням ДВЗ крові.

Уповільнення еуглобулінового лізису ($15,3 \pm 3,7$ хвилин; $p < 0,01$) та зниження спонтанного фібринолізу ($12,7 \pm 3,0\%$; $p < 0,05$) у поєднанні зі збільшенням вмісту ПДФ визначають протиріччя розвитку процесу утворення ПДФ. Відомо, фібриноліз з утворенням ПДФ відбувається у тромбах та мікрозгустках фібрину, де фіксується плазміноген і його активатор, інтенсивно утворюється та швидко метаболізується активний плазмін. Велика кількість ПДФ з тромбів надходить у кровоток в той час,

коли плазмінотен та його активатори залишаються у тромбах, завдяки чому фібринолітична активність циркулюючої крові знижується (Базарнова М.А. та ін., 1991).

Вірогідна гіпокоагуляція виявлена у тестах толерантності плазми до гепарину: 0,6 одиниць дії – $390 \pm 104,4$ с ($p < 0,001$), 2,0 одиниць дії – $1104,2 \pm 171,5$ с ($p < 0,01$). Зниження толерантності плазми до гепарину може свідчити про збільшення в циркуляторному руслі ендогенних антикоагулянтів, якими є ПДФ, РФМК та змінені глобуліни плазми (Тиц Н.У., 1986).

Гіпофібриногенемія ($1,17 \pm 0,24$ г/л; $p < 0,001$) зумовлена блокадою фібриногену у РФМК внаслідок тромбінемії та у ПДФ – внаслідок активації вторинного реактивного фібринолізу.

Аналізуючи отримані дані, ми відзначаємо, що у хворих на піометру сук спостерігається розвиток синдрому ДВЗ стадії коагулопатії споживання підгострої форми. Підставами є вірогідне збільшення у плазмі крові рівня ПДФ та РФМК, різнобічність коагуляційних зрушень, що патогномонічно для стадії коагулопатії споживання і визначає підгостру форму процесу.

Синдром поліурії-полідипсії при перебігу піометри пов'язаний, на нашу думку, з тромбоемболічними ураженнями і недостатністю гіпофіза внаслідок ДВЗ (синдром Шихана). У хворих сук поряд з поліурією-полідипсією нами виявлена вірогідна гіпоглікемія ($2,9 \pm 0,3$ ммоль/л; $p < 0,001$) на відміну від здорових ($4,7 \pm 0,2$ ммоль/л), що відповідає картині недостатності аденогіпофізу, а патогенетичне приєднання синдрому ДВЗ як ускладнення дозволяє нам припустити її тромбоемболічне походження.

Таким чином, встановлена нами при перебігу піометри сук підгостра форма стадії коагулопатії споживання синдрому ДВЗ визначає стан нестійкого гомеостатичного балансу. Такий стан може тривати досить довго, поступово прогресуючи. Однак, приєднання будь-якого, навіть невеликого екзо- або ендогенного стимула (наприклад, “прорив інфекту”) переводить синдром з підгострої форми у гостру з бурхливим розвитком незворотних розладів усіх процесів життєзабезпечення (Зербино Д.Д. и др., 1989).

Синдром ДВЗ як ланка патогенезу при неускладненому перебігу післяопераційного періоду.

Хворим на піометру сукам було проведено оваріогістеректомію при однакових умовах анестезії та техніки виконання операції. У перші 3 доби післяопераційного періоду їм застосовували інтенсивну терапію, схема якої складалася з декількох компонентів. Для внутрішньовенної інфузійної терапії використовували 5–10%-й розчин глюкози в дозі 10 – 20 мл/кг маси тіла з додаванням 4 мл 5%-го розчину аскорбінової кислоти на 200 мл інфузійного розчину раз на добу; 5–10%-й розчин глюкози з додаванням 0,5%-го розчину дипіридамолу 1 мл на 100 мл розчину раз на добу; реополіглюкін в дозі 5 мл/кг маси тіла на добу у два етапи; розчин Рінгера з розрахунку 10 мл/кг маси тіла 2 рази на добу. Для

антибактеріальної терапії препаратами вибору були такі антибіотики у рекомендованих дозах та кратності: ампіциліна-оксациліна натрієва сіль, 4%-й розчин гентаміцину сульфату, цефазоліну натрієва сіль. У комбінації з ними застосовували сульфаніламідні препарати: комбінований препарат полісульфамід у дозі 1 мл на 10 кг маси тіла внутрішньовенно або внутрішньом'язово або бісептол-480 у дозі 5 мл на 200 мл розчину Рінгера внутрішньовенно крапельно двічі на добу. Виражений ефект 5%-го розчину метронідазолу проти анаеробних мікроорганізмів дозволив нам застосовувати його у комбінації з антибактеріальними препаратами внутрішньовенно крапельно у дозі 10 – 50 мл двічі на добу. Для знеболення і протизапального ефекту застосовували комбіновану суміш, до складу якої входили 50%-й розчин анальгіну, 1%-й розчин димедролу та 1%-й розчин папаверина гідрохлориду у рівному співвідношенні у дозі 3 – 6 мл внутрішньовенно або внутрішньом'язово двічі на добу. Чергували внутрішньом'язове введення піридоксину гідрохлориду 1%-го в дозі 0,5 – 1 мл раз у дві доби з цианкобаламіном 0,01%-м у дозі 0,5 – 1 мл раз у дві доби. Для стимуляції загальної резистентності внутрішньом'язово вводили тималін з розрахунку 1 доза на добу. Операційну рану обробляли 1%-м спиртовим розчином діамантового зеленого.

Перші дві доби призначали повний голод. На 3-ю добу тварин напували малими об'ємами води. Надалі дозу води збільшували і починали дієтичну годівлю, а потім поступово переводили на звичайний раціон.

Клінічний стан прооперованих тварин у першу добу характеризувався загальною слабкістю, в'ялістю, зниженням температури тіла до 36,5 – 37,5°C, анурією, виділенням з дренажної трубки сукровиці з прожилками крові у кількості 200 – 300 мл на добу. До третьої доби температура тіла нормалізувалася, тварини ставали активними, акт сечовиділення відновлювався. Після самостійного або примусового акту дефекації тварини виявляли апетит, пили воду. Рана загоювалася за первинним натягом.

З 3-ї до 7-ї доби продовжували антибактеріальну та вітамінотерапію. На 10-у добу знімали шви. Собаки були клінічно здорові.

Зміни у гематологічних показниках (табл. 2) впродовж післяопераційного періоду мали фазні коливання.

Таблиця 2 – Динаміка гематологічних показників собак після овариогістеректомії, $M \pm m$

Показник	До операції n=15	Післяопераційний період, днів				Контроль n=17
		1 n=10	3 n=11	7 n=9	10 n=6	
Гематокритна величина, л/л	0,31 ± 0,04	0,26 ± 0,03 ***	0,30 ± 0,03 ***	0,28 ± 0,03 ***	0,35 ± 0,03 *	0,40 ± 0,02
Концентрація	116,9 ±	102,2 ±	92,8 ±	97,6 ± 9,1	115,9 ±	119,7 ± 5,0

гемоглобіну, г/л	10,5	16,0	14,8		14,2	
ШОЕ, мм/год	21,9 ± 1,3	22,1 ± 10,4	30,1 ± 8,1 **	15,9 ± 5,0 *	6,8 ± 2,1	3,8 ± 0,3
Кількість еритроцитів, Г/л	4,9 ± 0,6	4,0 ± 0,7	3,9 ± 0,6 **	3,9 ± 0,5 **	5,5 ± 0,5	5,4 ± 0,3
Кількість лейкоцитів, Г/л	22,0 ± 3,96	24,7 ± 5,5 *	35,3 ± 8,8 *	29,6 ± 7,7 *	22,4 ± 4,7 *	11,9 ± 0,8
Кількість тромбоцитів, Г/л	178,5 ± 27,1	156,6 ± 27,9 ***	179,5 ± 4,7 ***	170,6 ± 9,7 ***	211,8 ± 26,1	288,3 ± 21,8
Спонт.агрегаці я тромбоцитів, %	51,4 ± 6,4	42,7 ± 7,5 **	25,4 ± 2,6 **	32,0 ± 6,3 *	19,1 ± 3,2	18,2 ± 1,6

Примітка: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 (відносно контролю).

Реакція організму на операційну травму та дію наркотизуючої речовини у 1-у добу виражалася найбільшими зниженням гематокритної величини, тромбоцитопенією та спонтанною агрегацією тромбоцитів. Найбільші ШОЕ, лейкоцитоз, найменша кількість еритроцитів та концентрація гемоглобіну на 3-ю добу характеризують найвищу інтенсивність системної запальної реакції та метаболічних зрушень. Хвиля зниження кількості тромбоцитів та збільшення їх спонтанної агрегації визначали тромбонебезпечний період на 7-у добу. На 10-у добу встановили тенденцію до відновлення і стабілізації загальних гематологічних показників. Отже, тромбонайнебезпечними є 1-а і 7-а доба. Тенденція до тромбоцитопенії на 10-у добу вказує на те, що до кінця післяопераційного періоду кількість тромбоцитів повністю не відновлюється, хоча спонтанна агрегація є фізіологічною. Це може свідчити про залишкові мікротромбози і визначає необхідність проведення профілактичних заходів щодо ліквідації їх і усунення негативних наслідків у подальший період.

Хворі на піометру собаки до овариогістеректомії мали певні зрушення системи гемостазу, що свідчили про перебіг синдрому ДВЗ підгострої форми стадії коагулопатії споживання (табл. 3). Хірургічне втручання призводить до тромбопластинемії у зв'язку з обов'язковою травматизацією тканин (Мачабели М.С., 1970), являючись додатковим патологічним стимулом розвитку синдрому. Отже, гіперкоагуляція невід'ємно супроводжує перебіг післяопераційного періоду, особливо раннього, в який найбільше проявляються наслідки травми і знеболення.

Зв'язок між судинно-тромбоцитарною та коагуляційною ланками гемостазу відображає індекс змочування судинної стінки. Його значення протягом 1-ї доби після операції знижується порівняно з доопераційним, що може бути зумовлене ліквідацією септичного осередку, але є значно більшим, ніж у контролі ($p < 0,001$). На 3-ю добу він найбільший ($p < 0,001$), що, можливо, зумовлене розвитком системної запальної відповіді на оперативне втручання, яка в свою чергу посилює ангіопатію внаслідок впливу медіаторів і продуктів запалення. Зниження індексу змочування судин до 10-ї доби визначає тенденцію до відновлення ендотелію судин.

Упродовж післяопераційного періоду протромбіновий час плазми (ПТЧ) має тенденцію до подовження ($p > 0,05$) і визначає зниження активності факторів протромбінового комплексу. Це свідчить про порушення їх синтезу печінкою (Кассирский И.А., 1979), що обумовлено розвитком синдрому ДВЗ під час доопераційного перебігу піометри.

Показники тромбінового часу плазми (ТЧ) у динаміці післяопераційного періоду мають хвилеподібні зрушення (табл. 3). Так, у 1-у добу спостерігається тенденція до подовження ТЧ ($p > 0,05$), визначаючи деякий дефіцит факторів згортання, що спричинений основною патологією. На 3-ю існує тенденція до його скорочення ($p > 0,05$) і вона характеризує додаткову хвилю тромбінемії, що викликана метаболічними змінами в організмі у катаболічну фазу. На 7-у добу ТЧ дещо подовжується ($p > 0,05$), виражаючи виснаження факторів згортання у катаболічну фазу, а до 10-ї доби значення показника відновлюється, що вказує на стабілізацію гомеостазу в анаболічну фазу післяопераційного періоду.

Показники часткового тромбoplastинового (ЧТЧ) та активованого часткового тромбoplastинового (АЧТЧ) часу, що характеризують внутрішній механізм активації тромбіну, до операції свідчать про гіперкоагулемію у даній ланці, а у післяопераційний період змінюються хвилеподібно. Вони найдовші у 1-у добу, що може бути зумовлено пригніченням активації у відповідь на ліквідацію септичного осередку та стрес-фактор, а на 3-ю добу час згортання скорочується і визначає додаткову активацію внутрішнього механізму згортання, очевидно, завдяки впливу клітинних факторів згортання формених елементів крові.

Таблиця 3 – Гемостазіограми сук після овариогістеректомії у післяопераційний період, $M \pm m$

Показник	До операції n=15	Післяопераційний період, діб				Контроль n=17
		1 n=9	3 n=10	7 n=9	10 n=6	
Спорт. згортання крові, с	247,4 ± 38,8	248,4 ± 52,9	273,3 ± 50,4	208,8 ± 26,3	245,2 ± 33,4	283,8 ± 12,2
Контактна фаза, с	95,7 ± 25,5	141,1 ± 58,0	89,4 ± 30,6	52,9 ± 7,9 ***	128,5 ± 26,4	151,6 ± 20,4

Силіконовий час згортання, с	295,9 ± 64,2	451,7 ± 109,5 ***	342 ± 59,8 ***	375,4 ± 64,1 ***	774,3 ± 203,6	918,9 ± 70,0
Індекс змочування	0,92 ± 0,04	0,69 ± 0,07 ***	0,87 ± 0,08 ***	0,60 ± 0,06 ***	0,37 ± 0,07	0,305 ± 0,02
Протромбіновий час плазми, с	22,1 ± 1,4	31,9 ± 7,4	24,8 ± 5,5	28,2 ± 3,7 *	22,8 ± 6,4	20,3 ± 1,2
Тромбіновий час плазми, с	20,8 ± 1,8	33,4 ± 7,4	19,4 ± 4,8	26,1 ± 4,9	22,5 ± 6,8	20,4 ± 2,2
Частковий тромбoplast. час, с	45,8 ± 7,4	136,9 ± 37,8	79,8 ± 20,7	112,5 ± 36,0	121,4 ± 42,5	61,4 ± 8,5
Актив. частковий тромбoplast. час, с	47,3 ± 7,1	147,8 ± 37,0 *	72,3 ± 17,7	70,5 ± 15,2	67,6 ± 15,7	45,8 ± 6,3
Активність ф.ХІІІ, %	88,95 ± 13,1	51,3 ± 14,9 **	53,8 ± 14,6 **	43,9 ± 8,4 ***	71,9 ± 19,2	102,2 ± 6,5
Ретракція згустку, %	55,9 ± 5,1	63,1 ± 5,5	39,1 ± 5,5 ***	52,5 ± 5,7	53,4 ± 7,3	66,8 ± 3,44
Спонтанний фібриноліз, %	12,7 ± 3,0	37,3 ± 9,5	10,99 ± 2,3 **	23,7 ± 9,6	40,6 ± 16,0	23,4 ± 4,7
ПДФ, г/л	0,25 ± 0,04	0,19 ± 0,01 ***	0,24 ± 0,04 **	0,16 ± 0,02 **	0,23 ± 0,07	0,08 ± 0,01
Етаноловий тест	0,75 ± 0,11	0,55 ± 0,15 **	0,58 ± 0,16 **	0,64 ± 0,16 **	0,53 ± 0,23	0,15 ± 0,02
Фосфатний тест	3,29 ± 0,21	2,1 ± 0,51 **	2,91 ± 0,35 ***	2,67 ± 0,59 **	1,67 ± 0,37 **	0,5 ± 0,07
Фібриноген, г/л	1,17 ± 0,24	1,21 ± 0,46	1,87 ± 0,52	1,17 ± 0,25 **	1,36 ± 0,35 *	2,31 ± 0,26
Еуглобуліновий лізис, хв.	15,3 ± 3,7	2,9 ± 1,4	9,9 ± 3,6	7,9 ± 2,8	1,4 ± 0,6 ***	4,8 ± 0,6
Толерантність плазми до гепарину						

0,6 од	390 ± 104,4	929,9 ± 247,3 **	1418,9 ± 209,8 ***	1069,1 ± 284,2 **	283,8 ± 11,5 **	208,7 ± 16,5
1,4 од	685,1 ± 165,4	1042,3 ± 201,7 **	1610,6 ± 155,7 ***	1122,25 ± 268,4 *	689 ± 249,8	395,0 ± 34,2
2,0 од	1104,2 ± 171,5	1570 ± 136,7 ***	1536,9 ± 169,4 ***	1182,5 ± 247,1 *	788,7 ± 227,8	592,4 ± 47,1

Примітка: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ (відносно контролю).

До 7-ї доби спостерігається тенденція до збільшення ЧТЧ і до скорочення АЧТЧ, що, на нашу думку, вказує на розвиток дефіциту факторів згортання завдяки споживанню їх, але збільшенню активності тромбоцитарного фактора 3 (ТФ-3) при найвищій адгезії-агрегації тромбоцитів. До 10-ї доби ЧТЧ прогресивно подовжується, а АЧТЧ скорочується, що свідчить про тромбоцитопатію внаслідок тромбоутворення, ознакою якої є збільшення активності ТФ-3 за умов дефіциту факторів внутрішнього механізму згортання крові.

При оцінці фібринолітичної ланки ми відмітили у 1-у добу вірогідне збільшення спонтанного фібринолізу порівняно з доопераційним показником ($p < 0,05$), який знижується на 3-ю добу і вірогідно відрізняється від контролю ($p < 0,01$). Відомо (Шанин Ю.Н. и др., 1978), що при багатьох стресорних впливах, особливо, у поєднанні з крововтратою і гіпоциркуляцією, спрацьовує пристосувальна реакція, що спрямована на згортання крові. Це необхідно для регенерації тканин і загоєння ран. Фібрин є матрицею, на якій розвивається регенераційна тканина. Отже, пригнічення фібринолізу у цей період є процесом закономірним. З 3-ї до 10-ї доби інтенсивність спонтанного фібринолізу наростає. Це відповідає зниженню кількості фібриногену у цей період. Ми вважаємо, що збільшення фібринолітичної активності у цей час спрямоване на ліквідацію тромбів у мікроциркуляторній мережі, що утворилися при перебігу піометри і у ранній післяопераційний період.

До 3-ї доби спостерігається зростання концентрації фібриногену, з 3-ї до 7-ї доби – зниження порівняно з контролем ($p < 0,01$), а з 7-ї до 10-ї – збільшення, але рівень фібриногену значно менший, ніж у контролі ($p < 0,05$). Залежність його від терміну післяопераційного періоду описується рівнянням $f(x) = 0,004x^4 - 0,07x^3 + 0,32x^2 - 0,22x + 1,17$, де x – доба післяопераційного періоду. Можливий механізм даних зрушень ми розглядаємо у зв'язку з динамікою продуктів метаболізму фібриногену/фібрину. Відомо (Краєвський А.Й., Рубленко М.В., 1998), що існує два шляхи метаболізації фібриногену – утворення РФМК під впливом тромбіну та ПДФ під впливом плазміну. У 1-у добу концентрація ПДФ дещо нижча, ніж до операції, хоча вірогідно більша порівняно з контролем ($p < 0,001$). Аналогічні зрушення установлені у скринінг-тестах відносно РФМК. Доопераційні показники цих тестів свідчать про наявний синдром ДВЗ стадії коагулопатії споживання. Отже, зниження цих маркерів ДВЗ у 1-у добу післяопераційного періоду може бути викликане ліквідацією септичного осередку як стимулятора

процесу, а також стрес-реакцією і тимчасовим уповільненням метаболічних процесів, обумовлених проведенням операції під загальним наркозом. На 3-ю добу концентрація ПДФ і РФМК найбільша ($p < 0,01$). Таким чином, 3-я доба післяопераційного періоду є піком плазмінемії і свідчить про найбільший реактивний фібриноліз у тромбах, а також тромбінемії – провідної патогенетичної ланки синдрому ДВЗ. На 7-у добу спостерігається зниження ПДФ, хоча це значення вірогідно більше порівняно з контролем ($p < 0,01$). Паралельно з найнижчою кількістю фібриногену ($p < 0,01$) це може свідчити про виснаження його запасів у зв'язку з переходом його у іншу якість – заблокування у РФМК, кількість яких залишається високою ($p < 0,01$). Отже, 7-а доба визначається високою тромбінемією на тлі зниження плазмінемії, що узгоджується з хвилиною тромбонебезпеки у цей період. До 10-ї доби кількість ПДФ збільшується, але різниця з контролем невірогідна ($p > 0,05$). Це свідчить про посилення плазмінемії і погоджується зі збільшенням фібринолізу, який спрямований на ліквідацію тромбів у мікроциркуляторному руслі, утворених як при перебігу піометри, так і у динаміці післяопераційного періоду. Динаміка концентрації продуктів метаболізму фібриногену описується рівняннями: для РФМК – $f(x) = 9 \cdot 10^4 x^4 - 0,03 x^3 + 0,14 x^2 - 0,3 x + 0,75$ в етаноловому тесті, $f(x) = 0,01 x^4 - 0,2 x^3 + 1,2 x^2 - 2,2 x + 3,29$ – у фосфатному тесті, де x – доба післяопераційного періоду.

Підсумовуючи отримані у наших дослідженнях дані, ми стверджуємо, що післяопераційний період у досліджуваних тварин був неускладненим і до свого завершення має тенденцію до відновлення гомеостазу. Цьому сприяло, перш за все, проведене нами комплексне лікування у перші три доби післяопераційного періоду, тобто під час перебігу катаболічної фази.

Таким чином, період після оваріогістеректомії закономірно супроводжується синдромом ДВЗ, обумовленим як основною хворобою, так і оперативним втручанням. Він перебігає у підгострій формі стадії коагулопатії споживання і найбільшої інтенсивності досягає на 3-ю добу, що викликано максимальними метаболічними зрушеннями, властивими катаболічній фазі. Небезпечними відносно тромбоутворення є 1-а і 7-а доба післяопераційного періоду, що може бути пов'язано із стресовими реакціями у 1-у та перебудовою метаболізму, спрямованою на загоєння операційної рани, на 7-у добу. Основні складові частини синдрому ДВЗ – внутрішньосудинні тромбоутворення та згортання крові – мають хвилеподібний фазний характер і не ліквідуються повністю до кінця післяопераційного періоду.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що виявляється в установленні фізіологічного статусу гематологічних і гемостазіологічних показників невагітних та вагітних собак, а також патофізіологічних особливостей у хворих піометрою сук.

2. Встановлені нами звужені нормативні величини показників системи гемостазу характеризують функціональні константи нормальної життєдіяльності близько 70% здорових собак і не залежать від статі і віку, окрім показнику гематокриту та активності фактору 3 тромбоцитів, які вірогідно знижені у молодняка собак віком до 1 року. Циркуляція у крові клінічно здорових собак розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та продуктів деградації фібриногена/фібрину (ПДФ) свідчить про те, що в організмі існує процес фізіологічного постійного внутрішньосудинного мікрозгорання крові та вторинного фібринолізу.
3. Зміни системи гемостазу у сук при фізіологічному перебігу вагітності якісно подібні за своїми характеристиками до показників, які проявляються у хворих піометрою тварин при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згорання крові (ДВЗ) на стадії коагулопатії споживання підгострої форми. Наявність внутрішньосудинного згорання крові визначає стан нестабільного гомеостатичного балансу, який може бути виведений з рівноваги дією будь-якого стимулу як екзогенного, так і ендогенного походження.
4. Система гемостазу сук при піометрі характеризується змінами, що вказують на розвиток синдрому ДВЗ підгострої форми септичного характеру.
5. Період після оваріогістеректомії, проведеної з метою лікування хворих піометрою сук, закономірно супроводжується синдромом ДВЗ, спричиненим як основною хворобою, так і оперативним втручанням, перебігає у підгострій формі стадії коагулопатії споживання. Він має тенденцію до загострення на 3-ю добу після операції і не ліквідується повністю до кінця післяопераційного періоду.
6. Вірогідними критеріями діагностики синдрому ДВЗ є збільшення у циркуляції ПДФ і РФМК, спонтанної агрегації тромбоцитів, тромбоцитопенія споживання, гіпофібриногенемія. Різнобічність у коагуляційних тестах є патогномонічною для стадії коагулопатії споживання синдрому ДВЗ.
7. Зміни системи гемостазу при фізіологічному перебігу вагітності якісно подібні до зрушень при піометрі і в післяопераційний період. Отже, незалежно від причини і стану тварин, це визначає і доводить, що зміни системи гемостазу організму є процес загальнобіологічний.
8. З метою лікування підгострої форми та профілактики розвитку гострої форми синдрому ДВЗ ефективно застосування комплексу лікарських засобів:
 - для нормалізації реологічних властивостей та зниження набряків – реополіглюкіну у дозі 5 мл на 1 кг маси тіла у два етапи, 0,5%-го розчину дипіридамола у дозі 1 мл на 100 мл фізіологічного розчину глюкози або натрію хлориду;
 - для детоксикації та забезпечення організму поживними речовинами – ізотонічних розчинів солей та глюкози у дозі 10 – 20 мл на 1 кг маси тіла;

- для загальної стимуляції організму – вітамінів та тканинних препаратів;
- для боротьби з септичними явищами – антибіотиків широкого спектру дії у комбінації з сульфаніламидами та 5%-им розчином метронідазолу у дозі 10 – 50 мл.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Встановлений нами синдром ДВЗ септичного генезу як основну патогенетичну ланку при перебігу піометри та після оваріогістеректомії сук враховувати при лікуванні і у визначенні прогнозу хвороби.
2. Наявність фізіологічних передумов до розвитку синдрому ДВЗ при вагітності сук враховувати для оцінки її перебігу і прогнозу завершення.
3. З метою лікування підгострої форми та профілактики гострої форми синдрому ДВЗ застосовувати запропоновану нами схему:
 - інфузії розчинів декстранів, ізотонічних розчинів солей або глюкози;
 - інфузії антиагрегантів і вазоділататорів (дипіридамол, трентал та ін.);
 - ін'єкції вітамінних і тканинних препаратів;
 - ін'єкції та інфузії антибіотиків широкого спектру дії у комбінації з сульфаніламидами та антианаеробними препаратами.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дубова О.А. Оцінка статусу гемостазу та нормативні показники у собак м.Житомира. // Міжвід. тематичний наук. зб. “Ветеринарна медицина”. – В.78, т.ІІ. – Харків. – 2000. – С. 69 – 76.
2. Дубова О.А. Критерії та методологія експрес-діагностики синдрому ДВЗ у собак. // Наук. вісн. Львівської Державної академії ветеринарної медицини ім. С.З.Гжицького. – Т.3 (№ 2). – Львів. – 2001. – С. 34 – 39.
3. Дубова О.А. Синдром ДВЗ як ланка патогенезу при перебігу піометри у сук. // Наук. вісн. Національного аграрного університету. – В.42. – Київ. – 2001. – С. 136 – 141.
4. Дубова О.А. Синдром ДВЗ в акушерсько-гінекологічній патології собак. // Наук. вісн. Національного аграрного університету. – В.55. – Київ. – 2002. – С. 204 – 207.
5. Дубова О.А. Стан системи гемостазу при вагітності собак: загальнопатологічні закономірності. // Наук. вісн. Львівської Державної академії ветеринарної медицини ім. С.З.Гжицького. – Т.4 (№ 2), ч.1. – Львів. – 2002. – С. 219 – 223.
6. Дубова О.А. Синдром ДВЗ як ускладнення після оваріогістеректомії у собак: лікування та профілактика. // Наук. праці Полтавської Державної аграрної академії. – Т.2 (21). Ветеринарні науки. – Полтава. – 2002. – С. 315 – 318.

7. Дубова О.А., Омеляненко М.М. Клінічні та патоморфологічні ознаки синдрому ДВЗ у собак. // Наук. вісн. Львівської Державної академії ветеринарної медицини ім. С.З.Гжицького. – Т.2 (№ 2), ч.4. – Львів. – 2000. – С. 172 – 176.

Здобувачем проведено лабораторні дослідження крові та патоморфологічні дослідження загиблих тварин, сформовано висновки.

Дубова О.А. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові при вагітності і піометрі у собак. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.07 – ветеринарне акушерство. – Національний аграрний університет, Київ, 2003.

Дисертація присвячена вивченню патогенезу, критеріїв діагностики, лікування хворих та профілактики набутої гемостазіопатії – синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) у собак, який є ланкою патогенезу піометри, а також ускладнює перебіг післяопераційного періоду внаслідок лікування хворих тварин. Вивчені зміни системи гемостазу при фізіологічному перебігу вагітності сук, що якісно подібні до зрушень, виявлених у хворих піометрою невагітних сук і визначають стан нестійкого гомеостатичного балансу в організмі тварини.

Проведеними дослідженнями системи гемостазу у здорових собак отримані звужені нормативні величини гематологічних і гемостазіологічних показників, що характеризують фізіологічні константи і мають значення для діагностики синдрому ДВЗ.

При порівнянні зрушень системи гемостазу при вагітності собак, а також при перебігу піометри і після овариогістеректомії, проведеної з метою лікування тварин, встановлено їх якісну подібність. Проведене теоретичне обґрунтування спільності і подібності зрушень гемостазу при вагітності і патогенезу ускладнення у вигляді синдрому ДВЗ при піометрі та після овариогістеректомії. Запропоновані і апробовані методи лікування тварин з підгострою формою синдрому і профілактики його загострення.

Ключові слова: синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, собаки, вагітність, піометра, овариогістеректомія, післяопераційний період, феномен Санареллі-Шварцмана.

Дубова О.А. Синдром дисемінованого внутрисосудистого свертывания крови при беременности и пиометре у собак. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата ветеринарных наук по специальности 16.00.07 – ветеринарное акушерство. – Национальный аграрный университет, Киев, 2003.

Диссертация посвящена изучению патогенеза, критериев диагностики, лечения и профилактики приобретенной гемостазиопатии – синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) у собак, который является звеном патогенеза пиометры, а также осложняет течение послеоперационного периода вследствие лечения больных животных. Изучены изменения системы гемостаза при физиологическом течении беременности собак, которые качественно подобны сдвигам, обнаруженным у больных пиометрой небеременных сук и определяют состояние нестойкого гомеостатического баланса в организме животного.

Проведенными исследованиями системы гемостаза у здоровых собак установлены суженные нормативные величины гематологических и гемостазиологических показателей, характеризующих физиологические константы и имеющих значение для диагностики синдрома ДВС. Установлено, что основные гематологические показатели не зависят от половой и возрастной категории животных, за исключением показателя гематокрита, который у молодых животных возрастом до 1 года в 1,2 раза ниже, чем у взрослых ($p < 0,05$). Показатели гемостазиограммы собак также не зависят от половых и видовых особенностей, за исключением времени активации тромбоцитарного фактора 3 (ТФ-3), который у молодых животных в 1,4 раза длиннее, чем у взрослых ($p < 0,05$). Обнаружена циркуляция в крови здоровых животных растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), свидетельствующая о том, что в организме существует процесс физиологического постоянного внутрисосудистого свертывания крови и вторичного фибринолиза.

При изучении показателей системы гемостаза при беременности сук обнаружены изменения, характеризующиеся динамической тромбоцитопенией на фоне увеличения спонтанной агрегации тромбоцитов, нарастанием уровня РФМК как показателя тромбинемии и концентрации ПДФ как критерия плазминемии, наибольшее значение которых определено на 40-е сутки беременности, то есть в период завершения плацентации. Эти изменения происходят сопряженно со снижением концентрации фибриногена, наименьшее значение которого установлено на 40-е сутки беременности. Указанные сдвиги качественно подобны изменениям, обнаруживаемым у больных пиометрой небеременных сук и указывающим на синдром ДВС подострой формы стадии коагулопатии потребления. Наличие внутрисосудистого свертывания при беременности определяет состояние нестойкого гомеостатического баланса, который может быть выведен из равновесия действием любого патологического стимула, что приведет к осложнениям беременности.

Установлено, что при пиометре ДВС-синдром выступает как звено патогенеза и протекает в подострой форме, определяя риск развития необратимых изменений при действии дополнительного стимула. Основаниями для установления диагноза являются достоверные изменения показательных критериев: увеличение в циркуляции крови концентрации ПДФ и уровня РФМК, гипофибриногемия,

тромбоцитопения потребления на фоне увеличенной спонтанной агрегации тромбоцитов. Разнонаправленность основных коагуляционных тестов характеризует стадию коагулопатии потребления. После проведения овариогистеректомии с целью лечения больных пиометрой животных установлено закономерное развитие синдрома ДВС в послеоперационный период с нарастанием интенсивности его на 3-и сутки. При этом на протяжении всего послеоперационного периода наблюдаются тромбоцитопения на фоне увеличенной спонтанной агрегации тромбоцитов, нарастание уровня РФМК и концентрации ПДФ, гипофибриногемия, разнонаправленность коагуляционных сдвигов, что определяет синдром ДВС подострой формы стадии коагулопатии потребления. Его проявления не исчезают полностью до конца послеоперационного периода. Предложена схема лечения животных с осложнением синдромом ДВС основного заболевания. Она включает в себя средства патогенетического воздействия на процесс.

Учитывая, что динамические исследования проводились на здоровых животных при нормальном течении беременности и в послеоперационный период без осложнений, рассчитані уравнения зависимости основных диагностических маркеров синдрома ДВС от срока нормально протекающего процесса. Это позволяет проводить мониторинг процесса при акушерской диспансеризации и в послеоперационный период для своевременного его обнаружения и сравнения с моделью неосложненных процессов.

Ключевые слова: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, собаки, беременность, пиометра, овариогистеректомия, послеоперационный период, феномен Санарелли-Шварцмана.

Dubova O.A. Syndrome of disseminated intravascular curtailing of a blood at pregnancy and pyometra of dogs. – Manuscript.

Dissertation on competition of scientific degree of the candidate of Veterinary sciences, on a speciality 16.00.07 – veterinary obstetrics. – National Agricultural University of Ukraine. – Kyiv. – 2003.

The thesis is dedicated to analysis of a pathogeny, yardsticks of diagnostic, treatment ill and preventive maintenance bought hemostasiopathia – syndrome of disseminated intravascular curtailing (DIC) of a blood for dogs, which one is a link of a pathogeny of a pyometra, and also complicates flow of the postoperative term owing to treatment ill animal. The changes of a system of a hemostasis are studied at physiological flow of pregnancy of dogs, which one are qualitatively look-alike to shifts, definite for an ill pyometra nonpregnant dogs and determine a condition of non-persistent homeostatic balance in an organism animal. The conducted researches of a system of a hemostasis for able-bodied dogs obtain reduced normative values of hematological and hemostasiological parameters, which one characterize physiological constants and matter for diagnostic of a syndrome DIC. At matching changes of a system of a hemostasis at pregnancy of dogs, and also at flow of a pyometra and after ovariohisterectomy, conducted with the purpose of treatment animal, their qualitative similarity is established. The idealized substantiation of a commonality and similarity of shifts of a hemostasis is

conducted at pregnancy and pathogeny of complication by the way of syndrome DIC at a pyometra and after ovariohysterectomy. Are offered and used methods of treatment animal with the subacute form of a syndrome and preventive maintenance of its peaking.

Key words: syndrom of disseminated intravascular curtailing of blood, dogs, pregnancy, pyometra, ovariohysterectomy, postoperative term, Sanarelli-Schwartzman phenomen.